

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
07. Dezember 2017 (07.12.2017)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2017/207340 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 403/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/062367

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Mai 2017 (23.05.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
16172162.6 31. Mai 2016 (31.05.2016) EP

(71) Anmelder: BAYER PHARMA AKTIENGESEL-
LSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: RING, Sven; Zeigenhainer Oberweg 3, 07749
Jena (DE). BOTHE, Ulrich; Kavaliertstraße 15, 13187
Berlin (DE). NUBBEMEYER, Reinhard; Moorweg 96,
13509 Berlin (DE). BÖMER, Ulf; Leipziger Straße 49,
16548 Glienicke (DE). GÜNTHER, Judith; Parkstraße 60,
13187 Berlin (DE). SCHMIDT, Nicole; 455 Mission Bay
Blvd. South, San Francisco, 94158-0000 (US). ANDRES,
Dorothee; Lennestraße 12a, 14471 Potsdam (DE). SIEBE-
NEICHER, Holger; Kruppstraße 18, 10557 Berlin (DE).

(74) Anwalt: BIP PATENTS; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789
Monheim am Rhein NRW (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, PHARMACEUTICAL
PREPARATIONS CONTAINING SAME, AND USE THEREOF TO PRODUCE MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE SUBSTITUIERTE BENZIMIDAZOLE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG,
PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE DIE DIESE ENTHALTEN, SOWIE DEREN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON
ARZNEIMITTELEN

(57) Abstract: The invention relates to novel substituted benzimidazoles, to methods for the production thereof, to the use thereof alone
or in combinations to treat and/or prevent diseases, and to the use thereof to produce medicaments for treating and/or preventing dis-
eases, in particular for treating and/or preventing endometriosis and endometriosis-associated pain and other symptoms associated with
endometriosis such as dysmenorrhea, dyspareunia, dysuria, and dyschezia, lymphomas, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis (in
particular psoriatic spondyloarthritis and Bekhterev's disease), lupus erythematosus, multiple sclerosis, macular degeneration, COPD,
gout, fatty liver diseases, insulin resistance, tumor diseases, kidney diseases and psoriasis.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte Benzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre
Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Her-
stellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe
von Endometriose sowie Endometriose-assoziiierter Schmerzen und anderer Endometriose-assoziiierter Symptome wie Dysmenorrhoe,
Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie, von Lymphomen, Rheumatoider Arthritis, Spondyloarthritis (insbesondere Spondylarthritis
psoriatica und Morbus Bechterew), Lupus erythematosus, Multipler Sklerose, Makuladegeneration, COPD, Gicht, Fettlebererkrankun-
gen, Insulinresistenz, Nierenerkrankungen, Tumorerkrankungen und Psoriasis.



WO 2017/207340 A1

Neue substituierte Benzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate die diese enthalten, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte Benzimidazole, die Verwendung der neuen substituierten Benzimidazole zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre
5 Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von proliferativen Erkrankungen, von Autoimmunerkrankungen, von metabolischen und von inflammatorischen Erkrankungen wie z.B. Rheumatoider Arthritis, Spondyloarthritis (insbesondere Spondyloarthritis psoriatica und Morbus Bechterew), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (englisch chronic obstructive pulmonary disease, Abkürzung: COPD),
10 Multipler Sklerose, Systemischem Lupus Erythematoses, Gicht, des metabolischen Syndroms, Fettleberhepatitis, Insulinresistenz, Nierenerkrankungen, Endometriose und entzündungsinduziertem oder chronischem Schmerz sowie von Lymphomen.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formel (I), die
15 die Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4 (IRAK4) hemmen.

Humanes IRAK4 (Interleukin-1 receptor-associated kinase 4) spielt eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung des Immunsystems. Deshalb ist diese Kinase ein wichtiges therapeutisches Zielmolekül für die Entwicklung von entzündungshemmenden Substanzen. IRAK4 wird von einer Vielzahl von Zellen exprimiert und vermittelt die Signaltransduktion von Toll-like Rezeptoren (TLR), außer TLR3,
20 sowie Rezeptoren der Interleukin (IL)-1 β Familie, bestehend aus dem IL-1R (Rezeptor), IL-18R, IL-33R und IL-36R (Janeway und Medzhitov, Annu. Rev. Immunol., 2002; Dinarello, Annu. Rev. Immunol., 2009; Flannery and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2010).

Weder IRAK4 Knockout Mäuse noch humane Zellen von Patienten, denen IRAK4 fehlt, reagieren auf die Stimulation von TLRs (außer TLR3) und der IL-1 β Familie (Suzuki, Suzuki, et al., Nature, 2002; Davidson, Currie, et al., The Journal of Immunology, 2006; Ku, von Bernuth, et al., JEM, 2007; Kim, Staschke, et al., JEM, 2007).
25

Die Bindung der TLR Liganden bzw. der Liganden der IL-1 β Familie an den jeweiligen Rezeptor führt zur Rekrutierung und Bindung von MyD88 [Myeloid differentiation primary response gene (88)] an den Rezeptor. Infolgedessen tritt MyD88 mit IRAK4 in Interaktion und es kommt zur Bildung
30 eines aktiven Komplexes, welcher mit den Kinasen IRAK1 oder IRAK2 interagiert und diese aktiviert (Kollewe, Mackensen, et al., Journal of Biological Chemistry, 2004; Precious et al., J. Biol. Chem., 2009). Infolgedessen wird der NF (nuclear factor)- κ B Signalweg und der MAPK (Mitogen-activated protein kinase) Signalweg aktiviert (Wang, Deng, et al., Nature, 2001). Die Aktivierung des NF- κ B Signalweges als auch des MAPK Signalweges führen zu Prozessen, die mit verschiedenen
35 Immunprozessen assoziiert sind. So kommt es beispielsweise zu einer erhöhten Expression von unterschiedlichen inflammatorischen Signalmolekülen und Enzymen, wie z.B. Zytokinen, Chemokinen und COX-2 (Cyclooxygenase-2), und zu einer erhöhten mRNA Stabilität von

inflammationsassoziierten Genen wie beispielsweise COX-2, IL-6 (Interleukin-6)-, IL-8 (Holtmann, Enninga, et al., Journal of Biological Chemistry, 2001; Datta, Novotny, et al., The Journal of Immunology, 2004). Des Weiteren können diese Prozesse mit der Proliferation und der Differenzierung von bestimmten Zelltypen, wie z.B. Monozyten, Makrophagen, Dendritischen Zellen, T-Zellen und B-Zellen einhergehen (Wan, Chi, et al., Nat Immunol, 2006; McGettrick and J. O'Neill, British Journal of Haematology, 2007).

Die zentrale Rolle von IRAK4 in der Pathologie von unterschiedlichen inflammatorischen Erkrankungen konnte bereits durch den direkten Vergleich von Wildtyp (WT) Mäusen mit genetisch veränderten Tieren mit einer Kinase-inaktiven Form des IRAK4 (IRAK4 KDKI) gezeigt werden. IRAK4 KDKI Tiere weisen ein verbessertes Krankheitsbild im Tiermodell für Multiple Sklerose, Atherosklerose, Herzinfarkt und Alzheimer auf (Rekhter, Staschke, et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, 2008; Mackawa, Mizue, et al., Circulation, 2009; Staschke, Dong, et al., The Journal of Immunology, 2009; Kim, Febbraio, et al., The Journal of Immunology, 2011; Cameron, Tse, et al., The Journal of Neuroscience, 2012). Des Weiteren zeigte sich, dass die Deletion von IRAK4 im Tiermodell vor einer viral-induzierten Myokarditis infolge einer verbesserten anti-viralen Reaktion bei gleichzeitig verringerter systemischer Inflammation schützt (Valaperti, Nishii, et al., Circulation, 2013). Außerdem wurde gezeigt, dass die Expression von IRAK4 mit dem Ausmaß des Vogt-Koyanagi-Harada-Syndroms korreliert (Sun, Yang, et al., PLoS ONE, 2014).

Zudem konnte die hohe Relevanz von IRAK4 für die Immunkomplex-vermittelte IFN α (Interferon-alpha) Produktion durch plasmazytoide Dendritische Zellen, ein Schlüsselprozess bei der Pathogenese des Systemischen Lupus Erythematoses (SLE), gezeigt werden (Chiang et al., The Journal of Immunology, 2010). Des Weiteren ist der Signalweg mit Fettleibigkeit (Adipositas) assoziiert (Ahmad, R., P. Shihab, et al., Diabetology & Metabolic Syndrome, 2015).

Neben der essentiellen Rolle von IRAK4 bei der angeborenen Immunität gibt es auch Hinweise, dass IRAK4 die Differenzierung der sogenannten Th17 T-Zellen, Komponenten der adaptiven Immunität, beeinflusst. In Abwesenheit der IRAK4 Kinaseaktivität werden weniger IL-17 produzierende T-Zellen (Th17 T-Zellen) im Vergleich zu WT Mäusen generiert. Durch die Inhibition von IRAK4 ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Atherosklerose, Diabetes mellitus Typ 1, Rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritis (insbesondere Spondyloarthritis psoriatica und Morbus Bechterew), Lupus erythematoses, Psoriasis, Vitiligo, Riesenzellarteriitis, chronisch entzündlicher Darmerkrankung und Viruserkrankungen, wie z.B. HIV (Humane Immundefizienz-Virus), Hepatitis Virus möglich (Staschke, et al., The Journal of Immunology, 2009; Marquez, et al., Ann Rheum Dis, 2014; Zambrano-Zaragoza, et al., International Journal of Inflammation, 2014; Wang, et al., Experimental and Therapeutic Medicine, 2015; Ciccia, et al., Rheumatology, 2015).

Durch die zentrale Rolle von IRAK4 in der MyD88-vermittelten Signalkaskade von TLRs (außer TLR3) und der IL-1 Rezeptorfamilie kann die Inhibition von IRAK4 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von durch die genannten Rezeptoren vermittelte Erkrankungen genutzt werden. TLRs als auch Komponenten der IL-1 Rezeptorfamilie sind in der Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis Arthritis, Myasthenia gravis, der Vaskulitis wie beispielsweise Morbus Behçet, Granulomatose mit Polyangiitis und Riesenzellararteriitis, Pankreatitis, des Systemischen Lupus Erythematoses, der Dermamyositis und Polymyositis, des Metabolischen Syndroms inklusive z.B. Insulinresistenz, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Adipositas, der Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2), der diabetischen Nephropathie, der Osteoarthritis, des Sjögren-Syndroms, und der Sepsis involviert (Yang, Tuzun, et al., J Immunol, 2005; Candia, Marquez et al., The Journal of Rheumatology, 2007; Scanzello, Plaas, et al. Curr Opin Rheumatol, 2008; Deng, Ma-Krupa, et al., Circ Res, 2009; Roger, Froidevaux, et al, PNAS, 2009; Devaraj, Tobias, et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011; Kim, Cho, et al., Clin Rheumatol, 2010; Carrasco et al., Clinical and Experimental Rheumatology, 2011; Gambuzza, Licata, et al., Journal of Neuroimmunology, 2011; Fresno, Archives Of Physiology And Biochemistry, 2011; Volin and Koch, J Interferon Cytokine Res, 2011; Akash, Shen, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012; Goh and Midwood, Rheumatology, 2012; Dasu, Ramirez, et al., Clinical Science, 2012; Ouziel, Gustot, et al., Am J Patho, 2012; Ramirez and Dasu, Curr Diabetes Rev, 2012, Okiyama et al., Arthritis Rheum, 2012; Chen et al., Arthritis Research & Therapy, 2013; Holle, Windmoller, et al., Rheumatology (Oxford), 2013; Li, Wang, et al., Pharmacology & Therapeutics, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013; Caso, Costa, et al., Mediators of Inflammation, 2014; Cordiglieri, Marolda, et al., J Autoimmun, 2014; Jialal, Major, et al., J Diabetes Complications, 2014; Kaplan, Yazgan, et al., Scand J Gastroenterol, 2014; Talabot-Aye, et al., Cytokine, 2014; Zong, Dorph, et al., Ann Rheum Di, 2014; Ballak, Stienstra, et al., Cytokine, 2015; Timper, Seelig, et al., J Diabetes Complications, 2015). Hauterkrankungen wie Psoriasis, atopische Dermatitis, Kindler Syndrom, bullösen Pemphigoid, allergische Kontaktdermatitis, Alopecia areata, Acne inversa und Acne vulgaris sind mit dem IRAK4-vermittelten TLR-Signalweg bzw. der IL-1R Familie assoziiert (Schmidt, Mittnacht, et al., J Dermatol Sci, 1996; Hoffmann, J Invest Dermatol Symp Proc, 1999; Gilliet, Conrad, et al., Archives of Dermatology, 2004; Niebuhr, Langnickel, et al., Allergy, 2008; Miller, Adv Dermatol, 2008; Terhorst, Kalali, et al., Am J Clin Dermatol, 2010; Viguiet, Guigue, et al., Annals of Internal Medicine, 2010; Cevikbas, Steinhoff, J Invest Dermatol, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., Archives of Dermatology, 2012; Dispenza, Wolpert, et al., J Invest Dermatol, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., Archives of Dermatology, 2012; Gresnigt and van de Veerdonk, Seminars in Immunology, 2013; Selway, Kurczab, et al., BMC Dermatology, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013; Wollina, Koch, et al. Indian Dermatol Online, 2013; Foster, Baliwag, et al., The Journal of Immunology, 2014). Auch bei pulmonalen Erkrankungen wie Lungenfibrose, obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), akutem Atemnot-Syndrom (ARDS), akuter Lungenschädigung (ALI), interstitieller Lungenerkrankung

(ILD), Sarkoidose und pulmonaler Hypertonie zeigt sich eine Assoziation mit verschiedenen TLR-vermittelten Signalwegen. Bei der Pathogenese der pulmonalen Erkrankungen kann es sich sowohl um infektiös vermittelte als auch um nicht-infektiös vermittelte Prozesse handeln (Ramirez Cruz, Maldonado Bernal, et al., *Rev Alerg Mex*, 2004; Jeyaseelan, Chu, et al., *Infection and Immunity*, 5 2005; Seki, Tasaka, et al., *Inflammation Research*, 2010; Xiang, Fan, et al., *Mediators of Inflammation*, 2010; Margaritopoulos, Antoniou, et al., *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2010; Hilberath, Carlo, et al., *The FASEB Journal*, 2011; Nadigel, Prefontaine, et al., *Respiratory Research*, 2011; Kovach and Standiford, *International Immunopharmacology*, 2011; Bauer, Shapiro, et al., *Mol Med*, 2012; Deng, Yang, et al., *PLoS One*, 2013; Freeman, Martinez, et al., *Respiratory Research*, 10 2013; Dubaniewicz, A., *Human Immunology*, 2013). TLRs als auch IL-1R Familienmitglieder sind auch in die Pathogenese anderer inflammatorischer Erkrankungen wie Allergie, Behçet-Krankheit, Gicht, Lupus erythematoses, Adult Morbus Still-Krankheit, Perikarditis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie Kolitis ulcerosa und Morbus Crohn, Transplantatabstoßung und Graft-versus-Host-Reaktion involviert, so dass die Inhibition von IRAK4 hier ein geeigneter prophylaktischer und/oder therapeutischer Ansatz ist (Liu-Bryan, Scott, et al., *Arthritis & Rheumatism*, 2005; Piggott, Eisenbarth, et al., *J Clin Inves*, 2005; Christensen, Shupe, et al., *Immunity*, 2006; Cario, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010; Nickerson, Christensen, et al., *The Journal of Immunology*, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao, et al., *Immunity*, 2006; Heimesaat, Fischer, et al., *PLoS ONE*, 2007; Heimesaat, Nogai, et al., *Gut*, 2010; Kobori, Yagi, et al., *J Gastroenterol*, 2010; Schmidt, Raghavan, et al., *Nat Immunol*, 20 2010; Shi, Mucsi, et al., *Immunological Reviews*, 2010; Leventhal and Schroppel, *Kidney Int*, 2012; Chen, Lin, et al., *Arthritis Res Ther*, 2013; Hao, Liu, et al., *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; Kreisel and Goldstein, *Transplant International*, 2013; Li, Wang, et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Walsh, Carthy, et al., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013; Zhu, Jiang, et al., *Autoimmunity*, 2013; Yap and Lai, *Nephrology*, 2013; Vennegaard, Dyring-Andersen, et al., *Contact Dermatitis*, 25 2014; D'Elia, Brucato, et al., *Clin Exp Rheumatol*, 2015; Jain, Thongprayoon, et al., *Am J Cardiol*, 2015; Li, Zhang, et al., *Oncol Rep*, 2015).

Durch TLR- und IL-1R Familie-vermittelte gynäkologische Erkrankungen wie Adenomyosis, Dysmenorrhoe, Dyspareunie und Endometriose, insbesondere Endometriose-assoziierte Schmerzen und andere Endometriose-assoziierte Symptome wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und 30 Dyschezie, können durch den prophylaktischen und/oder therapeutischen Einsatz von IRAK4 Inhibitoren positiv beeinflusst werden (Akoum, Lawson, et al., *Human Reproduction*, 2007; Allhorn, Boing, et al., *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008; Lawson, Bourcier, et al., *Journal of Reproductive Immunology*, 2008; Sikora, Mielczarek-Palacz, et al., *American Journal of Reproductive Immunology*, 2012; Khan, Kitajima, et al., *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013; 35 Santulli, Borghese, et al., *Human Reproduction*, 2013). Der prophylaktische und/oder therapeutische Einsatz von IRAK4 Inhibitoren kann außerdem Atherosklerose positiv beeinflussen (Seneviratne,

Sivagurunathan, et al., *Clinica Chimica Acta*, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi, et al., *International Journal of Molecular Sciences*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013).

Neben den bereits aufgeführten Erkrankungen werden IRAK4-vermittelte TLR-Prozesse in der Pathogenese von Augenerkrankungen wie retinale Ischämie, Keratitis, allergisch bedingte Konjunktivitis, Keratoconjunctivitis sicca, Makuladegeneration und Uveitis beschrieben (Kaarniranta and Salminen, *J Mol Med (Berl)*, 2009; Sun and Pearlman, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009; Redfern and McDermott, *Experimental Eye Research*, 2010; Kezic, Taylor, et al., *J Leukoc Biol*, 2011; Chang, McCluskey, et al., *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2012; Guo, Gao, et al., *Immunol Cell Biol*, 2012; Lee, Hattori, et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012; Qi, Zhao, et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014).

Die Inhibition von IRAK4 ist außerdem ein geeigneter therapeutischer Ansatz für fibrotische Erkrankungen, wie beispielsweise Leberfibrose, Myokarditis, primär biliäre Zirrhose, zystische Fibrose (Zhao, Zhao, et al., *Scand J Gastroenterol*, 2011; Benias, Gopal, et al., *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012; Yang, L. and E. Seki, *Front Physiol*, 2012; Liu, Hu, et al., *Biochim Biophys Acta*, 2015).

Durch die Schlüsselstellung, die IRAK4 in TLR- und IL-1R Familie-vermittelten Erkrankungen hat, können chronische Lebererkrankungen wie beispielsweise Fettleberhepatitis und insbesondere nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease) und/oder nichtalkoholischer Fettleberhepatitis (NASH – non-alcoholic steatohepatitis), alkoholtoxische Hepatitis (ASH – alkoholische Steatohepatitis) präventiv und/oder therapeutisch mit IRAK4 Inhibitoren behandelt werden (Nozaki, Saibara, et al., *Alcohol Clin Exp Res*, 2004; Csak, T., A. Velayudham, et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011; Miura, Kodama, et al., *Gastroenterology*, 2010; Kamari, Shaish, et al., *J Hepatol*, 2011; Ye, Li, et al., *Gut*, 2012; Roh, Seki, *J Gastroenterol Hepatol*, 2013; Ceccarelli, S., V. Nobili, et al., *World J Gastroenterol*, 2014; Miura, Ohnishi, *World J Gastroenterol*, 2014; Stojavljevic, Palcic, et al., *World J Gastroenterol*, 2014).

Des Weiteren sind IRAK4 Inhibitoren auch zur Behandlung von Nierenfunktionsstörungen und Nierenerkrankungen geeignet, wie beispielsweise chronische Nierenkrankheit (chronic kidney disease, CKD), chronisches Nierenversagen, glomeruläre Krankheiten, diabetische Nephropathie, Lupus-Nephritis, IgA-Nephritis (Morbus Berger), Nephrosklerose. Die genannten Erkrankungen sind mit dem TLR Signalweg als auch mit Komponenten der IL-1 Rezeptorfamilie assoziiert (Suzuki, Suzuki, et al., *Journal of the American Society of Nephrology*, 2008; Hahn, Cho, et al., *Pediatric Nephrology*, 2009; Conti, Spinelli, et al., *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2010; Bao, Na, et al., *Journal of Clinical Immunology*, 2011; Devaraj, Tobias, et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011; Rosa Ramirez, and Ravi Krishna Dasu, *Curr Diabetes Rev*, 2012; Urbonaviciute, Starke, et al. *Arthritis & Rheumatism*, 2013; Batal, et al., *Transplantation*, 2014; Jialal, Major, et al., *J Diabetes Complications*, 2014; Lin, and Tang, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2014; Zawada, Rogacev, et al., *Epigenetic*, 2014; Elsherbiny and Al-Gayyar, *Cytokine*, 2016; Yang, et al., *Mol Med Rep*, 2016).

Aufgrund der zentralen Rolle von IRAK4 in TLR-vermittelten Prozessen ist durch die Inhibition von IRAK4 auch die Behandlung /und/oder Prävention von kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen wie z.B. myokardialen Reperfusionsschaden, Myokardinfarkt, Hypertonie, Bluthochdruck (Oyama, Blais, et al., Circulation, 2004; Timmers, Sluijter, et al., Circulation Research, 2008; Fang and Hu, Med Sci Monit, 2011; Bijani, International Reviews of Immunology, 2012; Bomfim, Dos Santos, et al., Clin Sci (Lond), 2012; Christia and Frangogiannis, European Journal of Clinical Investigation, 2013; Thompson and Webb, Clin Sci (Lond), 2013; Hernanz, Martínez-Revelles, et al., British Journal of Pharmacology, 2015; Frangogiannis, Curr Opin Cardiol, 2015; Bomfim, Echem, et al., Life Sciences, 2015) sowie Alzheimer, Schlaganfall, Hirnschlag, Schädel-Hirn-Trauma, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) und Parkinson möglich (Brough, Tyrrell, et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2011; Carty and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng, et al., The Journal of Immunology, 2011; Lim, Kou, et al., The American Journal of Pathology, 2011; Béraud and Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes, Wilkinson, et al., Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker, Morel, et al., Sci. Rep., 2013; Wang, Wang, et al., Stroke, 2013; Xiang, Chao, et al., Rev Neurosci, 2015; Lee, Lee, et al., J Neuroinflammation, 2015).

Aufgrund der Involvierung von TLR-vermittelten Signalen und IL-1 Rezeptorfamilie-vermittelten Signalen über IRAK4 bei Juckreiz und Schmerz inklusive akutem, chronischem, entzündlichem und neuropathischem Schmerz ist von einer therapeutischen Wirkung in den genannten Indikationen durch die Inhibierung von IRAK4 auszugehen. Für Schmerz seien beispielhaft Hyperalgesie, Allodynie, prämenstrueller Schmerz, Endometriose-assoziiierter Schmerz, postoperativer Schmerz, interstitielle Zystitis, CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom), Trigeminusneuralgie, Prostatitis, Schmerz verursacht durch Rückenmarksverletzungen, entzündungsinduzierter Schmerz, Kreuzschmerzen, Krebschmerzen, Chemotherapie-assoziiierter Schmerz, HIV behandlungs-induzierte Neuropathie, Verbrennungs-induzierter Schmerz und chronischer Schmerz zu nennen (Wolf, Livshits, et al., Brain, Behavior, and Immunity, 2008; Kim, Lee, et al., Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology, 2009; del Rey, Apkarian, et al., Annals of the New York Academy of Sciences, 2012; Guerrero, Cunha, et al., European Journal of Pharmacology, 2012; Kwok, Hutchinson, et al., PLoS ONE, 2012; Nicotra, Loram, et al., Experimental Neurology, 2012; Chopra and Cooper, J Neuroimmune Pharmacol, 2013; David, Ratnayake, et al., Neurobiology of Disease, 2013; Han, Zhao, et al., Neuroscience, 2013; Liu and Ji, Pflugers Arch., 2013; Stokes, Cheung, et al., Journal of Neuroinflammation, 2013; Zhao, Zhang, et al., Neuroscience, 2013; Liu, Zhang, et al., Cell Research, 2014; Park, Stokes, et al., Cancer Chemother Pharmacol, 2014; Van der Watt, Wilkinson, et al., BMC Infect Dis, 2014; Won, K. A., M. J. Kim, et al., J Pain, 2014; Min, Ahmad, et al., Photochem Photobiol., 2015; Schrepf, Bradley, et al., Brain Behav Immun, 2015; Wong, L., J. D. Done, et al., Prostate, 2015).

Dies gilt auch für einige onkologische Erkrankungen. Bestimmte Lymphome, wie beispielsweise ABC-DLBCL (Aktivierte B Zellen-Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom), Mantelzelllymphom und Morbus Waldenström als auch chronisch lymphatische Leukämie, Melanoma, Pankreastumor und Leberzellkarzinom sind durch Mutationen in MyD88 oder Veränderungen in der MyD88-Aktivität charakterisiert, die durch einen IRAK4 Inhibitor behandelt werden können (Ngo, Young, et al., Nature, 2011; Puente, Pinyol, et al., Nature, 2011; Ochi, Nguyen, et al., J Exp Med, 2012; Srivastava, Geng, et al., Cancer Research, 2012; Treon, Xu, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Choi, Kim, et al., Human Pathology, 2013; (Liang, Chen, et al., Clinical Cancer Research, 2013). Des Weiteren spielt MyD88 eine wichtige Rolle in Ras-abhängigen Tumoren, so dass IRAK4 Inhibitoren auch zu deren Behandlung geeignet sind (Kfoury, A., K. L. Corf, et al., Journal of the National Cancer Institute, 2013). Es ist außerdem von einer therapeutischen Wirkung bei Brustkrebs, Ovarialkarzinom, Kolorektales Karzinom, Kopf-Hals-Karzinom, Lungenkrebs, Prostatakrebs durch die Inhibierung von IRAK4 auszugehen, da die genannten Indikationen mit dem Signalweg assoziiert sind (Szczepanski, Czystowska, et al., Cancer Res, 2009; Zhang, He, et al., Mol Biol Rep, 2009; Wang, Qian, et al., Br J Cancer Kim, 2010; Jo, et al., World J Surg Oncol, 2012; Zhao, Zhang, et al.; Front Immunol, 2014; Chen, Zhao, et al., Int J Clin Exp Pathol, 2015).

Inflammatorische Erkrankungen wie CAPS (Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome), inklusive FCAS (familiäre Kälteurtikaria), MWS (Muckle-Wells-Syndrom), NOMID- (neonatal-onset multisystem inflammatory disease) und CONCA- (chronic infantile, neurological, cutaneous, and articular) Syndrom; FMF (familiäres Mittelmeerfieber), HIDS (Hyper-IgD-Syndrom), TRAPS (Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Syndrom), juvenile idiopathische Arthritis, Adult Morbus Still-Krankheit, Morbus Adamantiades-Behçet, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Keratoconjunctivitis sicca, PAPA-Syndrom (Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Akne), Schnitzler Syndrom und Sjögren Syndrom werden durch die Blockierung des IL-1 Signalweges behandelt, so dass auch hier ein IRAK4 Inhibitor zur Behandlung der genannten Krankheiten geeignet ist (Narayanan, Corrales, et al., Cornea, 2008; Brenner, Ruzicka, et al., British Journal of Dermatology, 2009; Henderson and Goldbach-Mansky, Clinical Immunology, 2010; Dinarello, European Journal of Immunology, 2011; Gul, Tugal-Tutkun, et al., Ann Rheum Dis, 2012; Pettersson, Annals of Medicine, 2012; Ruperto, Brunner, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Nordström, Knight, et al., The Journal of Rheumatology, 2012; Vijmasi, Chen, et al., Mol Vis, 2013; Yamada, Arakaki, et al., Opinion on Therapeutic Targets, 2013; de Koning, Clin Transl Allergy, 2014). Der Ligand des IL-33R, IL-33, ist insbesondere in der Pathogenese von akutem Nierenversagen involviert, so dass die Inhibition von IRAK4 zur Prophylaxe und/oder Behandlung ein geeigneter Therapieansatz ist (Akca, Nguyen, et al., Journal of the American Society of Nephrology, 2011). Komponenten der IL-1 Rezeptorfamilie sind mit Myokardinfarkt, unterschiedlichen pulmonalen Erkrankungen wie Asthma, COPD, idiopathischer interstitieller Pneumonie, allergische Rhinitis, Lungenfibrose und akutem Atemnot-Syndrom (ARDS) assoziiert, so dass eine prophylaktische

und/oder therapeutische Wirkung in den genannten Indikationen durch die Inhibierung von IRAK4 zu erwarten ist (Kang, Homer, et al., The Journal of Immunology, 2007; Imaoka, Hoshino, et al., European Respiratory Journal, 2008; Couillin, Vasseur, et al., The Journal of Immunology, 2009; Abbate, Kontos, et al., The American Journal of Cardiology, 2010; Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010; Pauwels, Bracke, et al., European Respiratory Journal, 2011; Haenuki, Matsushita, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012; Yin, Li, et al., Clinical & Experimental Immunology, 2012; Abbate, Van Tassell, et al., The American Journal of Cardiology, 2013; Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Bunting, Shadie, et al., BioMed Research International, 2013; Byers, Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Kawayama, Okamoto, et al., J Interferon Cytokine Res, 2013; Martínez-González, Roca, et al., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013; Nakanishi, Yamaguchi, et al., PLoS ONE, 2013; Qiu, Li, et al., Immunology, 2013; Li, Guabiraba, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014; Saluja, Ketelaar, et al., Molecular Immunology, 2014; Lugin, Parapanov, et al., The Journal of Immunology, 2015).

Aus dem Stand der Technik sind eine Vielzahl von IRAK4 Inhibitoren bekannt (siehe beispielsweise Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 – 133).

WO2015091426 beschreibt Indazole wie Beispiel WO2015091426-64, die an der Position 2 mit einer Carboxamidseitenkette substituiert sind und IRAK-4 inhibieren. Benzimidazole werden jedoch nicht beschrieben.

In WO2003030902 und in Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 2842–2845 sind 2- Carboxamido-benzimidazole als IRAK4 Inhibitoren beschrieben.

WO13042137 beschreibt Benzimidazole als IRAK4-Inhibitoren, die an Position 2 mit Morpholin substituiert sind, wobei das Morpholin über den Ringstickstoff mit dem Benzimidazol verknüpft ist. Des Weiteren sind die Benzimidazole an Position 1 nicht substituiert. Die Benzimidazole können an Position 5 mit einem Hydroxyalkyl substituiert sein, wobei 2-hydroxypropan-2-yl nicht explizit in WO 13042137 offenbart ist. WO 13042137-48 (6'-amino-N-(2-morpholino-1 H-benzo[d]imidazol-6-yl)-[2,3'-bipyridine]-6-carboxamide) wird als einziges Benzimidazol-Derivat explizit offenbart.

WO2006030031 beschreibt unter anderem Benzimidazole als positive allosterische Modulatoren des mGluR2, die an Position 1 mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein können. Eine Substitution mit Methyl ist jedoch nicht explizit offenbart. Ebenfalls sind keine Benzimidazole explizit offenbart.

WO2004072069 beschreibt Benzimidazolcarboxamide als Vanilloid Rezeptor (VR1) Antagonisten für die Schmerzbehandlung, welche an der Carboxamidgruppe mit substituiertem Heteroaryl substituiert sein können. Als mögliche Heteroaryle sind Pyridyl, bevorzugt 3-Pyridyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Pyrazolyl geneannt. Des Weiteren können sie an Position 1 mit C₁-C₁₂-Alkyl und an Position 5 mit C₁-C₁₂-Alkyl, welches mit –OH substituiert sein kann, substituiert sein. Explizit werden nur 2 Benzimidazole offenbart: WO2004072069-11 (N-(1H-Benzimidazol-6-yl)-6-(4-fluorophenyl)-2-methyl-nicotinamide) und WO2004072069-12 (6-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-N-(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)-nicotinamide).

WO9422839 beschreibt Benzimidazole als Antagonisten des Dopamin D₄ Rezeptors, welche an Position 5 mit einem Kohlenwasserstoff substituiert sein können. Kohlenwasserstoffe sind lineare, verzweigte oder cyclische Gruppen welche bis zu 18 Kohlenstoffatome enthalten können wie z.B. C₁-C₆-Alkyl. Es sind jedoch keine Benzimidazole, welche an Position 5 mit Hydroxyalkyl substituiert sind, offenbart.

WO200157020 beschreibt Benzimidazole als Inhibitoren des Factor Xa. Die Benzimidazole können an Position 2 substituiert sein mit:

- C₁-C₈-Alkyl, welches jedoch nicht substituiert sind,
- C₁-C₆-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl, jedoch nicht C₁-C₆-Alkyl-C₃-C₈-Heterocycloalkyl
- C₁-C₈-Alkyl- NR¹⁰R¹⁰, wobei R¹⁰ H oder C₁-C₈-Alkyl sein kann
- C₁-C₈-OR¹⁰, wobei R¹⁰ H oder C₁-C₈-Alkyl sein kann.

WO 2010042785 beschreibt die Verwendung von Benzimidazolen für negative Chemotaxis. Die beschriebenen Benzimidazole können an Position 5 mit C₁-C₁₀-Alkyl substituiert sein, jedoch liegt C₁-C₁₀-Alkyl selbst unsubstituiert vor.

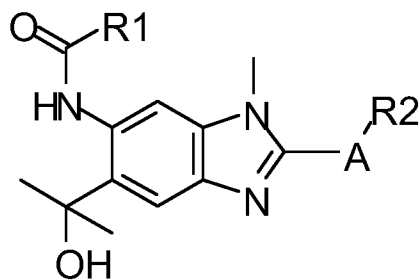
In WO 2013186229 werden TNF-alpha modulierende Benzimidazole beschrieben. 1-Methyl substituierte Benzimidazole werden jedoch nicht offenbart.

WO2007076092 beschreibt Benzimidazole als Raf-Kinase Modulator, welche an Position 5 jedoch nicht mit Hydroxyalkyl substituiert sind.

Es werden also keine Benzimidazolderivate mit einem 3-Hydroxybutanylrrest an Position 5 und einem 1-Methylrest explizit beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die als Inhibitoren der Interleukin-1 Receptor Associated Kinase-4 (IRAK4) wirken.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



Formel (I)

5 worin

R^1 für ein 5 oder 6-gliedriges Heteroaryl, das ein oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, S und N enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom verknüpft ist, steht,

wobei ein 5-gliedriges Heteroaryl einfach mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, substituiert sein kann

und wobei im Fall, dass das 5-gliedriges Heteroaryl die Bedeutung Pyrazolyl hat, Pyrazolyl einfach mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, am N substituiert sein kann;

und wobei ein 6-gliedriges Heteroaryl einfach oder zweifach gleich oder verschieden mit Halogen, C_1 - C_3 -Alkoxy, NH_2 , C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, substituiert sein kann

A für eine Bindung oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

R^2 im Fall das A C_1 - C_6 -Alkyl ist, für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkoxy, $S(=O)_2$ - C_1 - C_3 -Alkyl, $NH(C_1-C_3-Alkyl)$, $N(C_1-C_3-Alkyl)_2$ oder ein 4,5 oder 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome oder Heteroatomgruppen ausgewählt aus O, S, $S(=O)_2$, N, NH, $N(C_1-C_3-Alkyl)$ enthält und entweder über ein Ring-Kohlenstoffatom oder Ring-Stickstoffatom verknüpft ist, steht,

oder

R^2 im Fall das A eine Bindung ist,

für C_1 - C_6 -Alkyl steht, welches einfach mit -OH substituiert sein kann,

oder

für ein 5 oder 6 gliedriges Heterocycloalkyl steht, das ein Heteroatom oder eine Heteroatomgruppe ausgewählt aus $N(C_1-C_3-Alkyl)$, O, $S(=O)_2$ enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom des Heterocycloalkyls verknüpft ist,

und ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

Die neuen IRAK4 Inhibitoren sind insbesondere zur Behandlung und zur Prävention von proliferativen, metabolischen und entzündlichen Erkrankungen geeignet, die durch ein überreagierendes Immunsystem charakterisiert sind. Besonders genannt seien hier entzündliche Hauterkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenerkrankungen, Augenerkrankungen, 5 neurologische Erkrankungen, Schmerzerkrankungen und Krebserkrankungen.

Des Weiteren sind die neuen IRAK4 Inhibitoren geeignet zur Behandlung und Prävention

- von Autoimmun- und inflammatorischen Erkrankungen, insbesondere Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Systemischer Lupus Erythematoses, Spondyloarthritiden und Gicht,
- 10 • von Stoffwechselerkrankungen, insbesondere Lebererkrankungen wie Fettleber sowie
- sowie Nierenerkrankungen, insbesondere chronische Nierenkrankheit, Nephropathien sowie
- von gynäkologischen Erkrankungen, insbesondere von Endometriose sowie von Endometriose-assoziierten Schmerzen und anderen Endometriose-assoziierten Symptomen wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie.

15 Wenn bei den im Folgenden beschriebenen Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen der Erfindung eine Verbindung in der Form eines Salzes der korrespondierenden Base bzw. Säure aufgeführt ist, so ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung eines solchen Salzes, wie es nach dem jeweiligen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren erhalten wurde, in der Regel nicht bekannt. 20 Sofern nicht genauer spezifiziert, sind daher Namens- und Strukturformel-Zusätze wie beispielsweise "Hydrochlorid", "Trifluoracetat", "Natrium-Salz" bzw. " x HCl", " x CF₃COOH", " x Na⁺" bei solchen Salzen nicht stöchiometrisch zu verstehen, sondern haben allein deskriptiven Charakter bezüglich der enthaltenen salzbildenden Komponenten.

Sinngemäß gleiches gilt für den Fall, dass Synthese-Intermediate oder Ausführungsbeispiele oder 25 Salze hiervon nach den beschriebenen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren in Form von Solvaten, wie beispielsweise Hydraten, erhalten wurden, deren stöchiometrische Zusammensetzung (sofern definierter Art) nicht bekannt ist.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und 30 Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

35 Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische

Anwendungen selbst nicht geeignet sind, aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

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

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze
10 üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin,
15 Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/
25 oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiraler bzw. chiraler Phase.

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

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der
35 erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden

können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie 2H (Deuterium), 3H (Tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoffverteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit 3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den für die Ausführungsbeispiele angegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

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

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

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgenden Bedeutungen:

5 Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, 1-Ethylpropyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, n-Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1-Ethylbutyl und 2-Ethylbutyl genannt.

10 Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl genannt.

15 Heterocycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus mit insgesamt 4 bis 6 Ringatomen, bei dem ein oder zwei Ring-Kohlenstoffatome durch gleiche oder verschiedene Heteroatome oder Heteroatomgruppen aus der Reihe N, NH, N(C₁-C₃-Alkyl), O, S, und/oder SO₂ ersetzt werden. Beispielhaft seien genannt: Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl, 1-Methylazetidin-3-yl, 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl, Tetrahydro-2H-pyran-4-yl, Oxetan-3-yl.

20 Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für ein monocyclisches, aromatisches Ringsystem mit 5 oder 6 Ringatomen, das ein oder zwei Ringheteroatome enthält und das über ein Ring-Kohlenstoffatom gebunden ist.

25 Bei der Heteroarylgruppe kann es sich um eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe wie zum Beispiel Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl oder Tetrazolyl; oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe wie zum Beispiel Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Triazinyl handeln.

30 Im Allgemeinen, und wenn nicht anders erwähnt, schließen die Heteroaryl- oder Heteroarylenreste alle möglichen isomeren Formen davon ein, z. B. Tautomere und Positionsisomere in Bezug auf den Anbindungspunkt zum Rest des Moleküls. Somit schließt, als erläuterndes, nicht einschließendes Beispiel, der Begriff Pyridinyl Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl und Pyridin-4-yl ein; oder der Begriff Thienyl schließt Thien-2-yl und Thien-3-yl ein.

35

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielphaft seien Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, und Isopropoxy, genannt.

5 Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor und Brom. Bevorzugt ist Fluor.

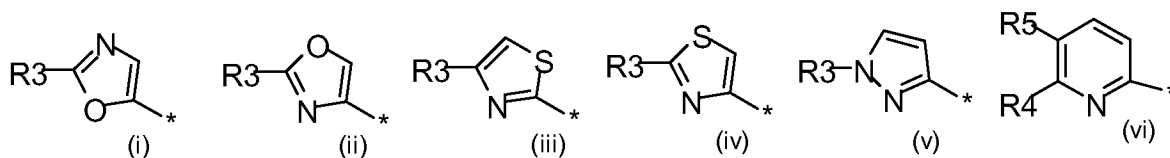
Hydroxy steht im Rahmen der Erfindung für OH.

Ein Symbol * an einer Bindung bedeutet die Verknüpfungsstelle im Molekül.

10

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist.

15 Eine weitere Ausführungsform von R^1 ist eine Gruppe ausgewählt aus



wobei

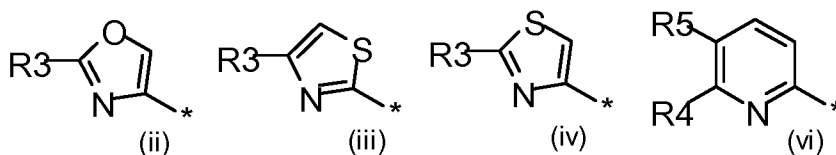
R^3 für C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, steht ,

20 R^4 für C_1 - C_3 -Alkoxy, NH_2 oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, steht, und

R^5 für Wasserstoff oder Halogen steht und

* die Verknüpfungsstelle im Molekül bezeichnet.

25 Eine ebenfalls weitere Ausführungsform von R^1 ist eine Gruppe ausgewählt aus



wobei

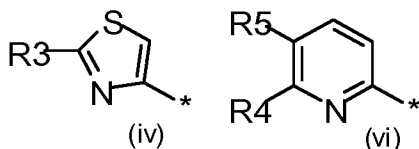
R^3 für C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, steht und

30 R^4 für C_1 - C_3 -Alkoxy, NH_2 oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, steht, und

R^5 für Wasserstoff oder Halogen steht und

* die Verknüpfungsstelle im Molekül bezeichnet.

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform von R^1 ist eine Gruppe ausgewählt aus



5

wobei

R^3 für C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, steht und

R^4 für C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, steht, und

R^5 für Wasserstoff steht und

10

* die Verknüpfungsstelle im Molekül bezeichnet.

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform von R^1 ist eine Gruppe ausgewählt aus 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl, 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl, 2-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl, 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl, 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-yl.

15

Eine weitere Ausführungsform für R^3 ist C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches ein- bis fünffach mit Fluoratomen substituiert sein kann.

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^3 ist C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann.

20

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^3 ist Cyclopropyl oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann.

Eine weitere Ausführungsform für R^4 ist C_1 - C_3 -Alkoxy, NH_2 oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches ein- bis fünffach mit Fluoratomen substituiert sein kann.

25

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^4 ist C_1 - C_3 -Alkoxy, NH_2 oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann.

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^4 ist Methoxy, NH_2 oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann.

30

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^4 ist C_1 - C_3 -Alkyl, welches ein- bis dreifach, mit Fluoratomen substituiert sein kann.

Eine weitere Ausführungsform für R^5 ist Wasserstoff oder Halogen.

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^5 ist Wasserstoff oder Fluor.

35

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^5 ist Wasserstoff.

Eine weitere Ausführungsform für A ist eine Bindung oder C₁-C₃-Alkyl.

Im Fall das A C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₃-Alkyl ist, ist eine weitere Ausführungsform für R²

- 5 Wasserstoff, Methoxy, S(=O)₂-CH₃, NHCH₃, N(CH₃)₂ oder ein 4, 5 oder 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das ein oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome oder Heteroatomgruppen ausgewählt aus O, S, S(=O)₂, N, NH, N(C₁-C₃-Alkyl) enthält und entweder über ein Ring-Kohlenstoffatom oder Ring-Stickstoffatom verknüpft ist.

- 10 Im Fall das A C₁-C₃-Alkyl ist, ist eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R² eine Gruppe ausgewählt aus Morpholin-4-yl, 1-Methylazetidin-3-yl und 4-Methylpiperazin-1-yl.

Im Fall das A eine Bindung ist, ist eine weitere Ausführungsform für R²

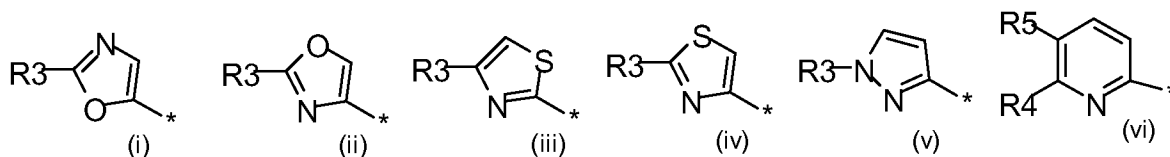
- 15 C₁-C₆-Alkyl, wobei C₁-C₆-Alkyl einfach mit -OH substituiert sein kann, oder ein 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das ein Heteroatom oder eine Heteroatomgruppe ausgewählt aus der Gruppe NH, N(C₁-C₃-Alkyl), O, S(=O)₂ enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom verknüpft ist.

Im Fall das A eine Bindung ist, ist eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R²

1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl oder 3-Hydroxy-3-methylbutyl.

- 20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

R¹ für eine Gruppe steht ausgewählt aus



wobei

- 25 R³ für Cyclopropyl oder C₁-C₃-Alkyl steht, wobei C₁-C₃-Alkyl ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann,

R⁴ für H, Methoxy, NH₂, C₁-C₃-Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann,

R⁵ für Wasserstoff oder Fluor steht und

- 30 * die Verknüpfungsstelle im Molekül bezeichnet,

A für eine Bindung oder C₁-C₃-Alkyl steht,

- R² im Fall das A C₁-C₃-Alkyl ist, für Wasserstoff, Methoxy, S(=O)₂-CH₃, -N(CH₃)₂ oder ein 4, 5 oder 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome oder Heteroatomgruppen ausgewählt aus O, S(=O)₂, N, NH-CH₃ enthält und entweder über ein Ring-Kohlenstoffatom oder Ring-Stickstoffatom verknüpft ist, steht,
- 35

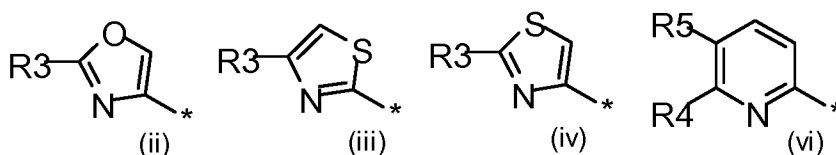
oder

R^2 im Fall das A eine Bindung ist,
für 3-Hydroxy-3-methylbutyl steht
oder

- 5 für ein 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das als Heteroatomgruppe $S(=O)_2$ enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom verknüpft ist, steht,
sowie ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in der

R^1 für eine Gruppe steht ausgewählt aus



wobei

- 15 R^3 für Cyclopropyl oder C_1 - C_3 -Alkyl steht, wobei C_1 - C_3 -Alkyl ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann,
 R^4 für H, C_1 - C_3 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann,
 R^5 für Wasserstoff steht und
20 * die Verknüpfungsstelle im Molekül bezeichnet,

A für eine Bindung oder C_1 - C_3 -Alkyl steht,

R^2 im Fall das A C_1 - C_3 -Alkyl ist, für Wasserstoff, oder ein 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome oder Heteroatomgruppen ausgewählt aus O, N, $NH-CH_3$ enthält und entweder über ein Ring-Kohlenstoffatom oder Ring-Stickstoffatom verknüpft ist, steht,

oder

R^2 im Fall das A eine Bindung ist,
für 3-Hydroxy-3-methylbutyl oder für ein 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das als Heteroatomgruppe $S(=O)_2$ enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom verknüpft ist, steht,

- 30 sowie ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in der

R¹ für 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl, 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl, 2-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl, 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl, 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-yl steht;

5 A für eine Bindung oder C₁-C₃-Alkyl steht,

R² im Fall das A C₁-C₃-Alkyl ist, für Morpholin-4-yl oder 4-Methylpiperazin-1-yl steht

oder

R² im Fall das A eine Bindung ist, für 3-Hydroxy-3-methylbutyl oder für 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl steht

10 sowie ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in der

15 R¹ für 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl, 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl, 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-yl steht;

A für eine Bindung steht und

R² für 3-Hydroxy-3-methylbutyl oder für 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl steht

sowie ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer
20 Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Liste folgender Verbindungen:

Beispiel Nr.	Verbindung
2-1	N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-2	N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-3	6-(Difluormethyl)-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
2-4	2-Cyclopropyl-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid
2-5	6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
2-6	5-Fluor-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid
2-7	N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-8	6-Ethyl-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
2-9	N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid
2-10	N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methoxy-pyridin-2-carboxamid

2-11	N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-12	N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-oxazol-5-carboxamid
2-13	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-14	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-15	2-Cyclopropyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1,3-oxazol-4-carboxamid
2-16	5-Fluor-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-methylpyridin-2-carboxamid
2-17	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-18	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-19	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-20	6-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
2-21	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-22	2-Cyclopropyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid
2-23	1-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-24	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-25	5-Fluor-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid
2-26	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methoxypyridin-2-carboxamid
2-27	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-oxazol-5-carboxamid
2-28	6-Ethyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
2-29	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-30	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-31	2-Cyclopropyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid
2-32	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-33	5-Fluor-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid
2-34	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-35	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-36	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-37	5-Fluor-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-methylpyridin-2-carboxamid

2-38	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-39	6-Amino-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
2-40	2-Cyclopropyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1,3-oxazol-4-carboxamid
2-41	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-42	1-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-43	6-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
2-44	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-45	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-46	5-Fluor-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid
2-47	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-48	2-Cyclopropyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid
2-49	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-50	6-Amino-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
2-51	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-52	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-53	2-Cyclopropyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1,3-oxazol-4-carboxamid
2-54	5-Fluor-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-methylpyridin-2-carboxamid
2-55	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-56	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-57	6-(1,1-Difluorethyl)-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
2-58	1-Ethyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-59	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-60	N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-61	N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-62	6-(1,1-Difluorethyl)-N-{2-[3-(dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
2-63	N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-64	N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid

2-65	(±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-66	(±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-67	(±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-68	(±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-{2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
2-69	(±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-70	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-71	1-Ethyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-72	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-73	6-(1,1-Difluorethyl)-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
2-74	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-75	(±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-75-1	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
2-75-2	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
2-76	(±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-77	(±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
2-77-1	6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
2-77-2	6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
2-78	(±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-79	(±)N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-80	(±)1-Ethyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-81	(±)N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-82	(±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
2-83	(±)N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-84	(±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-85	(±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-86	(±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-{2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid

2-87	(±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-88	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-89	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-90	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-91	6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
2-92	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-93	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-94	1-Ethyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-95	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-96	6-(1,1-Difluorethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
2-97	N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-98	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-99	1-Ethyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-100	6-(1,1-Difluorethyl)-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
2-101	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
2-102-1	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
2-102-2	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
2-103	(±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid
2-104	(±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
2-105	(±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
2-106	(±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist insbesondere die Liste folgender Verbindungen:

Beispiel Nr.	Verbindung
2-1	N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-2	N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid

2-75	(±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
2-75-1	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
2-75-2	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
2-77	(±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken als Inhibitoren der IRAK4 Kinase, und zeigen einüberraschendes, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

5 Daher ist neben den weiter oben genannten ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die Behandlung und/oder Prophylaxe von gynäkologischen Erkrankungen, entzündlichen Hauterkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenerkrankungen, Augenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Schmerzerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Gicht, 10 Lebererkrankungen, des metabolischen Syndroms, der Insulinresistenz, Nierenerkrankungen und von Krebserkrankungen mit den erfindungsgemäßen IRAK4 Inhibitoren ist besonders bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung von verschiedenen Erkrankungen und krankheitsbedingten Zuständen, insbesondere von TLR- (außer TLR3) und/oder IL-1-Rezeptorfamilie-vermittelten Erkrankungen bzw. Erkrankungen, dessen 15 Pathologie direkt durch IRAK4 vermittelt ist. Als IRAK4-assoziierte Erkrankungen sind Multiple Sklerose, Atherosklerose, Herzinfarkt, Alzheimer, viral-induzierte Myokarditis, Gicht, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, Lupus erythematoses, Psoriasis, Spondyloarthritiden und Arthritis zu benennen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ferner für die Prophylaxe und/oder Behandlung von 20 MyD88- und TLR (außer TLR3)-vermittelte Erkrankungen eingesetzt werden. Dies umfasst Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritiden (insbesondere Spondyloarthritis psoriatica und Morbus Bechterew), Metabolisches Syndrom inklusive Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Osteoarthritis, Sjögren-Syndrom, Riesenzellarteriitis, Sepsis, Poly- und Dermatomyositis, Hauterkrankungen wie Psoriasis, atopische Dermatitis, Alopecia areata, Acne inversa und Acne 25 vulgaris, pulmonale Erkrankungen wie Lungenfibrose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), akutes Atemnot-Syndrom (ARDS), akute Lungenschädigung (ALI), interstitielle Lungenerkrankung (ILD), Sarkoidose und pulmonale Hypertonie.

Aufgrund des Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Verbindungen sind sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung der TLR-vermittelten Erkrankungen Behçet-Krankheit, Gicht, Endometriose sowie von Endometriose-assoziierten Schmerzen und anderen Endometriose-assoziierten Symptomen wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie geeignet. Des Weiteren sind die

5 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung bei Transplantatabstoßung, von Lupus erythematoses, Adult Morbus Still-Krankheit und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Kolitis ulcerosa und Morbus Crohn geeignet.

Neben den bereits aufgeführten Erkrankungen ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prävention folgender Erkrankungen geeignet:

10 Augenerkrankungen wie Keratitis, allergisch bedingte Konjunktivitis, Keratoconjunctivitis sicca, Makuladegeneration und Uveitis; kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, myokardialer Reperfusionsschaden, Myokardinfarkt, Hypertonie und neurologische Erkrankungen wie Alzheimer, Schlaganfall und Parkinson.

Der Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht ferner die Prophylaxe

15 und/oder Behandlung von TLR- und IL-1 Rezeptorfamilie vermittelten Lebererkrankungen, insbesondere NAFLD, NASH, ASH, Leberfibrose und Leberzirrhose.

Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/ oder Behandlung von TLR- und IL-1 Rezeptorfamilie vermittelten Nierenerkrankungen, insbesondere chronische Nierenkrankheit und Nephropathien geeignet.

20 Weiterhin ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Juckreiz und Schmerz, insbesondere von akutem, chronischem, entzündlichem und neuropathischem Schmerz durch die erfindungsgemäßen Verbindungen gegeben.

Aufgrund des Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Verbindungen sind sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung von onkologischen Erkrankungen wie Lymphome, chronisch lymphatische

25 Leukämie, Melanoma und Leberzellkarzinom, Brustkrebs, Prostatakrebs und Ras-abhängige Tumore geeignet.

Außerdem sind die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die über die IL-1 Rezeptorfamilie vermittelt sind. Diese Erkrankungen umfassen CAPS (Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome) inklusive FCAS (familiäre Kälteurtikaria), MWS

30 (Muckle-Wells-Syndrom), NOMID- (neonatal-onset multisystem inflammatory disease) und CONCA- (chronic infantile, neurological, cutaneous, and articular) Syndrom, FMF (familiäres Mittelmeerfieber), HIDS (Hyper-IgD-Syndrom), TRAPS (Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Syndrom), juvenile idiopathische Arthritis, Adult Morbus Still-Krankheit, Morbus Adamantiades-Behçet, Rheumatoide Arthritis, Psoriasis Arthritis, Morbus Bechterew,

Osteoarthritis, Keratoconjunctivitis sicca und Sjögren Syndrome, Multiple Sklerose, Lupus erythematodes, Alopecia areata, Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2 und die Folgen eines Myokardinfarktes. Pulmonale Erkrankungen wie Asthma, COPD, idiopathische interstitielle Pneumonie und ARDS, gynäkologische Erkrankungen wie Endometriose sowie Endometriose-assozierte Schmerzen und andere Endometriose-assozierte Symptome wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Kolitis ulcerosa sind mit einer Dysregulation der IL-1 Rezeptorfamilie assoziiert und für den therapeutischen und/oder prophylaktischen Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ferner für Behandlung und/oder Prävention von IL 1 Rezeptorfamilie-vermittelten neurologischen Erkrankungen wie Hirnschlag, Alzheimer, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma und dermatologische Erkrankungen wie Psoriasis, atopische Dermatitis, Acne inversa, Alopecia areata und allergische Kontaktdermatitis eingesetzt werden.

Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz Erkrankungen, insbesondere von akutem, chronischem, entzündlichem und neuropathischem Schmerz. Hierfür seien vorzugsweise Hyperalgesie, Allodynie, Schmerz bei Arthritis (wie Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritis), prämenstrueller Schmerz, Endometriose-assoziierter Schmerz, postoperativer Schmerz, Schmerz bei interstitieller Zystitis, CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom), Trigeminusneuralgie, Schmerz bei Prostatitis, Schmerzen verursacht durch Rückenmarksverletzungen, entzündungsinduzierter Schmerz, Kreuzschmerzen, Krebsschmerzen, Chemotherapie-assoziierter Schmerz, HIV behandlungsinduzierte Neuropathie, Verbrennungs-induzierter Schmerz und chronischer Schmerz genannt.

Im Weiteren ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff "Behandlung" oder "behandeln" ein Hemmen, Verzögern, Aufhalten, Lindern, Abschwächen, Einschränken, Verringern, Unter-drücken, Zurückdrängen oder Heilen einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung, der Entfaltung, des Verlaufs oder des Fortschreitens solcher Zustände und/oder der Symptome solcher Zustände. Der Begriff "Therapie" wird hierbei als Synonym mit dem Begriff "Behandlung" verstanden.

Die Begriffe "Prävention", "Prophylaxe" oder "Vorbeugung" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym verwendet und bezeichnen das Vermeiden oder Vermindern des Risikos, eine Krankheit, ein Leiden, eine Erkrankung, eine Verletzung oder eine gesundheitliche Störung, eine

Entfaltung oder ein Fortschreiten solcher Zustände und/oder die Symptome solcher Zustände zu bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.

Die Behandlung oder die Prävention einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung können teilweise oder vollständig erfolgen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:
- 10 Allgemein sind Wirkstoffe wie antibakterielle (z.B. Penicilline, Vancomycin, Ciprofloxacin), antivirale (z.B. Aciclovir, Oseltamivir) und antimykotische (z.B. Naftifin, Nystatin) Substanzen und Gammaglobuline, immunomodulatorische und immunsuppressive Verbindungen wie Cyclosporin, Methotrexat®, TNF-Antagonisten (z.B. Humira®, Etanercept, Infliximab), IL-1 Inhibitoren (z.B. Anakinra, Canakinumab, Rilonacept), Phosphodiesterasehemmer (z.B. Apremilast), Jak/STAT
- 15 Inhibitoren (z.B. Tofacitinib, Baricitinib, GLPG0634), Leflunomid, Cyclophosphamid, Rituximab, Belimumab, Tacrolimus, Rapamycin, Mycophenolate mofetil, Interferone, Corticosteroide (z.B. Prednisone, Prednisolone, Methylprednisolone, Hydrocortisone, Betamethason), Cyclophosphamide, Azathioprine und Sulfasalazine; Paracetamol, non-steroidale anti-inflammatorische Substanzen (NSAIDS) (z.B. Aspirin, Ibuprofen, Naproxen, Etodolac, Celecoxib, Colchicine) zu nennen.
- 20 Für die Tumorthherapie seien zu nennen: Immunotherapie (z.B. Aldesleukin, Alemtuzumab, Basiliximab, Catumaxomab, Celmoleukin, Denileukin-Diftitox, Eculizumab, Edrecolomab, Gemtuzumab, Ibritumomab-Tiuxetan, Imiquimod, Interferon-alpha, Interferon-beta, Interferon-gamma, Ipilimumab, Lenalidomid, Lenograstim, Mifamurtid, Ofatumumab, Oprelvekin, Picibanil, Plerixafor, Polysaccharid-K, Sargramostim, Sipuleucel-T, Tasonermin, Teceleukin, Tocilizumab),
- 25 antiproliferative Substanzen wie beispielsweise aber nicht ausschließlich Amsacrin, Arglabin, Arsentrioxid, Asparaginase, Bleomycin, Busulfan, Dactinomycin, Docetaxel, Epirubicin, Peplomycin, Trastuzumab, Rituximab, Obinutuzumab, Ofatumumab, Tositumomab, Aromatase Inhibitoren (z.B. Exemestan, Fadrozol, Formestan, Letrozol, Anastrozol, Vorozol), Antiestrogene (z.B. Chlormadinon, Fulvestrant, Mepitiostan, Tamoxifen, Raloxifen, Toremifen), Estrogene (z.B. Estradiol, Polyestradiolphosphat), Gestagene (z.B. Medroxyprogesteron, Megestrol), Topoisomerase I
- 30 Inhibitoren (z.B. Irinotecan, Topotecan), Topoisomerasen II Inhibitoren (z.B. Amrubicin, Daunorubicin, Elliptiniumacetat, Etoposid, Idarubicin, Mitoxantron, Teniposid), Mikrotubuli-aktive Substanzen (z.B. Cabazitaxel, Eribulin, Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin), Telomeraseinhibitoren (z.B. Imetelstat), alkylierende Substanzen und Histon-Deacetylasen Inhibitoren
- 35 (z.B. Bendamustin, Carmustin, Chlormethin, Dacarbazin, Estramustin, Ifosfamid, Lomustin, Mitobronitol, Mitolactol, Nimustin, Prednimustin, Procarbazin, Ranimustin, Streptozotocin, Temozolomid, Thiotepa, Treosulfan, Trofosfamid, Vorinostat, Romidepsin, Panobinostat);

Substanzen, die Prozesse der Zelldifferenzierung beeinflussen wie Abarelix, Aminoglutethimid, Bexaroten, MMP Inhibitoren (Peptidmimetika, Nicht-Peptidmimetika und Tetracycline wie z.B. Marimastat, BAY 12-9566, BMS-275291, Clodronate, Prinomastat, Doxycycline), mTOR Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus, Zotarolimus), Antimetabolite (z.B. Clofarabin, 5 Doxifluridin, Methotrexat, 5-Fluoruracil, Cladribin, Cytarabin, Fludarabin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pemetrexed, Raltitrexed, Tegafur, Tioguanin), Platinverbindungen (z.B. Carboplatin, Cisplatin, Cisplatinum, Etoposin, Lobaplatin, Miriplatin, Nedaplatin, Oxaliplatin); Antiangiogene Verbindungen (z.B. Bevacizumab), antiandrogene Verbindungen (z.B. Bevacizumab, Enzalutamid, Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid, Cyproteron, Cyproteronacetat), Proteasomeinhibitoren (z.B. 10 Bortezomib, Carfilzomib, Oprozomib, ONYX0914), Gonadoliberin-Agonisten und –Antagonisten (z.B. Abarelix, Buserelin, Deslorelin, Ganirelix, Goserelin, Histrelin, Triptorelin, Degarelix, Leuprorelin), Methionine Aminopeptidase Inhibitoren (z.B. Bengamid-Derivate, TNP-470, PPI-2458), Heparanaseinhibitoren (z.B. SST0001, PI-88); Inhibitoren gegen genetisch verändertes Ras-Protein (z.B. Farnesyl-Transferase Inhibitoren wie Lonafarnib, Tipifarnib), HSP90 Inhibitoren (z.B. 15 Geldamycin-Derivate wie 17-Allylaminogeldanamycin, 17-demethoxygeldanamycin (17AAG), 17-DMAG, Retaspimycin Hydrochloride, IPI-493, AUY922, BIIB028, STA-9090, KW-2478), Kinesin Spindleprotein Inhibitoren (z.B. SB715992, SB743921, Pentamidine/Chlorpromazine), MEK (mitogen-activated protein kinase kinase) Inhibitoren (z.B. Trametinib, BAY 86-9766 (Refametinib), AZD6244), Kinase-Inhibitoren (z.B.: Sorafenib, Regorafenib, Lapatinib, Sutent, Dasatinib, 20 Cetuximab, BMS-908662, GSK2118436, AMG 706, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Nilotinib, Pazopanib, Roniciclib, Sunitinib, Vandetanib, Vemurafenib), Hedgehog Signalinhibitoren (z.B. Cyclopamin, Vismodegib), BTK (Bruton's Tyrosine Kinase) Inhibitor (z.B. Ibrutinib), JAK/pan-JAK (Janus Kinase) Inhibitor (z.B. SB-1578, Baricitinib, Tofacitinib, Pacritinib, Momelotinib, Ruxolitinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348), PI3K Inhibitor (z.B. BAY 1082439, BAY 80-6946 (Copanlisib), 25 ATU-027, SF-1126, DS-7423, GSK-2126458, Buparlisib, PF-4691502, BYL-719, XL-147, XL-765, Idelalisib), SYK (Spleen Tyrosine Kinase) Inhibitor (z.B. Fostamatinib, Excellair, PRT-062607), p53-Gentherapie, Bisphosphonate (z.B. Etridonat, Clodronat, Tiludronat, Pamidronat, Alendronsäure, Ibandronat, Risedronat, Zoledronat). Zur Kombination sind außerdem beispielhaft, aber nicht ausschließlich folgende Wirkstoffe zu nennen: Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, 30 Doxorubicin in Kombination mit Estron, Vincristine, Chlorambucil, Fludarabin, Dexamethasone, Cladribin, Prednisone, 131I-chTNT, Abirateron, Aclarubicin, Alitretinoin, Bisantren, Calciumfolinat, Calciumlevofolinat, Capecitabin, Carmofur, Clodronsäure, Romiplostim, Crisantaspase, Darbepoetin-alfa, Decitabin, Denosumab, Dibrospidiumchlorid, Eltrombopag, Endostatin, Epiostanol, Epoetin-alfa, Filgrastim, Fotemustin, Galliumnitrat, Gemcitabin, Glutoxim, Histamindihydrochlorid, 35 Hydroxycarbamid, Improsulfan, Ixabepilon, Lanreotid, Lentinan, Levamisol, Lisurid, Lonidamin, Masoprocol, Methyltestosteron, Methoxsalen, Methylaminolevulinat, Miltefosin, Mitoguazon, Mitomycin, Mitotan, Nelarabin, Nimotuzumab, Nitracrin, Omeprazol, Palifermin, Panitumumab,

Pegaspargase, PEG-epoetin-beta (Methoxy-PEG-epoetin-beta), Pegfilgrastim, Peg-interferon-alfa-2b, Pentazocin, Pentostatin, Perfosfamid, Pirarubicin, Plicamycin, Poliglusam, Porfimer-Natrium, Pralatrexat, Quinagolid, Razoxan, Sizofiran, Sobuzoxan, Natriumglycididazol, Tamibaroten, die Kombination von Tegafur und Gimeracil und Oteracil, Testosteron, Tetrofosmin, Thalidomid, Thymalfasin, Trabectedin, Tretinoin, Trilostan, Tryptophan, Ubenimex, Vapreotid, Yttrium-90-Glasmikrokugeln, Zinostatin, Zinostatin-Stimalamer.

Für die Tumorthherapie geeignet ist auch eine Kombination aus nicht-medikamentöser Therapie wie Chemotherapie (z.B. Azacitidin, Belotecan, Enocitabine, Melphalan, Valrubicin, Vinflunin, Zorubicin), Radiotherapie (z.B. I-125-Seeds, Palladium-103-Seed, Radium-223-chlorid) oder Phototherapie (z.B. Temoporfin, Talaporfin), die von einer medikamentösen Behandlung mit den erfindungsgemäßen IRAK4 Inhibitoren begleitet werden oder die nach Beendigung der nicht-medikamentösen Tumorthherapie wie Chemotherapie, Radiotherapie oder Phototherapie durch eine medikamentöse Behandlung mit den erfindungsgemäßen IRAK4 Inhibitoren ergänzt werden.

Die erfindungsgemäßen IRAK4 Inhibitoren können außer mit den bereits genannten auch mit folgenden Wirkstoffen kombiniert werden:

Wirkstoffe für die Alzheimertherapie wie beispielsweise Acetylcholinesterase-Hemmern (z.B. Donepezil, Rivastigmine, Galantamin, Tacrin), NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptorantagonisten (z.B. Memantine); L-DOPA/Carbidopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin), COMT (Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmer (z.B. Entacapon), Dopaminagonisten (z.B. Ropinrol, Pramipexol, Bromocriptin), MAO-B (Monoaminoxidase-B)-Hemmer (z.B. Selegilin), Anticholinergika (z.B. Trihexyphenidyl) und NMDA-Antagonisten (z.B. Amantadin) zur Behandlung von Parkinson; Beta-Interferon (IFN-beta) (z.B. IFN beta-1b, IFN beta-1a Avonex® und Betaferon®), Glatirameracetat, Immunglobuline, Natalizumab, Fingolimod und Immunsuppressiva wie Mitoxantron, Azathioprin und Cyclophosphamid zur Behandlung der Multiplen Sklerose; Substanzen zur Behandlung von pulmonalen Erkrankungen wie beispielsweise Beta-2-Sympathomimetika (z.B. Salbutamol), Anticholinergika (z.B. Glycopyrronium), Methylxanthine (z.B. Theophyllin), Leukotrienrezeptor-Antagonist (z.B. Montelukast), PDE-4 (Phosphodiesterase Typ 4)-Hemmer (z.B. Roflumilast), Methotrexat, IgE Antikörper, Azathioprin und Cyclophosphamid, Kortisolhaltige Präparate; Substanzen zur Behandlung von Osteoarthritis wie non-steroidale anti-inflammatorische Substanzen (NSAIDs). Neben den zwei genannten Therapien sind für rheumatoide Erkrankungen wie beispielsweise rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritis und juvenile idiopathische Arthritis Methotrexat Leflunomid, Jak/STAT Inhibitoren (z.B. Tofacitinib, Baricitinib, GLPG0634), TNF-Antagonisten (z.B. Humira®, Etanercept, Infliximab), IL-1 Inhibitoren (z.B. Anakinra, Canakinumab, Rilonacept), und Biologika zur B-Zell- und T-Zell-Therapie (z.B. Rituximab, Abatacept) zu nennen. Neurotrophe Substanzen wie Acetylcholinesterase Inhibitoren (z.B. Donepezil), MAO

- (Monoaminoxidase) Inhibitoren (z.B. Selegilin), Interferone und Antikonvulsivum (z.B. Gabapentin); Wirkstoffe zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beta-Blocker (z.B. Metoprolol), ACE Inhibitoren (z.B. Benazepril), Angiotensin-Rezeptorblocker (z.B. Losartan, Valsartan), Diuretika (z.B. Hydrochlorothiazid), Calciumkanal-Blocker (z.B. Nifedipin), Statine (z.B. Simvastatin, Fluvastatin); Anti-Diabetika wie z.B. Metformin, Glinide (z.B. Nateglinid), DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4)-Inhibitoren (z.B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin), SGLT2 (sodium/glucose cotransporter 2)-Inhibitoren/ Gliflozin (z.B. Dapagliflozin, Empagliflozin), Inkretinmimetika (Hormone Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP)- und Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1)-Analoga/Agonisten) (z.B. Exenatid, Liraglutid, Lixisenatide), α -Glucosidase-Hemmer (z.B. Acarbose, Miglitol, Voglibiose) und Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid), Insulin-Sensitizer (z.B. Pioglitazon) und Insulintherapie (z.B. NPH-Insulin, Insulin lispro), Substanzen zur Behandlung einer Hypoglykämie zur Behandlung von Diabetes und metabolischem Syndrom. Lipidsenker wie beispielsweise Fibrate (z.B. Bezafibrat, Etofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil), Nikotinsäurederivate (z.B. Nicotinsäure/Laropiprant), Ezetimib, Statine (z.B. Simvastatin, Fluvastatin), Anionenaustauscher (z.B. Colestyramin, Colestipol, Colesevelam). Wirkstoffe wie Mesalazin, Sulfasalazin, Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat, probiotische Bakterien (Mutaflor, VSL#3®, Lactobacillus GG, Lactobacillus plantarum, L. acidophilus, L. casei, Bifidobacterium infantis 35624, Enterococcus fecium SF68, Bifidobacterium longum, Escherichia coli Nissle 1917), Antibiotika wie beispielsweise Ciprofloxacin und Metronidazol, Antidiarrhoika wie z.B. Loperamid oder Laxativa (Bisacodyl) zur Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Immunsuppressiva wie Glucocorticoide und non-steroidale anti-inflammatorische Substanzen (NSAIDs), Cortison, Chloroquin, Cyclosporin, Azathioprin, Belimumab, Rituximab, Cyclophosphamid zur Behandlung von Lupus erythematodes. Beispielfhaft aber nicht ausschließlich Calcineurinhemmer (z.B. Tacrolimus und Ciclosporin), Zellteilungshemmer (z.B. Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Mycophenolsäure, Everolimus oder Sirolimus), Rapamycin, Basiliximab, Daclizumab, Anti-CD3-Antikörper, Anti-T-Lymphozytenglobulin/Anti-Lymphozytenglobulin bei Organtransplantation. Vitamin D3-Analoga wie beispielsweise Calcipotriol, Tacalcitol oder Calcitriol; Salicylsäure, Harnstoff, Ciclosporin, Methotrexat, Efalizumab bei dermatologischen Erkrankungen. Glucocorticoide (z.B. Prednisone), immunsuppressive Substanzen wie beispielsweise Azathioprine, Cyclophosphamid, Mycophenolat Mofetil; Hydroxychloroquin, ACE Inhibitoren (z.B. Captopril, Benazepril, Enalapril, Fosinopril), Angiotensin-Rezeptorblocker (z.B. Losartan, Valsartan), beta-Blocker (z.B. Metoprolol), Calciumkanal-Blocker (z.B. Nifedipin), und Immunsuppressiva wie z.B. Ciclosporin zur Behandlung von Nierenerkrankungen, Nephropathien und glomeruläre Krankheiten.
- Weiterhin seien Arzneimittel genannt, die mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, insbesondere EP4-Inhibitoren (Prostaglandin E2 Receptor 4 Inhibitoren), P2X3- Inhibitoren (P2X Purinoceptor 3), PTGES-Inhibitoren (Prostaglandin

E Synthase Inhibitoren) oder AKR1C3-Inhibitoren (Aldo-keto reductase family 1 member C3 Inhibitoren), zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

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

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

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

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

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende
25 Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

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

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

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

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

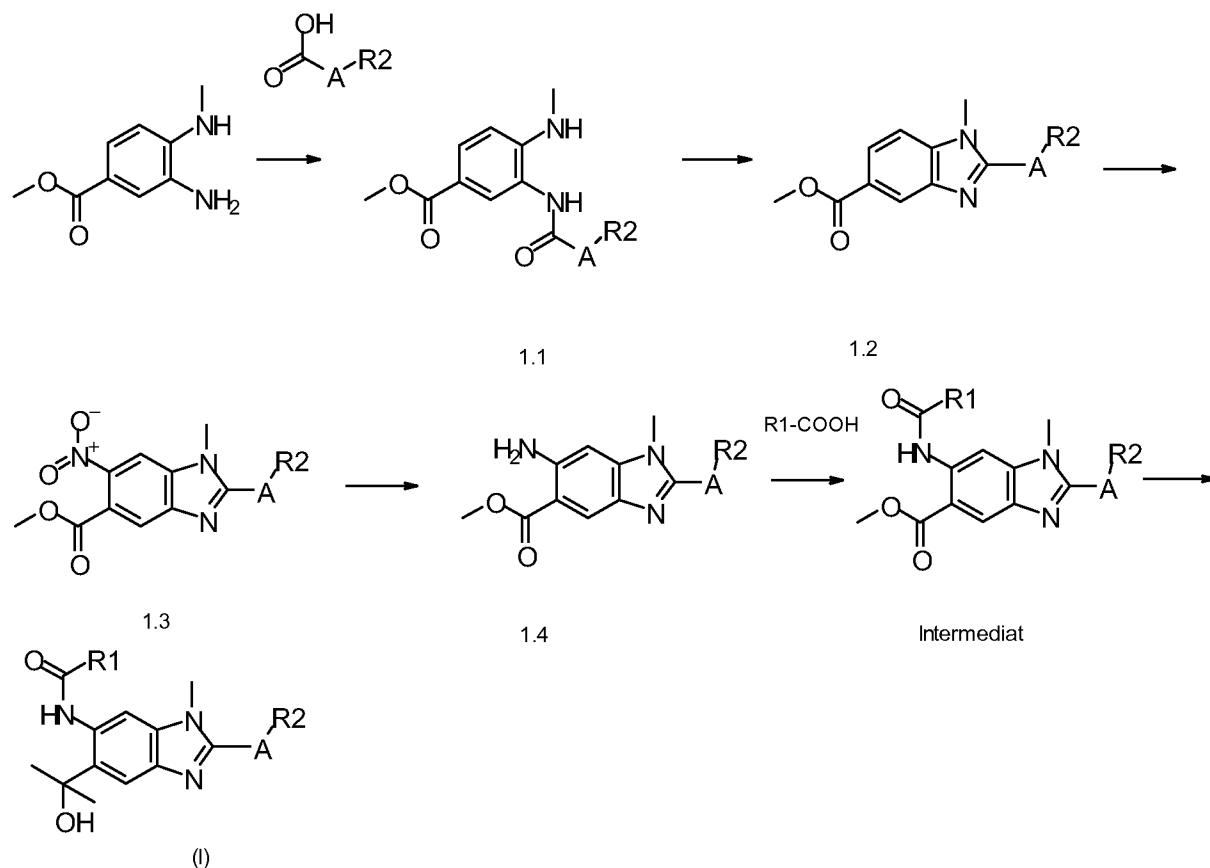
10 Im Allgemeinen ist es vorteilhaft, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

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

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

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

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen der Formel (I) wird in dem nachfolgenden Syntheschemata 1 verdeutlicht.



5 Schema 1

Als Ausgangsmaterial zur Synthese einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen werden Carbonsäuren R^2-A-CO_2H verwendet, in denen R^2 die unter der Formel (I) angegebene Bedeutung hat, welche kommerziell erhältlich sind oder auf literaturbekannten oder analog zu literaturbekannten Wegen (siehe zum Beispiel European Journal of Organic Chemistry 2003, 8, 1559–1568, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38, 9, 2446–2458, Synthetic Communications 2012, 42, 658–666, Tetrahedron, 2004, 60, 51, 11869–11874) hergestellt werden können. Einige Carbonsäuren R^2-A-CO_2H , in denen R^2 die unter der Formel (I) angegebene Bedeutung hat, können ausgehend von Carbonsäureestern durch Verseifung oder - in dem Fall, dass es sich um einen *tert*-Butylester handelt - durch Reaktion mit einer Säure wie zum Beispiel Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure (vergleiche zum Beispiel Dalton Transactions, 2014, 43, 19, 7176–7190) hergestellt werden. Die Carbonsäuren R^2-A-CO_2H können auch in Form ihrer Alkalimetallsalze in Reaktionen eingesetzt werden. Die Herstellung von Carbonsäureestern als Startmaterialien für die Herstellung der Carbonsäuren R^2-A-CO_2H kann gegebenenfalls aus halogenierten Bausteinen R^2-A-I , R^2-A-Br oder R^2-A-Cl mit R^2 wie in Formel (I) definiert erfolgen, durch Umsetzung in einer Kohlenmonoxid-Atmosphäre gegebenenfalls unter Überdruck in Gegenwart eines Phosphinliganden wie zum Beispiel 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan, einer Palladium-Verbindung wie zum Beispiel Palladium(II)acetat

und einer Base wie zum Beispiel Triethylamin unter Zusatz von Ethanol oder Methanol in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid (für Herstellungsmethoden vergleiche zum Beispiel WO2012112743, WO 2005082866, Chemical Communications (Cambridge, England), 2003, 15, 1948–1949, WO200661715). Die Ausgangsmaterialien R^2 -A-I, R^2 -A-Br oder R^2 -A-Cl sind entweder kommerziell erhältlich oder können auf literaturbekannten Wegen hergestellt werden. Beispielfähige Herstellungsmethoden sind in WO2012061926, European Journal of Organic Chemistry, 2002, 2, 327–330, Synthesis, 2004, 10, 1619–1624, Journal of the American Chemical Society, 2013, 135, 32, 12122–12134, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24, 16, 4039–4043, US2007185058, WO2009117421 aufgeführt.

Ausgehend von Methyl-3-amino-4-(methylanino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) können die Verbindungen 1.1 durch Reaktion mit geeigneten Carbonsäuren R^2 -A-CO₂H, wobei R^2 die im Anspruch genannte Bedeutung hat und R^2 zusätzlich mit einem Carbonsäureester substituiert sein kann, hergestellt werden. Hierfür können verschiedene in der Literatur bekannte Kupplungsreagenzien eingesetzt werden (Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol.3-Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, Kapitel 12 - Peptide-Coupling Reagents, 407-442; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606). Beispielsweise können 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid in Kombination mit 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBt, WO2012107475; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 2093), (1H-Benzotriazol-1-yloxy)(dimethylamino)-N,N-dimethylmethaniminiumtetrafluoroborat (TBTU, CAS-RN 125700-67-6), (Dimethylamino)-N,N-dimethyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)methaniminiumhexafluorophosphat (HATU, CAS-RN 148893-10-1), Propanphosphonsäureanhydrid (als Lösung in Ethylacetat oder DMF, CAS-RN 68957-94-8) oder Di-1H-imidazol-1-ylmethanon (CDI) als Kupplungsreagenzien verwendet werden, wobei jeweils zur Reaktionsmischung noch eine Base wie Triethylamin oder N-Ethyl-N-isopropylpropan-2-amin gegeben wird. Bevorzugt sind die Kupplungsreagenzien HATU, N-[3-(Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimid (EDC, CAS-RN 1892-57-5) in Kombination mit 1H-Benzotriazol-1-olhydrat (1:1) (HOBt, CAS-RN 123333-53-9) und TBTU. Bevorzugt als Base ist die Verwendung Triethylamin oder N-Ethyl-N-isopropylpropan-2-amin. Als Lösemittel bevorzugt sind THF oder DMF.

Die Verbindungen 1.2 können aus Verbindungen 1.1 durch Behandlung mit Säuren, optional unter Erwärmen, hergestellt werden. Diese Reaktion kann durch Behandlung von Verbindungen 1.1, optional in einem inerten Lösungsmittel, mit geeigneten Säuren bei Raumtemperatur oder bei 40°C–200°C durchgeführt werden. Geeignete Säuren sind beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure oder Salzsäure. Die Säure kann auch als Lösungsmittel verwendet werden.

Alternativ können die Verbindungen 1.2 direkt aus Methyl-3-amino-4-(methylanino)benzoat durch Reaktion mit Carbonsäuren unter sauren dehydratisierenden Bedingungen (z.B. mit

Propanphosphonsäureanhydrid) oder durch Reaktion von Carbonsäurechloriden in einem inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur oder bei 40°C- 200°C hergestellt werden.

Die Verbindungen 1.3 können durch Nitrierung der Verbindungen 1.2 erhalten werden. Hierfür kommen dem Fachmann bekannte Nitrierungsmethoden wie zum Beispiel die Verwendung von Salpetersäure in Kombination mit konzentrierter Schwefelsäure oder die Verwendung von konzentrierter Schwefelsäure und Kaliumnitrat in Betracht.

Ausgehend von den Verbindungen 1.3 durch Reduktion der Nitrogruppe können Verbindungen 1.4 hergestellt werden. Beispielsweise kann die Nitrogruppe mit Palladium auf Kohlenstoff unter einer Wasserstoffatmosphäre (WO2007/48070), durch die Verwendung von Eisen und Ammoniumchlorid in Wasser und Ethanol (US2003/236260) oder Zinn (II)chlorid (WO2008/128009) reduziert werden.

Die Verbindungen "Intermediat" können aus den Verbindungen 1.4, in analoger Weise wie für die Herstellung der Verbindungen 1.1 beschrieben, mit geeigneten Carbonsäuren der Formel $R^1\text{-COOH}$, wobei R^1 die im Anspruch 1 dargelegte Bedeutung hat, erfolgen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können durch Grignard Reaktion mit beispielsweise Methylmagnesiumbromid aus den Intermediaten hergestellt werden. Die Reaktion kann in einem geeignetem Lösungsmittel wie z.B. Diethylether oder Tetrahydrofuran im Temperaturbereich von -30°C bis 50°C, jedoch vorzugsweise bei Raumtemperatur erfolgen.

Alternativ können durch Reaktion mit Methyllithium, bei Temperaturen von -78°C bis Raumtemperatur, aus den Intermediaten die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhalten werden.

Falls der Rest R^2 einen Carbonsäurester wie z.B. Carbonsäuremethylester oder Carbonsäureethylester enthält, wird dieser unter den voran beschriebenen Bedingungen der Umsetzung der Intermediate zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in eine Propan-2-ol Gruppe umgewandelt.

Sind bei der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen im Rahmen der einzelnen Syntheseschritte Schutzgruppen erforderlich, so können diese nach den dem Fachmann bekannten Methoden eingeführt und abgespalten werden.(vergleiche für die Einführung und Abspaltung von geeigneten Schutzgruppen auch P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, ISBN: 9780471697541).

Synthese der Beispielverbindungen**Abkürzungen und Erläuterungen**

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
THF	Tetrahydrofuran
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat (CAS 148893-10-1)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
h	Stunde(n)
min	Minute(n)
s	Singlet
sbr	Singlet breit
d	Doublet
m	Multiplet
q	Quartet
t	Triplet
UPLC	Ultra-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
DAD	Diodenarraydetektor
ELSD	Verdampfungslichtstreuendetektor
ESI	Elektronenspray-Ionisation
SQD	Single Quadrupole Detektor
(±)	razemisch

Der Begriff *gesättigte Kochsalzlösung* bedeutet eine gesättigte wässrige Natriumchloridlösung

5

Die chemische Bezeichnung der Intermediate und Beispiele wurde unter Verwendung der Software von ACD / LABS (Batch Version 12.01.) erstellt.

Methoden

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren Vor- und/oder Zwischenstufen wurden durch LC-MS analysiert:

5

LC-MS Methoden (analytisch):

UPLC-MS Methode A

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;

10 Eluent A: Wasser+ 0.1% Ameisensäure , Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 mL/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µL; DAD scan: 210-400 nm.

UPLC-MS Methode B

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;

15 Eluent A: Wasser + 0.2% Ammoniak (32%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 mL/min; Temperature: 60 °C; Injektion: 2 µL; DAD scan: 210-400 nm; ELSD.

UPLC-MS Methode C

20 Instrument: Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitrile + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 mL/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µL; DAD scan: 210-400 nm.

UPLC-MS Methode D

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; Eluent A: Wasser + 0.2% Ammoniak (32%), Eluent B: Acetonitrile; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 mL/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µL; DAD scan: 210-400 nm; ELSD.

30

UPLC-MS Methode E

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS ZQ2000; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 mL/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 1 µL; DAD scan: 210-400 nm;

35 ELSD.

UPLC-MS Methode F

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS ZQ2000; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 mm; Eluent A: Wasser + 0.2% Ammoniak (32%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 mL/min; Temperatur: 60 °C; Injection: 1 µL; DAD scan: 210-400 nm; ELSD.

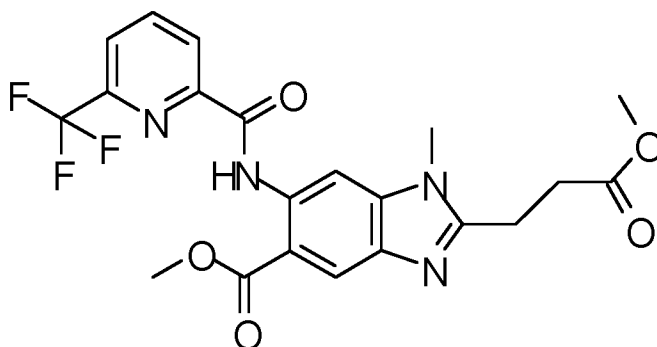
In einigen Fällen erfolgte die Aufreinigung von Substanzgemischen durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

- 10 Zur Herstellung einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren Vorstufen und/ oder Zwischenstufen wurde eine säulenchromatographische Reinigung („Flash-Chromatographie“) an Kieselgel durchgeführt unter Verwendung von Geräten Isolera[®] der Firma Biotage. Hierbei kamen Kartuschen der Firma Biotage wie zum Beispiel die Kartusche „SNAP Cartridge, KP_SIL“ unterschiedlicher Größe zum Einsatz.
- 15 Die ¹H-NMR-Daten ausgewählter Verbindungen werden in Form von ¹H-NMR-Peaklisten notiert. Hierin wird zu jedem Signalpeak erst der δ -Wert in ppm und dann die Signalintensität in runden Klammern aufgeführt. Die δ -Wert-Signalintensitäts-Zahlenpaare von verschiedenen Signalpeaks werden durch Kommata voneinander getrennt aufgelistet; die Peakliste zu einer Verbindung hat daher die Form: $\delta 1$ (Intensität 1), $\delta 2$ (Intensität 2), ... , δi (Intensität i), ... , δn (Intensität n).
- 20 Die Intensität scharfer Signale korreliert mit der Höhe der Signale in cm in einem gedruckten Beispiel eines NMR-Spektrums und zeigt im Vergleich mit anderen Signalen die wirklichen Verhältnisse der Signalintensitäten. Bei breiten Signalen können mehrere Peaks oder die Mitte des Signals sowie deren relative Intensität im Vergleich zum intensivsten Signal im Spektrum aufgeführt sein. Die Listen der ¹H-NMR-Peaks sind ähnlich den klassischen ¹H-NMR-Ausdrucken und enthalten somit gewöhnlich
- 25 alle Peaks, die bei einer klassischen NMR-Interpretation aufgeführt werden. Darüber hinaus können sie wie klassische ¹H-NMR-Ausdrucke Lösungsmittelsignale, Signale von Stereoisomeren der betreffenden Zielverbindung, Peaks von Verunreinigungen, ¹³C Satelliten-Peaks und/oder Rotationsseitenbanden aufweisen. Die Peaks von Stereoisomeren der Zielverbindung und/oder Peaks von Verunreinigungen haben gewöhnlich im Durchschnitt eine geringere Intensität als die Peaks der
- 30 Zielverbindung (zum Beispiel mit einer Reinheit von >90%). Solche Stereoisomere und/oder Verunreinigungen können typisch für das jeweilige Herstellungsverfahren sein. Ihre Peaks können insofern dabei helfen, eine Reproduktion des Herstellungsverfahrens anhand von "Nebenprodukt-Fingerabdrücken" zu erkennen. Ein Experte, der die Peaks einer Zielverbindung mit Hilfe bekannter Verfahren (MestreC, ACD-Simulation, oder unter Verwendung von empirisch bestimmten
- 35 Erwartungswerten) berechnet, kann je nach Bedarf die Peaks der Zielverbindung isolieren, wobei gegebenenfalls zusätzliche Intensitätsfilter eingesetzt werden. Diese Isolierung wäre ähnlich dem betreffenden Peak-Picking bei der klassischen ¹H-NMR-Interpretation. Eine detaillierte Beschreibung

der Darstellung von NMR-Daten in Form von Peaklisten kann der Publikation "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" entnommen werden (siehe <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>, Research Disclosure Database Num-ber 605005, 2014, 1. August 2014). In der Peak Picking Routine, die in der angegebenen Research Disclosure beschrieben ist, kann der Parameter "MinimumHeight" zwischen 1% und 4% eingestellt werden. In Abhängigkeit von der Art der chemischen Struktur und/oder abhängig von der Konzentration der zu vermessenden Verbindung kann es jedoch auch sinnvoll sein, den Parameter "MinimumHeight" auf Werte <1% einzustellen.

10 Intermediat 1-1

Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



Stufe 1

15 Methyl-3-[(4-methoxy-4-oxobutanoyl)amino]-4-(methylamino)benzoat

5 g (27.7 mmol) Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) und 5.5 g (41.6 mmol) 4-methoxy-4-oxobutanoic acid (CAS-RN 3878-55-5) wurden mit 15.8 g (41.6 mmol) HATU in der Gegenwart von 5.8 ml (41.6 mmol) Triethylamin in 75 ml DMF bei Raumtemperatur 6 h gerührt. Nach Reinigung durch HPLC wurden 6.5 g (80%) der Titelverbindung erhalten.

20 UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 295; R_t = 0.82 min (Methode E)

Stufe 2**Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

6.5 g (22 mmol) Methyl-3-[(4-methoxy-4-oxobutanoyl)amino]-4-(methylamino)benzoat wurden in 52 ml Essigsäure für 48 h bei 40°C gerührt. Nach Einengen erhielt man 6.4 g eines Rückstandes, welcher ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wurde.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.91 - 2.97 (m, 2H), 3.12 - 3.19 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.83 - 7.88 (m, 1H), 8.13 - 8.16 (m, 1H).

UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 277; R_t = 0.70 min (Methode E).

Stufe 3**10 Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

6.43 g Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (23 mmol) wurden in 50 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und mit 2.7 ml einer Mischung von konzentrierter Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure (1:1.4) langsam versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 500 g Eis gegeben und der pH Wert wurde mittels gesättigter Natrium hydrogencarbonat Lösung auf 10 gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, in einer Mischung aus 300 ml Essigsäureethylester, 200 ml Dichlormethan and 100 ml Acetonitril gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 5.8 g (78%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.91 - 3.01 (m, 2H), 3.15 - 3.27 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 322; R_t = 0.89 min (Methode E).

Stufe 4**Methyl-6-amino-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

5.8 g (18 mmol) Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in einer Mischung aus 77 ml Methanol und 180 ml THF mit 1.6 g 10% Palladium auf Kohle unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Es wurde abfiltriert und nach dem Einengen des Filtrats erhielt man 5.4 g eines Rückstandes, welcher ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wurde.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.83 - 2.90 (m, 2H), 3.00 - 3.07 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.43 (sbr, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 292$; $R_t = 0.59$ min (Methode E) .

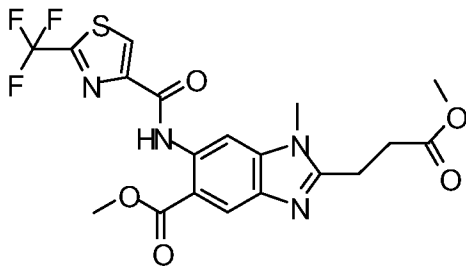
Stufe 5

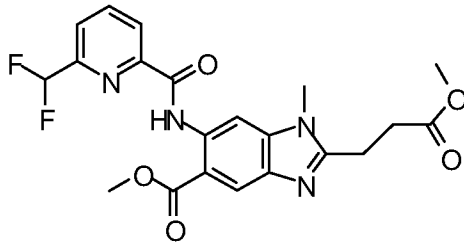
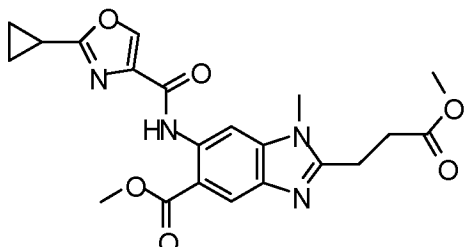
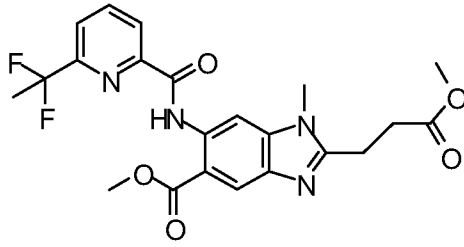
Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

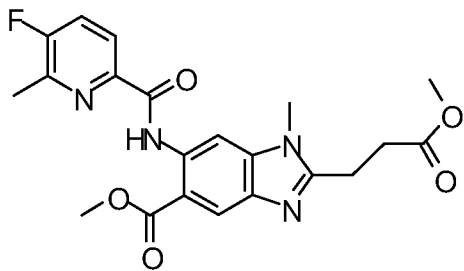
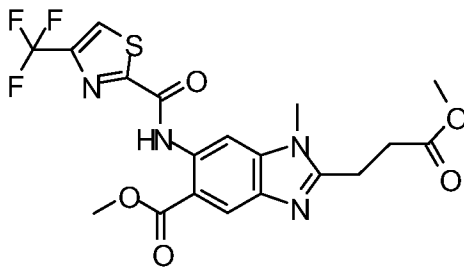
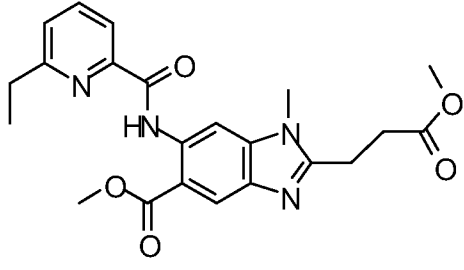
- 5 0.5 g (1.7 mmol) Methyl-6-amino-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 492 mg (2.5 mmol) 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure (CAS-RN 131747-42-7) wurden mit 979 mg (2.5 mmol) HATU in Gegenwart von 359 μ L (2.5 mmol) Triethylamin in 4.6 mL DMF bei RT für 1.5 h umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 100 ml Wasser gegeben und 15 min gerührt. Nach dem Absaugen erhielt man 700 mg (88%) der Titelverbindung.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.90 - 2.97 (m, 2H), 3.14 - 3.21 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.21 – 8.26 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.39 – 8.45 (m, 1H), 8.47 – 8.51 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).

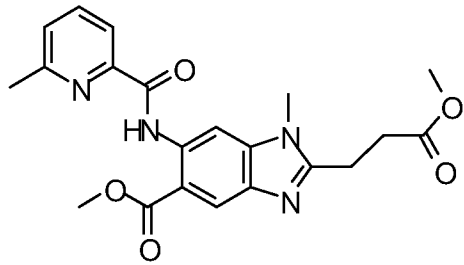
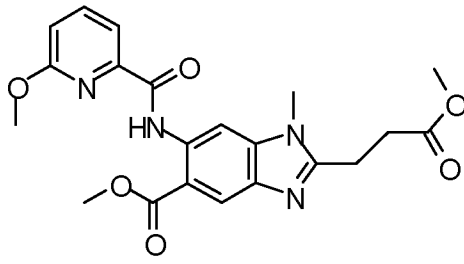
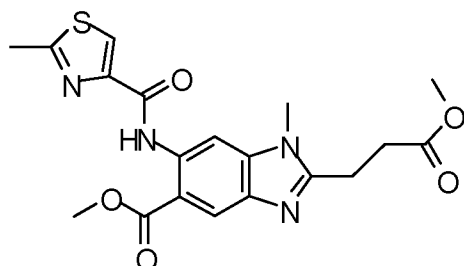
UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 465$; $R_t = 1.15$ min (Methode A).

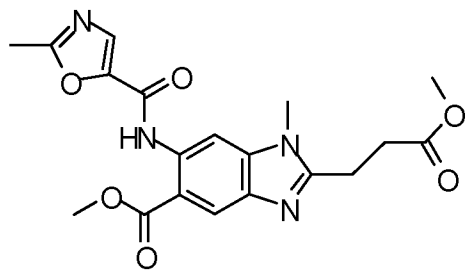
- Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-1 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-1 Stufe 5 hergestellt.
- 15

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytik
1-2 2- (Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-6-({[2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.91 - 2.96 (m, 2H), 3.14 - 3.20 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 12.53 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 471$; $R_t = 1.13$ min (Methode A).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytik
1-3 6- (Difluormethyl)pyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-({[6-(difluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.90 - 2.97 (m, 2H), 3.15 - 3.22 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.11 (t, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.30 - 8.41 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 12.93 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 447; R _t = 1.06 min (Methode E).
1-4 2-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure	 Methyl-6-({[2-(cyclopropyl)-1,3-oxazol-4-yl]carbonyl}amino)-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.03 - 1.17 (m, 4H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 2.90 - 2.95 (m, 2H), 3.12 - 3.18 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.11 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 427; R _t = 1.02 min (Methode A).
1-5 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-({[6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 2.34 (t, 3H), 3.01 - 3.09 (m, 2H), 3.15 - 3.23 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.87 - 7.92 (m, 1H), 8.02 - 8.09 (m, 1H), 8.34 - 8.40 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 13.45 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 461; R _t = 1.19 min (Methode A).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytik
1-6 5-Fluor-6-methylpyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-([(5-fluor-6-methylpyridin-2-yl)carbonyl]amino)-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.63 (d, 3H), 2.90 - 2.96 (m, 2H), 3.14 - 3.19 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.88 - 7.95 (m, 1H), 8.09 - 8.14 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.98 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 429; R _t = 1.09 min (Methode E).
1-7 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-6-([(4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl)carbonyl]amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.91 - 2.97 (m, 2H), 3.15 - 3.22 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (m, 1H), 12.62 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 471; R _t = 1.16 min (Methode E).
1-8 6-Ethylpyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-([(6-ethylpyridin-2-yl)carbonyl]amino)-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.43 (t, 3H), 2.90 - 2.98 (m, 4H), 3.13 - 3.20 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.55 - 7.61 (m, 1H), 7.97 - 8.06 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 13.09 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 425; R _t = 1.16 min (Methode E).

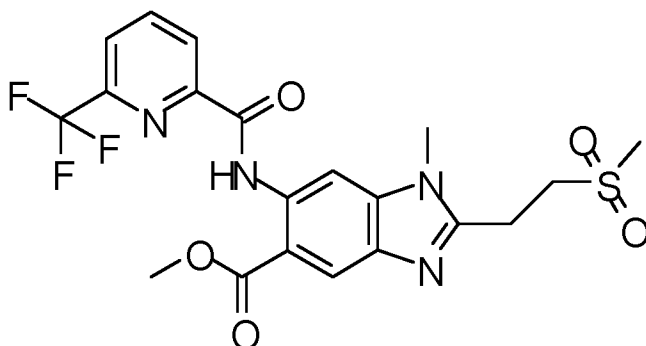
Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytik
1-9 6-Methylpyridin-2-carbonsäure	 Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-6-([(6-methylpyridin-2-yl)carbonyl]amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.66 (s, 3H), 2.90 - 2.97 (m, 2H), 3.14 - 3.20 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.55 - 7.59 (m, 1H), 7.95 - 8.05 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 13.03 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 411; R _t = 1.03 min (Methode E).
1-10 6-Methoxypyridin-2-carbonsäure	 Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-6-([(6-methoxypyridin-2-yl)carbonyl]amino)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.89 - 2.95 (m, 2H), 3.12 - 3.18 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 7.10 - 7.14 (m, 1H), 7.78 - 7.81 (m, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 13.06 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 427; R _t = 1.12 min (Methode E).
1-11 2-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-6-([(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.80 (s, 3H), 2.92 - 2.96 (m, 2H), 3.15 - 3.20 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 12.45 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 417; R _t = 0.96 min (Methode E).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytik
1-12 2-Methyl- 1,3-oxazol- 5- carbonsäure	 Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-6-{{[(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)carbonyl]amino}-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.58 (s, 3H), 2.92 - 2.99 (m, 2H), 3.24 - 3.30 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 11.78 (s, 1H). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 401; R_t = 0.83 min (Methode A).

Intermediat 1-13

Methyl-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

5

**Stufe 1**

Methyl-4-(methylamino)-3-{{[3-(methylsulfonyl)propanoyl]amino}benzoat

6.85 g (38 mmol) Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) and 8.68 g (57 mmol) 3-(Methylsulfonyl)propansäure (CAS-RN 645-83-0) wurden mit 22 g (57 mmol) HATU in Gegenwart von 7.9 ml (57 mmol) Triethylamin in 75 ml DMF 1 h bei RT umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 400 g Eis gegeben und der pH Wert wurde mittels gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf 10 gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und 12.8 g eines Rohprodukts erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wurde.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 315$; $R_t = 0.81$ min (Methode A).

Stufe 2

Methyl-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 2 von Intermediat 1-1 aus Methyl-4-(methylamino)-3-{[3-(methylsulfonyl)propanoyl]amino}benzoat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 297$; $R_t = 0.69$ min (Methode A).

Stufe 3

Methyl-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-1 aus Methyl-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 342$; $R_t = 0.78$ min (Methode E).

Stufe 4

Methyl-6-amino-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat

10.3 g (30 mmol) Methyl-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in 310 ml Essigsäure gelöst. 1.6 g Pd/C (10 %) wurden zugegeben und die Mischung wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nachdem kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde (2.5 h) wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedunstet, wobei die Titelverbindung quantitativ erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.08 (s, 3H), 3.22 – 3.29 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.61 – 3.68 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.46 (sbr, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 312$; $R_t = 0.56$ min (Methode E).

Stufe 5

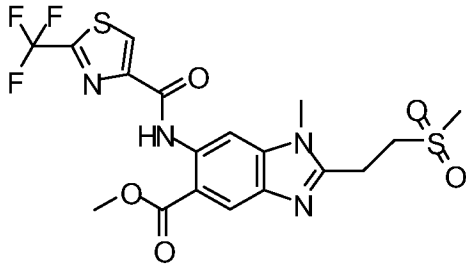
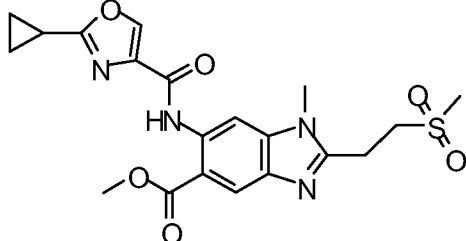
Methyl-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

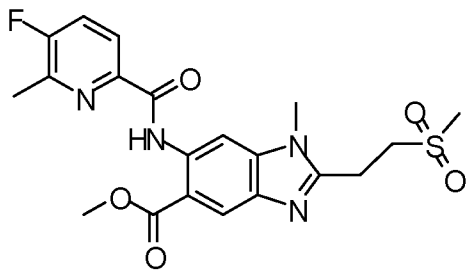
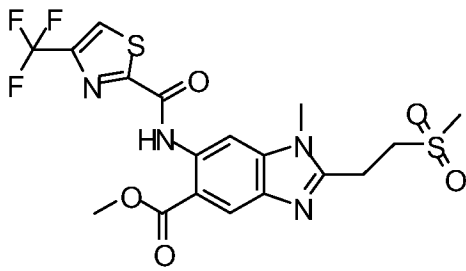
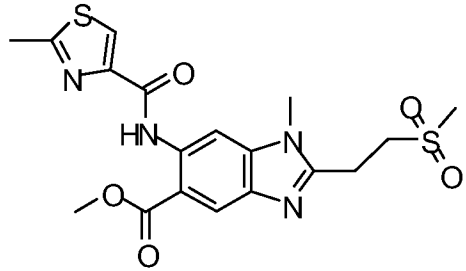
Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-1 aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure (CAS-RN 131747-42-7)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.11 (s, 3H), 3.36 – 3.40 (m, 2H), 3.69 - 3.75 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 8.21 – 8.25 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.39 – 8.45 (m, 1H), 8.47 – 8.51 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 485; R_t = 1.08 min (Methode E).

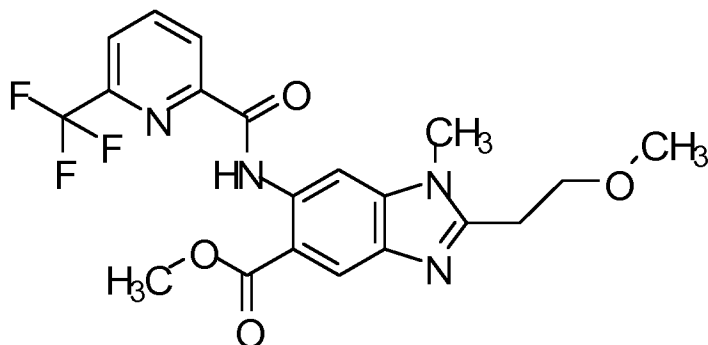
- 5 Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-13 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-13 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-14 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-6-({[2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl} amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 491; R _t = 1.12 min (Methode F).
1-15 2-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure	 Methyl-6-{{[2-(cyclopropyl)-1,3-oxazol-4-yl]carbonyl} amino}-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 0.93 – 1.04 (m, 4H), 2.00 – 2.08 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.23 – 3.30 (m, 2H), 3.58 - 3.66 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 12.24 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 447; R _t = 1.02 min (Methode F).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-16 5-Fluor-6-methylpyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-{{[(5-fluor-6-methylpyridin-2-yl)carbonyl]amino}-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.61 (d, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.31 – 3.39 (m, 2H), 3.66 - 3.73 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.44 – 7.50 (m, 1H), 8.03 – 8.10 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 13.09 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 449; R _t = 1.10 min (Methode F) .
1-17 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-6-({[4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 2.96 (s, 3H), 3.35 – 3.41 (m, 2H), 3.70 - 3.77 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 12.86 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 491; R _t = 1.13 min (Methode F).
1-18 2-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-6-{{[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino}-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 2.85 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.39 – 3.48 (m, 2H), 3.74 - 3.82 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 12.76 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 437; R _t = 0.96 min (Methode F).

Intermediat 1-19

Methyl-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



5 Stufe 1

Methyl-3-[(3-methoxypropanoyl)amino]-4-(methylamino)benzoat

- 10 g (55 mmol) Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) and 8.6 g (83 mmol) 3-Methoxypropansäure (CAS-RN 2544-06-1) wurden mit 31 g (83 mmol) HATU in Gegenwart von 11 ml (83 mmol) Triethylamin in 150 ml THF bei RT über Nacht umgesetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat eingeeengt wobei 52 g eines Rohprodukts erhalten wurde welches ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wurde..

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 267$; $R_t = 0.79$ min (Methode A).

Stufe 2

Methyl-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

- 15 Herstellung in Analogie zu Stufe 2 von Intermediat 1-1 aus Methyl-3-[(3-methoxypropanoyl)amino]-4-(methylamino)benzoat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 249$; $R_t = 0.64$ min (Methode E).

Stufe 3

Methyl-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

- 20 Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-1 aus Methyl-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 294$; $R_t = 0.86$ min (Methode A).

Stufe 4

Methyl-6-amino-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-1 aus Methyl-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.00 – 3.07 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.72 - 3.78 (m, 2H), 6.43 (sbr, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 264$; $R_t = 0.56$ min (Methode E).

Stufe 5

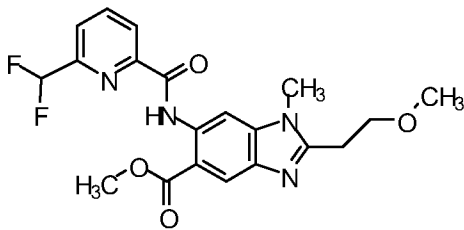
10 **Methyl-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

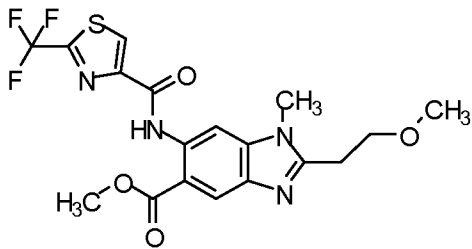
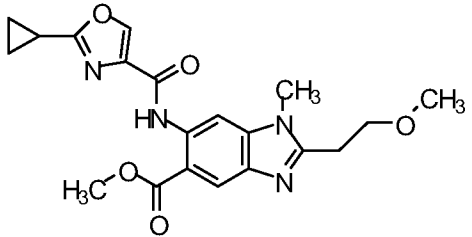
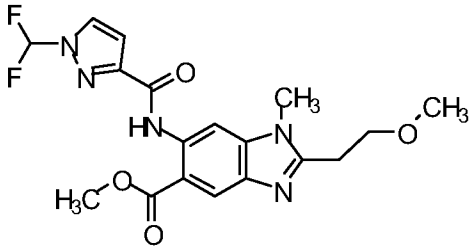
Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-1 aus Methyl-6-amino-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

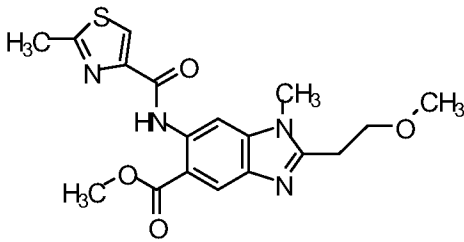
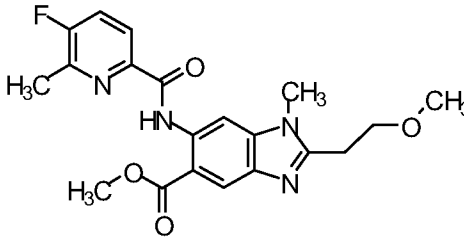
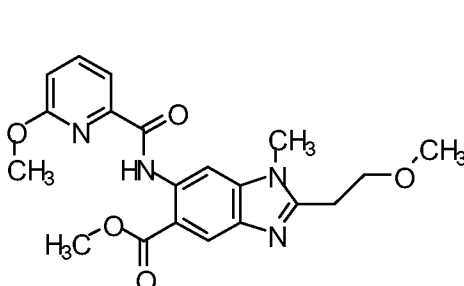
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.19 – 3.25 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.79 - 3.85 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 8.22 – 8.26 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.39 – 8.45 (m, 1H), 8.47 – 8.51 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).

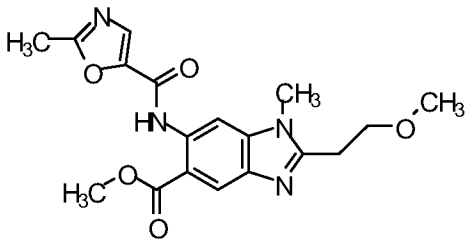
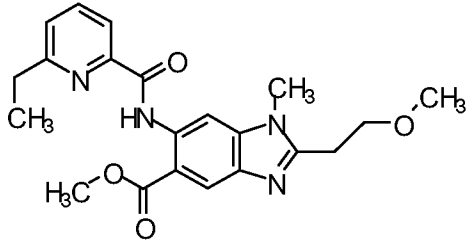
UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 437$; $R_t = 1.05$ min (Methode A).

Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-19 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-1 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-20 6-(Difluormethyl)pyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-([6-(difluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.15 - 3.22 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.76 – 3.85 (m, 5H), 3.97 (s, 3H), 7.10 (t, 1H), 8.00 – 8.05 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.30 – 8.39 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 12.92 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 419$; $R_t = 0.99$ min (Methode E).

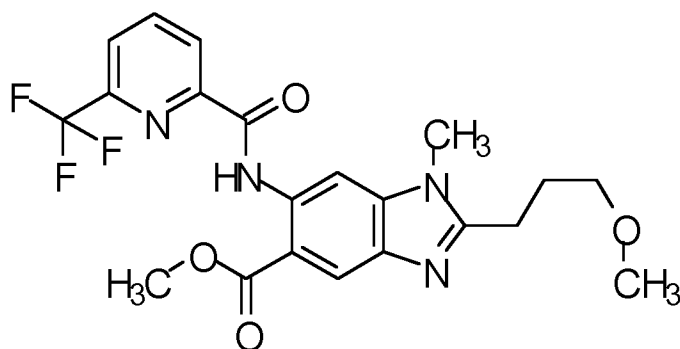
Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-21 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-6-({[2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.15 - 3.22 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.76 - 3.84 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 12.53 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 443; R _t = 1.06 min (Methode E).
1-22 2-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure	 Methyl-6-({[(2-cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]amino}-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.02 - 1.10 (m, 4H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 3.13 - 3.19 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.77 - 3.83 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.11 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 399; R _t = 0.94 min (Methode C).
1-23 6-(Difluormethyl)pyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-({[1-(difluormethyl)-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl}amino)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.20 - 3.26 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.78 - 3.83 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 7.05 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 12.26 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 408; R _t = 0.88 min (Methode E).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-24 2-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-6-{{[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino}-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.79 (s, 3H), 3.78 - 3.87 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 12.45 (s, 1H). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 389; R_t = 0.88 min (Methode C).
1-25 5-Fluor-6-methylpyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-{{[(5-fluor-6-methylpyridin-2-yl)carbonyl]amino}-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.63 (d, 3H), 3.14 - 3.21 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.75 - 3.84 (m, 5H), 3.97 (s, 3H), 7.88 - 7.96 (m, 1H), 8.09 - 8.15 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.97 (s, 1H). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 401; R_t = 1.04 min (Methode E).
1-26 6-Methoxypyridin-2-carbonsäure	 Methyl-2-(2-methoxyethyl)-6-{{[(6-methoxypyridin-2-yl)carbonyl]amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.31 (s, 3H), 3.38 - 3.45 (m, 2H), 3.79 - 3.85 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 7.14 - 7.18 (m, 1H), 7.81 - 7.85 (m, 1H), 7.97 - 8.03 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 13.07 (s, 1H). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 399; R_t = 1.05 min (Methode C).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-27 2-Methyl- 1,3-oxazol- 5- carbonsäure	 Methyl-2-((2-methoxyethyl)-1-methyl-6- {[(2-methyl-1,3-oxazol-5- yl)carbonyl]amino}-1H-benzimidazol-5- carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.58 (s, 3H), 3.14 – 3.19 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.78 – 3.83 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 11.86 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 373; R _t = 0.75 min (Methode E).
1-28 6- Ethylpyridi n-2- carbonsäure	 Methyl-6-{{[(6-ethylpyridin-2- yl)carbonyl]amino}-2-(2- methoxyethyl)-1-methyl-1H- benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.43 (t, 3H), 2.95 (q, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.36 – 3.42 (m, 2H), 3.78 – 3.84 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.59 – 7.63 (m, 1H), 7.99 – 8.07 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 13.11 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 397; R _t = 1.06 min (Methode E) .

Intermediat 1-29

Methyl-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



Stufe 1**Methyl-3-[(4-methoxybutanoyl)amino]-4-(methylamino)benzoat**

- 8.4 g (46 mmol) Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) and 7.7 g (65 mmol) 4-Methoxybutansäure (CAS-RN 29006-02-8) wurden mit 26.6 g (70 mmol) HATU in
- 5 Gegenwart von 9.8 ml (70 mmol) Triethylamin in 126 ml THF bei Raumtemperatur für 1 h umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und in 100 ml Dichlormethan gelöst. Die Dichlormethanlösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen erhielt man 26 g eines Rohprodukts, welches ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wurde.
- 10 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 281$; $R_t = 0.83$ min (Methode E)

Stufe 2**Methyl-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

- 13 g (46 mmol) Methyl-3-[(4-methoxybutanoyl)amino]-4-(methylamino)benzoat (26 g Rohprodukt aus Stufe 1) wurde in 110 ml Essigsäure für 4 h bei 80°C gerührt. Es wurde eingeeengt und der
- 15 Rückstand an Kieselgel durch Chromatographie gereinigt wobei 7.76 g (63 %) der Titelverbindung erhalten wurde.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 263$; $R_t = 0.65$ min (Methode E).

Stufe 3**Methyl-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

- 20 Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-1 aus Methyl-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 308$; $R_t = 0.91$ min (Methode A).

Stufe 4**Methyl-6-amino-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

- 25 Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-1 aus Methyl-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 278$; $R_t = 0.61$ min (Methode E).

Stufe 5

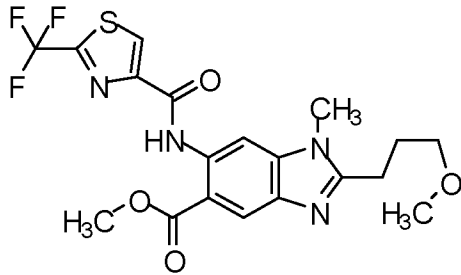
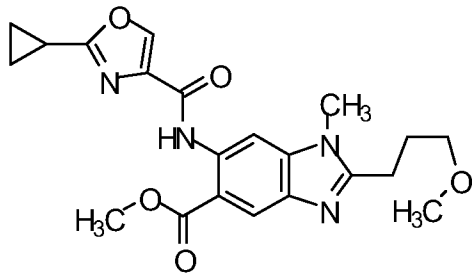
Methyl-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

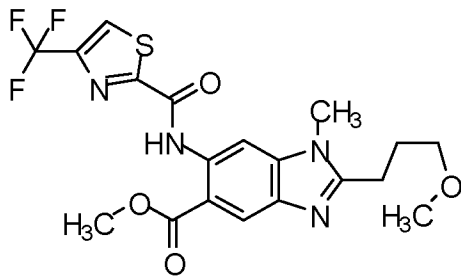
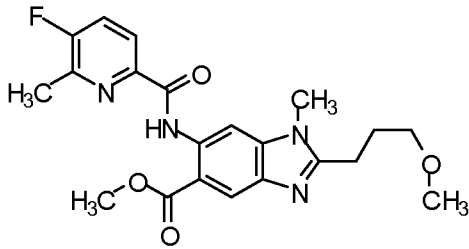
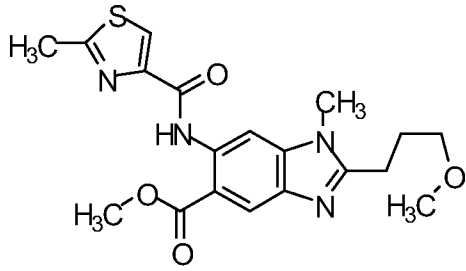
Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-1 aus Methyl-6-amino-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

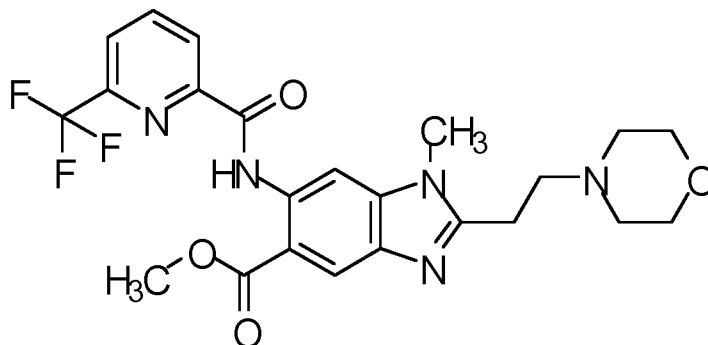
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.98 – 2.09 (m, 2H), 2.90 – 2.97 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.42 – 3.49 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.22 – 8.26 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.39 – 8.44 (m, 1H), 8.46 – 8.51 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 451$; $R_t = 1.23$ min (Methode F).

- 10 Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-29 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-1 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-30 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-6-([2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.14 – 2.22 (m, 2H), 2.95 – 3.02 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.48 – 3.54 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 12.84 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 457$; $R_t = 1.08$ min (Methode E).
1-31 2-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure	 Methyl-6-([(2-cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl]carbonyl)amino]-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.07 – 1.20 (m, 4H), 2.11 – 2.24 (m, 3H), 3.03 – 3.11 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.46 – 3.52 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 12.46 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 413$; $R_t = 1.13$ min (Methode F).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
	benzimidazol-5-carboxylat	
1-32 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-6-({[4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.13 – 2.22 (m, 2H), 3.03 – 3.11 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.46 – 3.52 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 12.46 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 457; R_t = 1.12 min (Methode E).
1-33 5-Fluor-6-methylpyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-({[5-fluor-6-methylpyridin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.12 – 2.23 (m, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.95 – 3.02 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.47 – 3.54 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.46 – 7.53 (m, 1H), 8.13 – 8.18 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 13.24 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 415; R_t = 1.04 min (Methode A) .
1-34 2-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-6-({[2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.13 - 2.22 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.95 – 3.01 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.47 – 3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 8.07 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.78 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 403; R_t = 1.08 min (Methode F).

Intermediat 1-35**Methyl-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat****5 Stufe 1****Methyl-4-(methylamino)-3-{[3-(morpholin-4-yl)propanoyl]amino}benzoat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 1 von Intermediat 1-13 aus Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) and 3-(Morpholin-4-yl)propansäure hydrochloride (CAS-RN 6319-95-5).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 322$; $R_t = 0.82$ min (Methode F).

10 Stufe 2**Methyl-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 2 von Intermediat 1-1 aus Methyl-4-(methylamino)-3-{[3-(morpholin-4-yl)propanoyl]amino}benzoat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 304$; $R_t = 0.82$ min (Methode F).

15 Stufe 3**Methyl-6-amino-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

3.7 g Methyl-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat (12 mmol) wurden in 27 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und mit 3.4 ml einer Mischung von konzentrierter Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure (1:1.4) langsam versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 300 g Eis gegeben und der pH Wert wurde mittels gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf 9 gestellt. Die Mischung wurde dreimal mit 500 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 3.4 g (80%) der Titelverbindung.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 349$; $R_t = 0.86$ min (Methode F).

Stufe 4**Methyl-6-amino-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

- 3.14 g (9 mmol) Methyl-6-amino-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in 31 ml Ethanol and 6.3 ml Wasser gelöst. 64 mg Ammoniumchlorid and 1.34 g (24 mmol) Eisenpulver wurden zugegeben und die Mischung wurde bei 90°C für 5 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeeengt. Man erhielt 2.81 g (97%) der Titelverbindung.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 319$; $R_t = 0.74$ min (Methode F).

Stufe 5

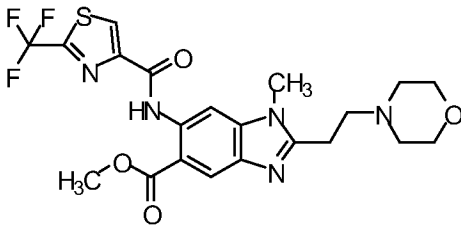
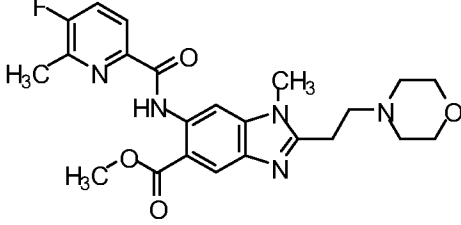
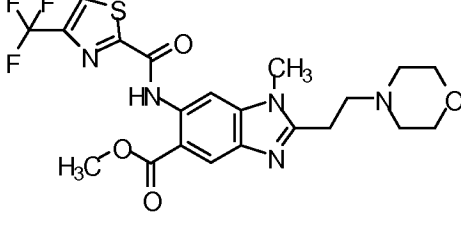
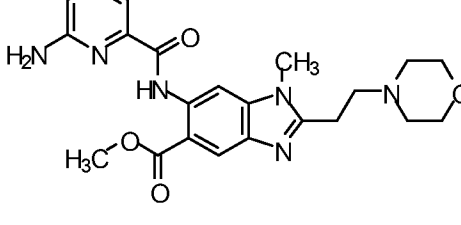
10 **Methyl-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

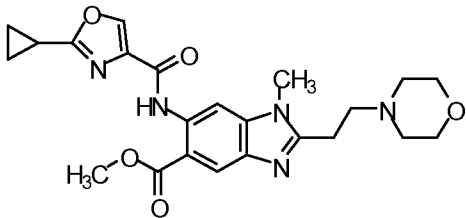
- 0.4 g (0.88 mmol) Methyl-6-amino-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 252 mg (1.32 mmol) 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure wurden mit 500 mg (1.32 mmol) HATU in Gegenwart von von 183 µl (1.32 mmol) Triethylamin in 3 ml DMF bei RT über Nacht umgesetzt .Die Reaktionsmischung wurde durch präparative HPLC gereinigt und 243 mg (56%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.77 – 2.84 (m, 2H), 3.06 – 3.12 (m, 2H), 3.55 – 3.62 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.20 – 8.24 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.38 – 8.44 (m, 1H), 8.46 – 8.50 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).

- 20 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 492$; $R_t = 1.15$ min (Methode F).

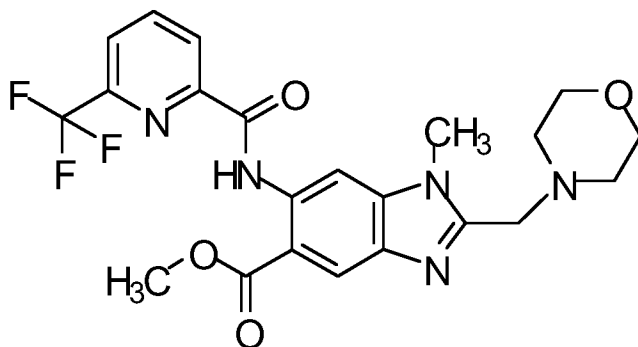
Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-35 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-36 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-6-([2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl)amino-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.13 - 3.22 (m, 2H), 3.62 - 3.72 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 12.53 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 498; R _t = 1.16 min (Methode F).
1-37 5-Fluor-6-methylpyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-([5-fluor-6-methylpyridin-2-yl]carbonyl)amino-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.62 (d, 3H), 2.76 - 2.84 (m, 2H), 3.04 - 3.12 (m, 2H), 3.55 - 3.62 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 8.07 - 8.13 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 12.96 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 456; R _t = 1.14 min (Methode F).
1-38 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-6-([4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl)amino-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.88 - 2.99 (m, 2H), 3.09 - 3.18 (m, 2H), 3.58 - 3.66 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 12.61 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 498; R _t = 1.17 min (Methode F).
1-39 6-Aminopyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-([6-aminopyridin-2-yl]carbonyl)amino-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.76 - 2.84 (m, 2H), 3.04 - 3.11 (m, 2H), 3.54 - 3.62 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.16 (s, 2H), 6.70 - 6.75 (m, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 1H),

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
	yl)carbonyl]amino}-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	8.24 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.57 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 439$; $R_t = 0.88$ min (Methode F).
1-40 2-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure	 Methyl-6-[(2-cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]amino}-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.01 – 1.16 (m, 4H), 2.20 – 2.29 (m, 1H), 2.76 – 2.83 (m, 2H), 3.03 – 3.10 (m, 2H), 3.54 – 3.62 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.10 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 454$; $R_t = 1.06$ min (Methode F).

Intermediat 1-41

5 **Methyl-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat**



Stufe 1**Methyl-4-(methylamino)-3-[(morpholin-4-ylacetyl)amino]benzoat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 1 von Intermediat 1-13 aus Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoate (CAS-RN 66315-16-0) und Morpholin-4-yllessigsäure (CAS-RN 3235-69-6).

- 5 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 308$; $R_t = 0.85$ min (Methode F).

Stufe 2**Methyl-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 2 von Intermediat 1-1 aus Methyl-4-(methylamino)-3-[(morpholin-4-ylacetyl)amino]benzoat.

- 10 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 290$; $R_t = 0.88$ min (Methode F).

Stufe 3**Methyl-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-1 aus Methyl-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

- 15 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 335$; $R_t = 0.91$ min (Methode F).

Stufe 4**Methyl-6-amino-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-35 aus Methyl-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

- 20 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 305$; $R_t = 0.78$ min (Methode F).

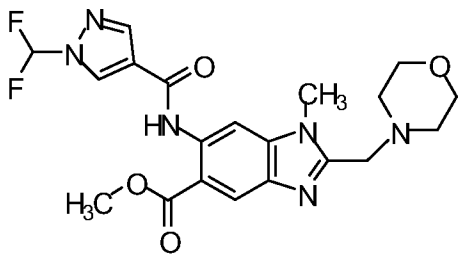
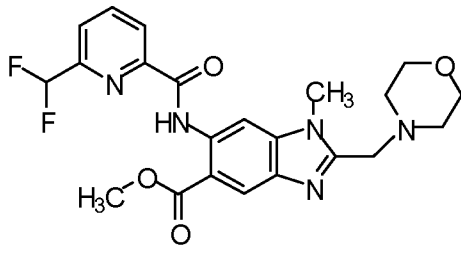
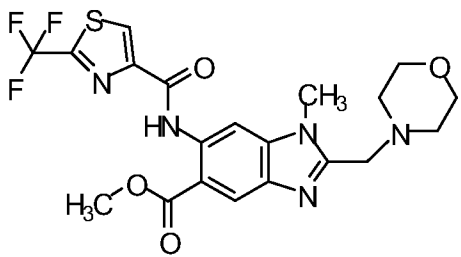
Stufe 5**Methyl-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

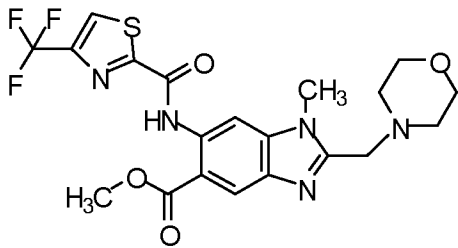
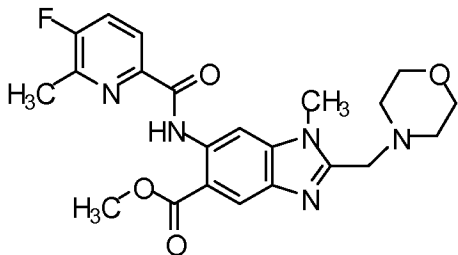
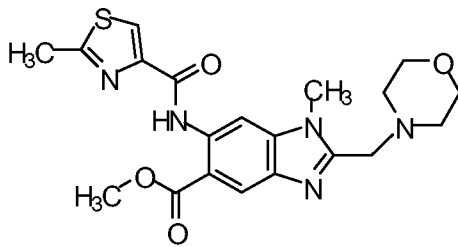
Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-35 aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

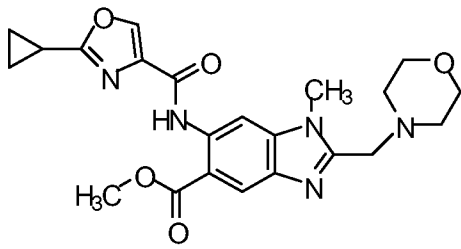
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.42 – 2.49 (m, 4H), 3.54 – 3.61 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 8.22 – 8.26 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.39 – 8.45 (m, 1H), 8.47 – 8.51 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.99 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 478$; $R_t = 1.22$ min (Methode F).

Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-41 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt.

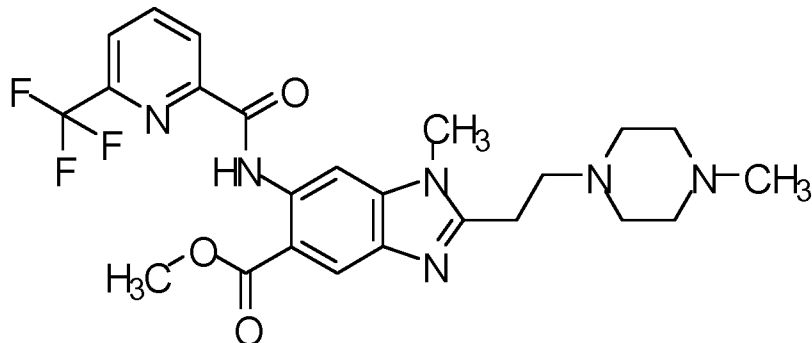
Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-42 1-(Difluormethyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäure	 Methyl-6-((1-(difluormethyl)-1H-pyrazol-4-yl)carbonyl)amino)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.40 – 2.48 (m, 4H), 3.53 – 3.63 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.03 – 7.06 (m, 1H), 8.00 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.46 – 8.49 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.28 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 449$; $R_t = 1.04$ min (Methode F) .
1-43 6-(Difluormethyl)pyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-((6-(difluormethyl)pyridin-2-yl)carbonyl)amino)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.42 – 2.49 (m, 4H), 3.54 – 3.62 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.11 (t, 1H), 8.00 – 8.04 (m, 1H), 8.30 – 8.41 (m, 3H), 8.98 (s, 1H), 12.94 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 460$; $R_t = 1.14$ min (Methode F).
1-44 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-6-((2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 484$; $R_t = 1.18$ min (Methode D).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
	benzimidazol-5-carboxylat	
1-45 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-6-({[4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.42 – 2.49 (m, 4H), 3.54 – 3.62 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 12.63 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 484; R _t = 1.23 min (Methode F).
1-46 5-Fluor-6-methylpyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-({[(5-fluor-6-methylpyridin-2-yl)carbonyl]amino}-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.42 – 2.49 (m, 4H), 2.63 (d, 3H), 3.55 – 3.62 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.88 – 7.96 (m, 1H), 8.09 – 8.15 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.99 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 442; R _t = 1.20 min (Methode F).
1-47 2-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-6-({[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino}-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 430; R _t = 1.02 min (Methode D).

Intermediat Carbonsäure e	Struktur/Name	Analytical data
1-48 2-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure	 Methyl-6-((2-cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl)amino-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 440$; $R_t = 1.11$ min (Methode D).

Intermediat 1-49

Methyl-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



5

Stufe 1

Methyl-4-(methylamino)-3-{{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanoyl]amino}benzoat

3.49 g (19 mmol) Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoate (CAS-RN 66315-16-0) and 5 g (29 mmol) 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propansäure (CAS-RN 55480-45-0) wurden mit 11 g (29 mmol) HATU in Gegenwart von 4 ml (29 mmol) Triethylamin in 52 ml DMF bei Raumtemperatur über Nacht umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt in Essigsäureethylester gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhielt 14.6 g eines Rückstandes, welcher ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wurde.

15 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 335$; $R_t = 0.81$ min (Methode F).

Stufe 2**Methyl-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 2 von Intermediat 1-1 aus Methyl-4-(methylamino)-3-{{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanoyl]amino}benzoat.

- 5 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 317$; $R_t = 0.80$ min (Methode F).

Stufe 3**Methyl-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-35 aus Methyl-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

- 10 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 362$; $R_t = 0.83$ min (Methode F).

Stufe 4**Methyl-6-amino-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-35 aus Methyl-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

- 15 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 332$; $R_t = 0.73$ min (Methode F).

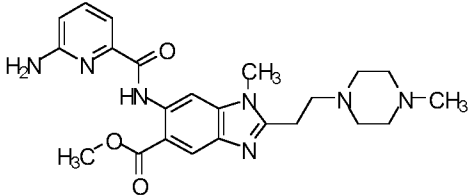
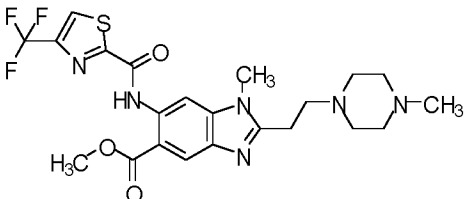
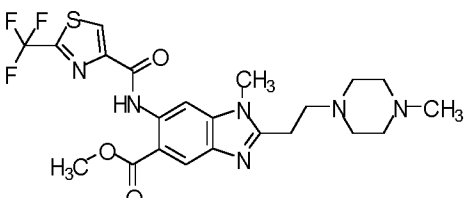
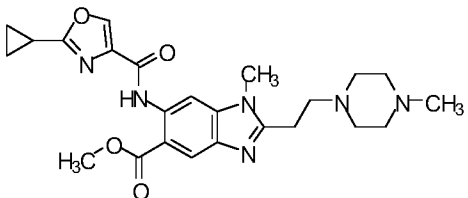
Stufe 5**Methyl-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

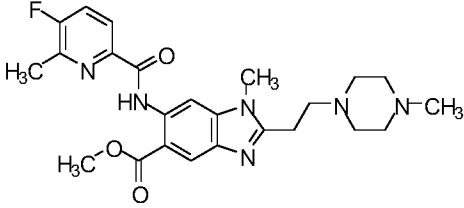
- 20 Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-35 aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.16 (s, 3H), 2.76 – 2.82 (m, 2H), 3.02 – 3.09 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.19 – 8.24 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.37 – 8.43 (m, 1H), 8.44 – 8.50 (m, 1H), 8.92 (s, 1H).

- 25 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 505$; $R_t = 1.11$ min (Methode F).

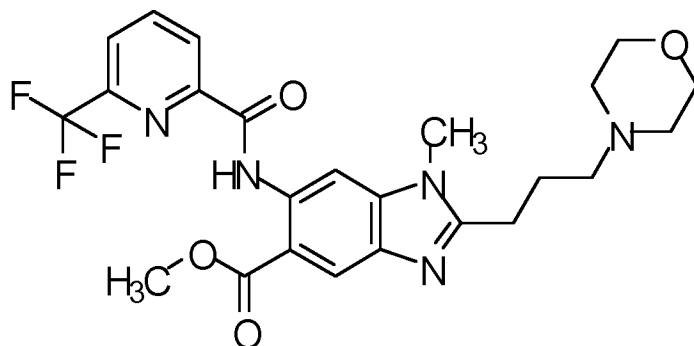
Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-49 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-50 6-Aminopyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-([(6-aminopyridin-2-yl)carbonyl]amino)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 2.74 – 2.82 (m, 2H), 3.02 – 3.09 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.16 (s, 2H), 6.70 – 6.75 (m, 1H), 7.31 – 7.38 (m, 1H), 7.59 – 7.66 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.57 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 452; R _t = 0.84 min (Methode D).
1-51 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-6-([(4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl)carbonyl]amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.16 (s, 3H), 2.76 – 2.83 (m, 2H), 3.04 – 3.10 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 12.62 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 511; R _t = 1.13 min (Methode D).
1-52 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-6-([(2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.16 (s, 3H), 2.75 – 2.83 (m, 2H), 3.02 – 3.10 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 12.52 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 511; R _t = 1.11 min (Methode F).
1-53 2-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-carbonsäure	 Methyl-6-([(2-cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]amino)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.02 – 1.17 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.21 – 2.29 (m, 1H), 2.76 – 2.82 (m, 2H), 3.02 – 3.10 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H),

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
e	4-yl)carbonyl]amino}-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	12.11 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 467; R _t = 1.01 min (Methode F).
1-54 5-Fluor-6-methylpyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-[(5-fluor-6-methylpyridin-2-yl)carbonyl]amino}-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = = 2.15 (s, 3H), 2.62 (d, 3H), 2.76 – 2.82 (m, 2H), 3.02 – 3.09 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.86 – 7.93 (m, 3H), 8.07 – 8.13 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 12.96 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 469; R _t = 1.09 min (Methode F).

Intermediat 1-55

Methyl-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



5

Stufe 1

Methyl-4-(methylamino)-3-{[4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino}benzoat

2.75 g (15 mmol) Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoate (CAS-RN 66315-16-0) und 4.8 g (23 mmol) 4-(Morpholin-4-yl)butansäurehydrochlorid (CAS-RN 39493-84-0) wurde mit 8.7 g (23 mmol) HATU in Gegenwart von 7.5 ml (53 mmol) Triethylamin in 45 ml DMF bei 10 Raumtemperatur über Nacht umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt 4.5 g (87%) der Titelverbindung.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 336$; $R_t = 0.81$ min (Methode F).

Stufe 2

5 Methyl-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 2 von Intermediat 1-1 aus Methyl-4-(methylamino)-3-{[4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino}benzoat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 318$; $R_t = 0.85$ min (Methode F).

Stufe 3

10 Methyl-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

4.4 g (14 mmol) Methyl-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in 44 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und 2.1 g (21 mmol) Kaliumnitrat wurden zugegeben. Nach 30 min wurde auf Eis gegeben, Natriumhydrogencarbonat wurde bis zur Sättigung zugegeben, mit Essigsäureethylester extrahiert, über Magesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt 3.57 g (71 %) der Titelverbindung.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 363$; $R_t = 0.88$ min (Methode F).

Stufe 4

Methyl-6-amino-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat

3.5 g (9.6 mmol) methyl Methyl-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurde in 35 ml Ethanol and 7 ml Wasser gelöst. 69 mg (1.2 mmol) Ammoniumchlorid sowie 1.4 g (26 mmol) Eisenpulver wurden zugegeben und für 2 h 70°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Man erhielt 0.73 g (23%) der Titelverbindung.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 333$; $R_t = 0.77$ min (Methode F).

25 Stufe 5

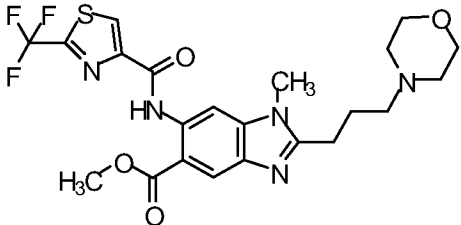
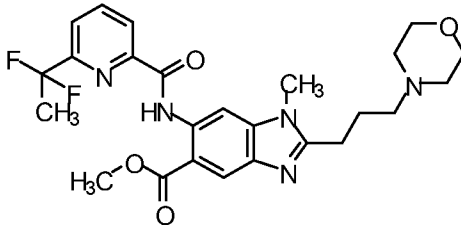
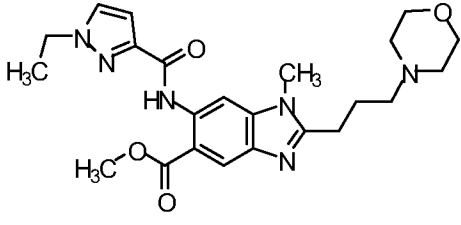
Methyl-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

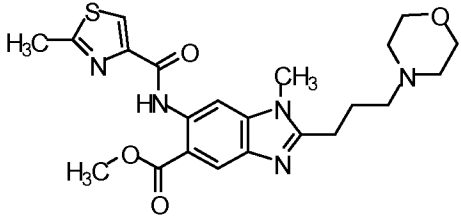
Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-35 aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.91 – 2.01 (m, 2H), 2.30 – 2.36 (m, 4H), 2.36 – 2.43 (m, 2H), 2.89 – 2.95 (m, 2H), 3.47 – 3.54 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.21 – 8.25 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.38 – 8.45 (m, 1H), 8.46 – 8.51 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI $^{+}$): $[M + H]^{+} = 506$; $R_t = 1.18$ min (Methode F).

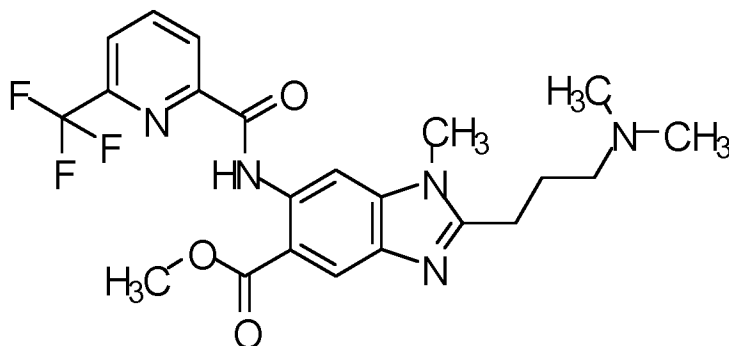
- 5 Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-45 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-56 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-6-({[2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.91 – 2.01 (m, 2H), 2.30 – 2.43 (m, 6H), 2.89 – 2.95 (m, 2H), 3.48 – 3.55 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 12.53 (s, 1H). UPLC-MS (ESI $^{+}$): $[M + H]^{+} = 512$; $R_t = 1.18$ min (Methode F).
1-57 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-({[6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.91 – 2.01 (m, 2H), 2.23 – 2.44 (m, 9H), 2.88 – 2.95 (m, 2H), 3.47 – 3.55 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.01 – 8.06 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.28 – 8.38 (m, 2H), 8.98 (s, 1H), 13.19 (s, 1H). UPLC-MS (ESI $^{+}$): $[M + H]^{+} = 502$; $R_t = 1.22$ min (Methode F).
1-58 1-Ethyl-1H-pyrazol-3-carbonsäure	 Methyl-6-({[1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl}amino)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.47 (t, 3H), 1.90 – 2.00 (m, 2H), 2.28 – 2.42 (m, 6H), 2.86 – 2.94 (m, 2H), 3.48 – 3.55 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.24

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
	yl)carbonyl]amino}-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	(s, 1H), 8.85 (s, 1H), 12.18 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 455$; $R_t = 0.99$ min (Methode F).
1-59 2-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-6-([(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino)-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.90 – 2.00 (m, 2H), 2.28 – 2.42 (m, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.87 – 2.94 (m, 2H), 3.46 – 3.56 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.45 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 458$; $R_t = 1.02$ min (Methode F).

Intermediat 1-60

Methyl-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl]amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



5

Stufe 1

Methyl-3-{[4-(dimethylamino)butanoyl]amino}-4-(methylamino)benzoat

Herstellung in Analogie zu Stufe 1 von Intermediat 1-55 aus Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoate (CAS-RN 66315-16-0) and 4-(Dimethylamino)butansäurehydrochlorid (CAS-RN 69954-66-1).

10

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 294$; $R_t = 0.86$ min (Methode F).

Stufe 2**Methyl-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 2 von Intermediat 1-1 aus Methyl-3-{[4-(dimethylamino)butanoyl]amino}-4-(methylamino)benzoat.

- 5 UPLC-MS (ESI⁺): $[M + H]^+ = 276$; $R_t = 0.90$ min (Methode F).

Stufe 3**Methyl-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-55 aus Methyl-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

- 10 UPLC-MS (ESI⁺): $[M + H]^+ = 321$; $R_t = 0.93$ min (Methode F).

Stufe 4**Methyl-6-amino-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

- 1.76 g (5.5 mmol) Methyl-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurde in 18 ml Methanol gelöst, 7.3 g (38 mmol) Zinn (II)chlorid wurde zugegeben und
15 bei 70°C für 1 h gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 50 ml Wasser zugegeben und der pH Wert wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf 9 gestellt. Es wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedunstet. Der Rückstand wurde mit 300 ml Ethanol behandelt und abfiltriert. Nach Einengen des Filtrats wurden 1.11 g (69%) der Titelverbindung erhalten.

UPLC-MS (ESI⁺): $[M + H]^+ = 291$; $R_t = 0.81$ min (Methode F).

- 20 **Stufe 5**

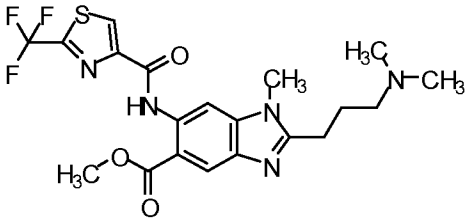
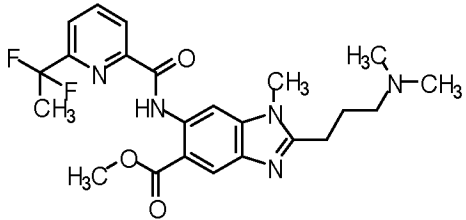
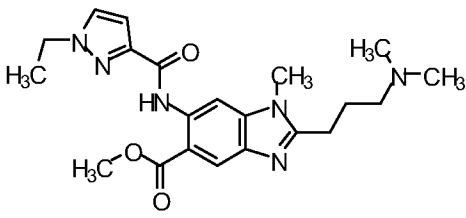
Methyl-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

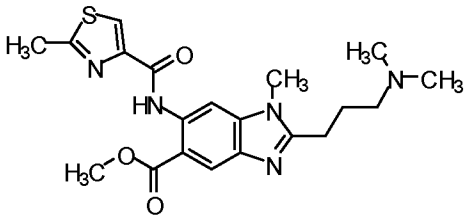
- Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-35 aus Methyl-6-amino-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.
25

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.89 – 1.97 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.31 – 2.37 (m, 2H), 2.88 – 2.93 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.21 – 8.24 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.39 – 8.44 (m, 1H), 8.46 – 8.50 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI⁺): $[M + H]^+ = 464$; $R_t = 1.22$ min (Methode F).

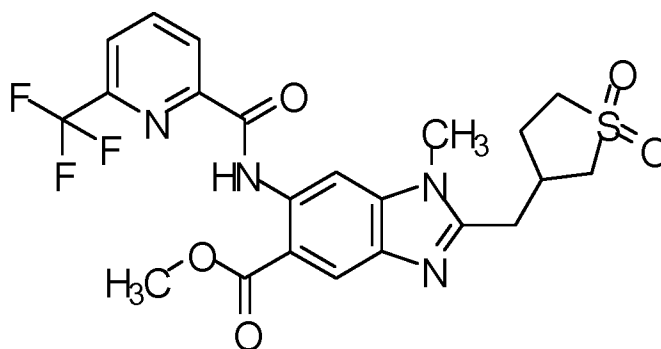
Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-60 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-61 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-6-({[2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.89 – 1.96 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.31 – 2.38 (m, 2H), 2.87 – 2.93 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 12.52 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 470; R _t = 1.22 min (Methode F).
1-62 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-({[6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.88 – 1.96 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.25 – 2.36 (m, 5H), 2.87 – 2.92 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.01 – 8.05 (m, 1H), 8.26 – 8.36 (m, 3H), 8.97 (s, 1H), 13.18 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 460; R _t = 1.27 min (Methode F).
1-63 1-Ethyl-1H-pyrazol-3-carbonsäure	 Methyl-2-[3-(dimethylamino)propyl]-6-({[(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.47 (t, 3H), 1.86 – 1.96 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.29 – 2.35 (m, 2H), 2.85 – 2.93 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 12.18 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 413; R _t = 1.03 min (Methode F).

Intermediat Carbonsäure e	Struktur/Name	Analytical data
1-64 2-Methyl- 1,3-thiazol- 4- carbonsäure e	 Methyl-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1-methyl-6-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.88 – 1.96 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.29 – 2.34 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.87 – 2.92 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.45 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 416; Rt = 1.07 min (Methode F).

Intermediat 1-65

(±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino-1H-benzimidazol-5-carboxylat



5

Stufe 1

(±)Methyl-3-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)acetyl]amino-4-(methylamino)benzoat

3 g (16 mmol) Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) and 4.45 g (25 mmol) (±)(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)essigsäure (CAS-RN 4785-66-4) wurden mit 10 9.5 g (25 mmol) HATU in in Gegenwart von 3.5 ml (25 mmol) Triethylamin in 43 ml DMF bei Raumtemperatur für 1 h umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt in Dichlormethan gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 7.8 g Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wurde.

15 UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 340; Rt = 0.76 min (Methode E).

Stufe 2**(±)Methyl 2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

- 5 5.6 g (17 mmol) (±)Methyl-3-{[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)acetyl]amino}-4-(methylamino)benzoat (7.8 g Rohprodukt aus Stufe 1) wurden in 100 ml Essigsäure bei 50°C über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Es wurden 4.56 g (85%) der Titelverbindung erhalten.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 323$; $R_t = 0.69$ min (Methode E).

10 **Stufe 3****(±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

- 4.5 g (14 mmol) (±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in 31 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und 2.1 g (21 mmol)
- 15 Kaliumnitrat wurden zugegeben. Es wurde über Nacht gerührt und auf Eis gegeben, es wurde gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben bis ein pH Wert von 10 erreicht war. Nach Absaugen erhielt man 4.92 g (95%) der Titelverbindung.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 368$; $R_t = 0.81$ min (Methode E).

Stufe 4

- 20 **(±)Methyl-6-amino-2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-1 aus (±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 338$; $R_t = 0.56$ min (Methode E).

25 **Stufe 5****(±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-6-({6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl}carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

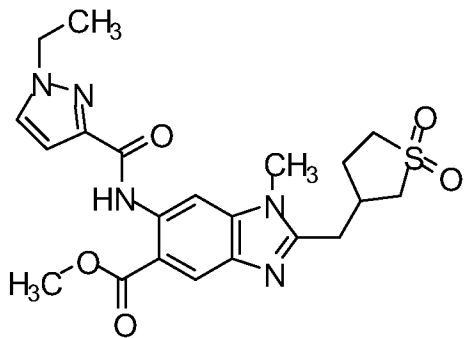
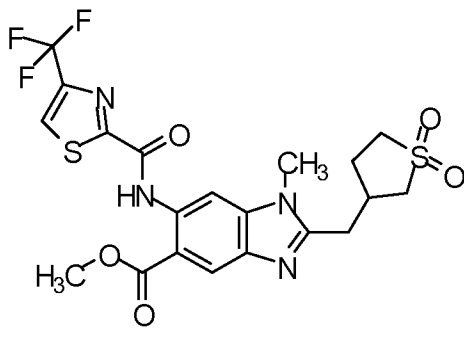
Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-35 aus (±)Methyl-6-amino-2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-

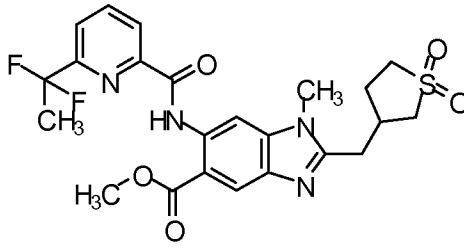
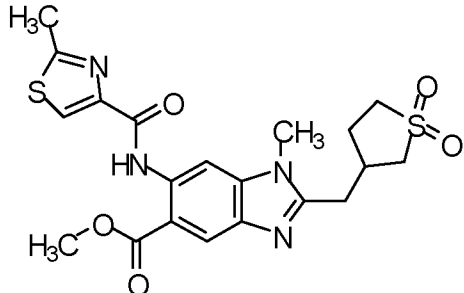
30 (Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.90 – 2.02 (m, 1H), 2.34 – 2.44 (m, 1H), 2.91 – 3.17 (m, 5H), 3.22 – 3.30 (m, 1H), 3.40 – 3.46 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.21 – 8.25 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.39 – 8.44 (m, 1H), 8.46 – 8.51 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 511$; $R_t = 1.09$ min (Methode E).

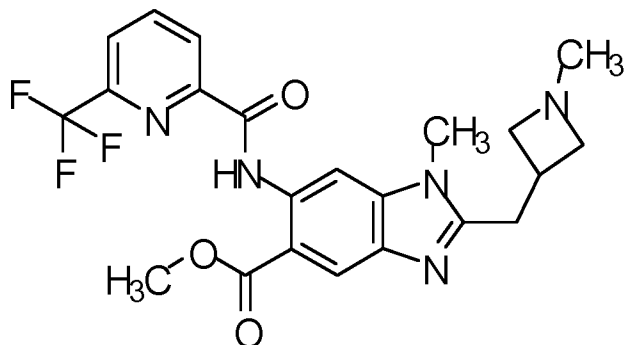
- 5 Die nachfolgenden Intermediate wurden aus ($\pm$)Methyl-6-amino-2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-65 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-66 1-Ethyl- 1H- pyrazol-3- carbonsäure	 ($\pm$)Methyl-2-[(1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-6-[[1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl]amino-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.47 (t, 3H), 1.88 – 2.01 (m, 1H), 2.34 – 2.43 (m, 1H), 2.90 – 3.30 (m, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 12.18 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 460$; $R_t = 0.95$ min (Methode F).
1-67 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 ($\pm$)Methyl-2-[(1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-6-[[4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl]amino-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.90 – 2.01 (m, 1H), 2.34 – 2.43 (m, 1H), 2.91 – 3.02 (m, 2H), 3.07 – 3.14 (m, 2H), 3.20 – 3.31 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 12.59 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 517$; $R_t = 1.11$ min (Methode E).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-68 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure	 (±)Methyl-6-({[6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.89 – 2.03 (m, 1H), 2.23 – 2.44 (m, 4H), 2.91 – 3.31 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.01 – 8.06 (m, 1H), 8.27 – 8.36 (m, 3H), 9.00 (s, 1H), 13.19 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 507; R _t = 1.18 min (Methode F).
1-69 2-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 (±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-1-methyl-6-{{[2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino}-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.88 – 2.01 (m, 1H), 2.34 – 2.43 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.90 – 3.30 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 12.45 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 463; R _t = 0.99 min (Methode F).

Intermediat 1-70

Methyl-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



5 Stufe 1

tert-Butyl-3-(2-{[5-(methoxycarbonyl)-2-(methylamino)phenyl]amino}-2-oxoethyl)azetidin-1-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 1 von Intermediat 1-55 aus Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) und [1-(tert-Butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]essigsäure (CAS-RN 183062-96-6).

10 UPLC-MS (ESI-): $[M - H]^- = 376$; $R_t = 1.06$ min (Methode F)

Stufe 2

Methyl-2-{[1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]methyl}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

15 Herstellung in Analogie zu Stufe 2 von Intermediat 1-1 aus tert-Butyl-3-(2-{[5-(methoxycarbonyl)-2-(methylamino)phenyl]amino}-2-oxoethyl)azetidin-1-carboxylat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 360$; $R_t = 1.11$ min (Methode F).

Stufe 3

Methyl-2-(azetidin-3-ylmethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

20 9.92 g (28 mmol) Methyl-2-(azetidin-3-ylmethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurde in in 200 ml Dichlormethan gelöst und 16 ml (207 mmol) Trifluoressigsäure wurden zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde auf Eis gegeben und durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ein pH Wert von 10 eingestellt. Die Mischung wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase wurde getrocknet und eingengt, wobei 5.1 g (72%) der Titelverbindung erhalten wurde.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 260$; $R_t = 0.82$ min (Methode F).

Stufe 4

Methyl-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat

5.1 g (20 mmol) methyl 2-(azetidin-3-ylmethyl)-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylate wurden in 55 ml Methanol mit 2.5 ml Formaldehydlösung (12 mol/l in Wasser) versetzt und 15 min gerührt. Die Lösung wurde auf 5°C gekühlt und 3.77 g (100 mmol) Natriumborhydrid wurden portionsweise zugegeben. 45 Minuten nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zur Trockene eingeeengt. Der rohe Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 274$; $R_t = 0.85$ min (Methode F).

10 Stufe 5

Methyl-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-35 aus Methyl-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 319$; $R_t = 0.87$ min (Methode B).

15 Stufe 6

Methyl-6-amino-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-35 aus Methyl-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 289$; $R_t = 0.85$ min (Methode F).

20 Stufe 7

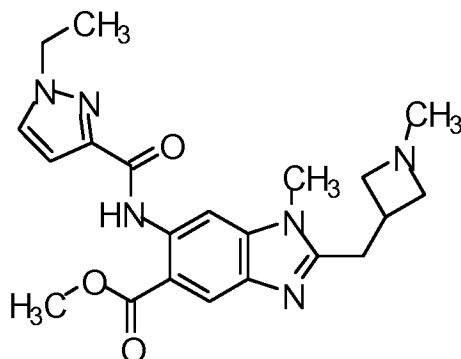
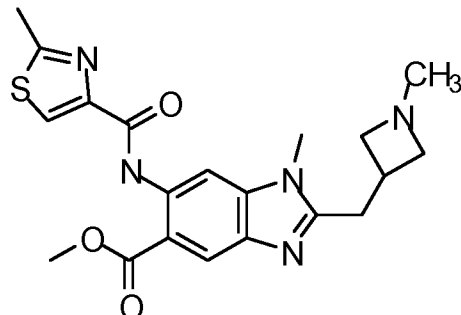
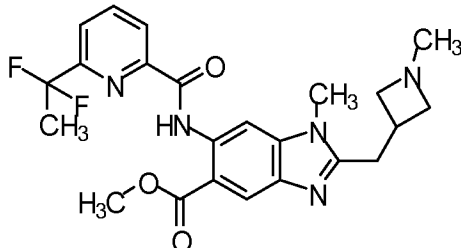
Methyl-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino-1H-benzimidazol-5-carboxylat

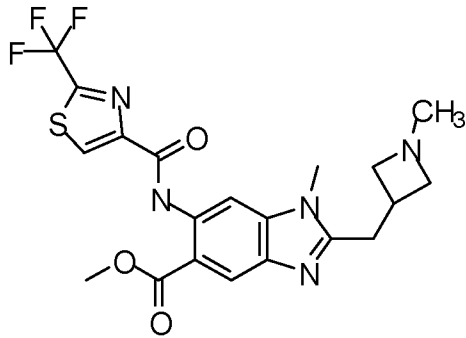
Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-35 aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.22 (s, 3H), 2.83 – 2.97 (m, 3H), 3.14 – 3.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 8.20 – 8.24 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.38 – 8.44 (m, 1H), 8.45 – 8.50 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 12.96 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 462$; $R_t = 1.19$ min (Methode F).

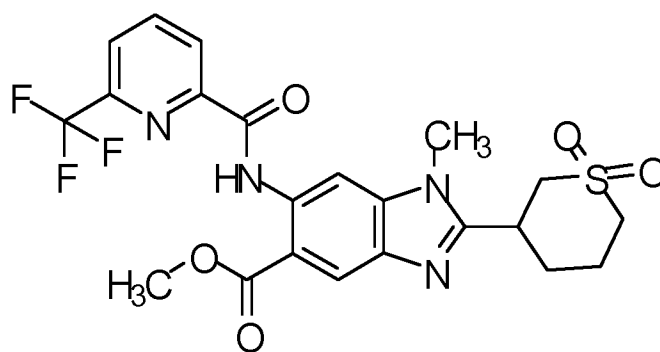
Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-70 Stufe 6) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-71 1-Ethyl- 1H- pyrazol-3- carbonsäure	 Methyl-6-{{[(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino}}-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.47 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.83 – 2.95 (m, 3H), 3.12 – 3.17 (m, 2H), 3.36 – 3.42 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 12.17 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 411$; $R_t = 0.99$ min (Methode F).
1-72 2-Methyl- 1,3-thiazol- 4- carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-6-{{[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino}}-1H-benzimidazol-5-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.20 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.83 – 2.92 (m, 3H), 3.12 – 3.17 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.44 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 414$; $R_t = 1.03$ min (Methode F).
1-73 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.20 (s, 3H), 2.24 – 2.37 (t, 3H), 2.83 – 2.93 (m, 3H), 3.12 – 3.19 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 8.00 – 8.05 (m, 1H), 8.25 – 8.36 (m, 3H), 8.96 (s, 1H), 13.17 (s,

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
e	Methyl-6-({[6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 458$; $R_t = 1.23$ min (Methode F).
1-74 2- (Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-6-({[2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.22 (s, 3H), 2.83 – 2.99 (m, 3H), 3.14 – 3.19 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.91 (m, 1H), 12.61 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 468$; $R_t = 1.20$ min (Methode F).

Intermediat 1-75

(±)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



5

Stufe 1

(±)Methyl-3-({[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)carbonyl]amino}-4-(methylamino)benzoat

- 0.59 g (3.3 mmol) Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoate (CAS-RN 66315-16-0) und 0.65 g (3.6 mmol) ($\pm$)Tetrahydro-2H-thiopyran-3-carbonsäure-1,1-dioxid (CAS-RN 167011-35-0) wurden mit 1.4 g (3.6 mmol) HATU in Gegenwart von 0.5 ml (53.6 mmol) Triethylamin in 8 ml DMF für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde mit 50 ml Wasser
5 behandelt, wobei das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, wobei 1.3 g eines Rohprodukts erhalten wurde.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 341$; $R_t = 0.78$ min (Methode E)

Stufe 2

($\pm$)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

- 10 1.1 g (3.3 mmol) ($\pm$)Methyl-3-{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)carbonyl]amino}-4-(methylamino)benzoat (1.3 g Rohprodukt aus Stufe 1) wurden in 20 ml Essigsäure bei 50°C über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Es wurden 793 mg (74 %) der Titelverbindung erhalten.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 322$; $R_t = 0.80$ min (Methode B).

15 Stufe 3

($\pm$)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

- 1.1 g (3.4 mmol) ($\pm$)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in 7 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und 525 mg (5.2 mmol)
20 Kaliumnitrat wurden zugegeben. Es wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und auf Eis gegeben, es wurde gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben bis ein pH Wert von 10 erreicht war. Es wurde abgesaugt und dabei 909 mg Produkt erhalten, das Filtrat wurde dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert und eingeeengt, wobei weitere 148 mg der Titelverbindung erhalten wurden. Insgesamt erhielt man 1.05 g (86%) der Titelverbindung.

- 25 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 368$; $R_t = 0.83$ min (Methode E).

Stufe 4

(±)Methyl-6-amino-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

1.05 g (2.9 mmol) (±)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in einer Mischung aus 11 ml Methanol und 32 ml THF mit 0.5 g 10% Palladium auf Kohle unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Es wurde abfiltriert und nach dem Einengen des Filtrats erhielt man 897 mg (92 %) der Titelverbindung.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 338$; $R_t = 0.65$ min (Methode E).

Stufe 5

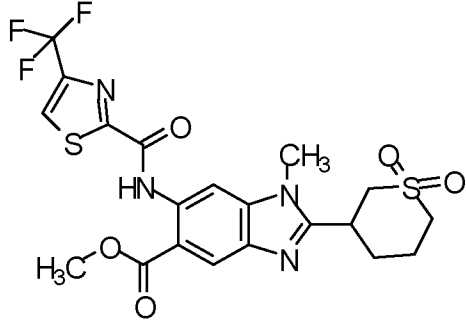
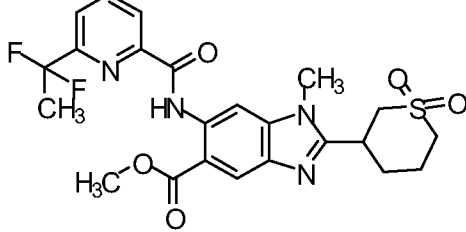
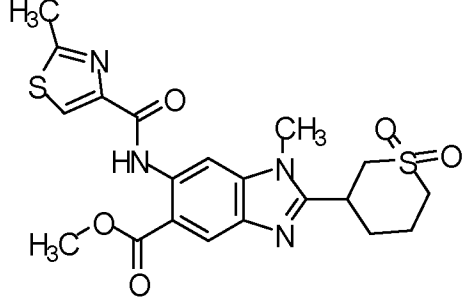
(±)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

0.15 g (0.44 mmol) (±)Methyl-6-amino-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 127 mg (0.66 mmol) 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure wurden mit 253 mg (0.66 mmol) HATU in Gegenwart von von 93 µL (0.66 mmol) Triethylamin in 3 ml DMF bei Raumtemperatur über Nacht umgesetzt. Es wurden 30 ml Wasser zugegeben und 15 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit 10 ml Wasser sowie 10 ml Hexan gewaschen und getrocknet. Es wurden 198 mg (87%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.73 - 1.85 (m, 1H), 2.00 - 2.20 (m, 3H), 3.09 - 3.18 (m, 1H), 3.38 - 3.45 (m, 1H), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.62 - 3.72 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 8.21 - 8.26 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.38 - 8.45 (m, 1H), 8.47 - 8.51 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 511$; $R_t = 1.13$ min (Methode E).

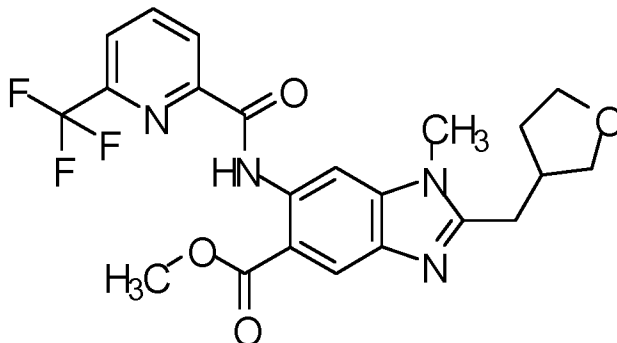
Die nachfolgenden Intermediate wurden aus (±)Methyl-6-amino-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-75 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-75 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-76 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 (±)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-6-({[4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.74 - 1.85 (m, 1H), 2.00 - 2.19 (m, 3H), 3.10 - 3.18 (m, 1H), 3.39 - 3.45 (m, 1H), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.63 - 3.71 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 12.60 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 517; R _t = 1.14 min (Methode E).
1-77 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure	 (±)Methyl-6-({[6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.73 - 1.84 (m, 1H), 2.02 - 2.20 (m, 3H), 2.30 (t, 3H), 3.27 - 3.35 (m, 1H), 3.39 - 3.44 (m, 1H), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.63 - 3.70 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.00 - 8.04 (m, 1H), 8.26 - 8.37 (m, 3H), 9.02 (s, 1H), 13.19 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 507; R _t = 1.17 min (Methode E).
1-78 2-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 (±)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-6-{{[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino}}-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.73 - 1.84 (m, 1H), 2.01 - 2.20 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.25 - 3.33 (m, 1H), 3.37 - 3.43 (m, 1H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 12.45 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 463; R _t = 0.97 min (Methode E).

Intermediat 1-79

(±)Methyl-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

5



Stufe 1

(±)Methyl-4-(methylanino)-3-[(tetrahydrofuran-3-ylacetyl)amino]benzoat

Herstellung in Analogie zu Stufe 1 von Intermediat 1-55 aus Methyl-3-amino-4-(methylanino)benzoat
 10 (CAS-RN 66315-16-0) und (±)Tetrahydrofuran-3-yllessigsäure (CAS-RN 138498-97-2)

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 293$; $R_t = 0.89$ min. (Methode F)

Stufe 2

(±)Methyl-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 2 von Intermediat 1-1 aus (±)Methyl-4-(methylanino)-3-
 15 [(tetrahydrofuran-3-ylacetyl)amino]benzoat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 275$; $R_t = 0.90$ min. (Methode F)

Stufe 3

(±)Methyl-1-methyl-6-nitro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-55 aus. (±)Methyl-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-
 20 3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 320$; $R_t = 0.90$ min. (Methode F)

Stufe 4

(±)Methyl-6-amino-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-35 aus (±)Methyl-1-methyl-6-nitro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

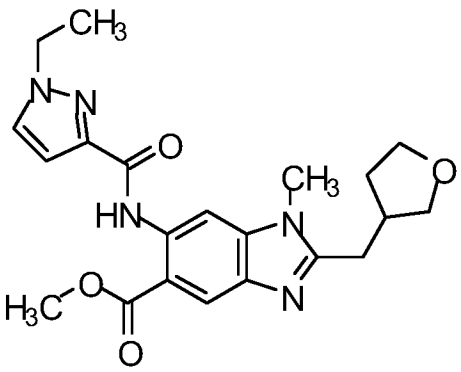
UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 290$; $R_t = 0.81$ min. (Methode F)

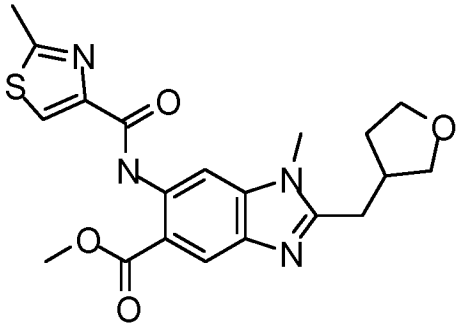
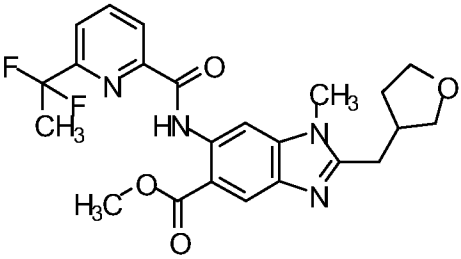
5 Stufe 5**(±)Methyl-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

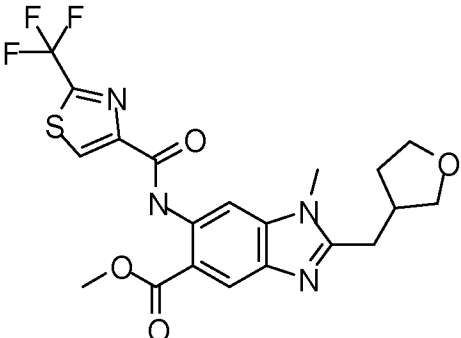
Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-35 aus (±)Methyl-6-amino-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

- 10 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.089 (0.65), 2.515 (0.91), 2.518 (0.84), 2.522 (0.65),
2.794 (0.74), 2.979 (1.75), 2.989 (1.86), 2.994 (1.73), 3.004 (1.45), 3.433 (1.21), 3.445 (1.21), 3.449
(1.32), 3.462 (1.26), 3.674 (1.21), 3.690 (1.47), 3.705 (0.78), 3.770 (14.72), 3.782 (0.78), 3.792 (0.78),
3.798 (1.17), 3.809 (1.17), 3.877 (1.30), 3.891 (1.45), 3.894 (1.43), 3.908 (1.26), 3.937 (16.00), 8.212
(1.56), 8.214 (1.62), 8.227 (1.82), 8.229 (1.82), 8.287 (5.72), 8.393 (0.84), 8.408 (1.75), 8.424 (1.06),
15 8.469 (1.93), 8.485 (1.19), 8.928 (5.20), 12.966 (2.64).

Die nachfolgenden Intermediate wurden aus (±)Methyl-6-amino-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-79 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt.

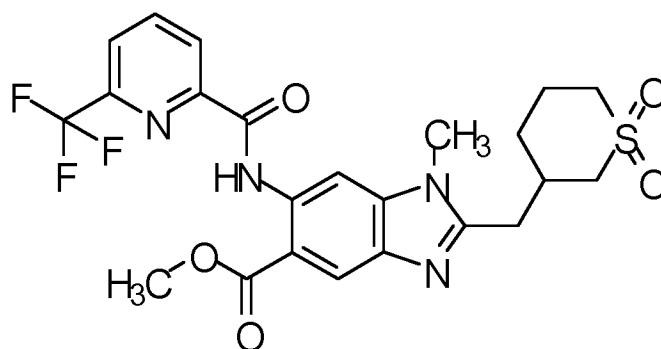
Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-80 1-Ethyl-1H-pyrazol-3-carbonsäure	 (±)Methyl-6-[(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	1H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) delta [ppm]: 1.452 (4.46), 1.466 (9.60), 1.481 (4.08), 2.080 (0.65), 2.782 (0.72), 2.961 (1.70), 2.971 (1.88), 2.976 (1.71), 2.985 (1.39), 3.424 (1.22), 3.437 (1.23), 3.441 (1.32), 3.454 (1.22), 3.669 (1.19), 3.684 (1.46), 3.699 (0.73), 3.734 (14.46), 3.775 (0.70), 3.786 (0.74), 3.792 (1.19), 3.802 (1.16), 3.869 (1.28), 3.883 (1.44), 3.886 (1.38), 3.899 (1.11), 3.931 (16.00), 4.250 (1.08), 4.265 (3.43), 4.279 (3.38), 4.294 (1.03), 6.772 (3.70),

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
		6.777 (3.58), 7.937 (3.36), 7.941 (3.13), 8.258 (5.39), 8.846 (5.05), 12.175 (2.73).
1-81 2-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 (±)Methyl-1-methyl-6-([(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino)-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) delta [ppm]: 2.515 (1.39), 2.518 (1.25), 2.522 (0.98), 2.779 (16.00), 2.785 (0.98), 2.970 (1.62), 2.980 (1.83), 2.985 (1.69), 2.995 (1.35), 3.427 (1.15), 3.439 (1.15), 3.443 (1.25), 3.456 (1.18), 3.670 (1.15), 3.686 (1.39), 3.701 (0.71), 3.747 (13.19), 3.777 (0.68), 3.788 (0.71), 3.794 (1.15), 3.804 (1.12), 3.870 (1.25), 3.884 (1.45), 3.887 (1.32), 3.901 (1.08), 3.942 (15.29), 8.273 (5.38), 8.316 (6.39), 8.877 (5.01), 12.447 (2.50).
1-82 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure	 (±)Methyl-6-([6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) delta [ppm]: 1.662 (0.65), 1.670 (0.69), 1.686 (0.65), 2.090 (0.76), 2.104 (0.69), 2.268 (2.92), 2.307 (6.11), 2.346 (2.51), 2.515 (1.82), 2.518 (1.55), 2.522 (1.13), 2.780 (0.65), 2.794 (0.86), 2.808 (0.69), 2.980 (1.89), 2.990 (2.13), 2.994 (1.99), 3.005 (1.58), 3.433 (1.34), 3.446 (1.34), 3.450 (1.44), 3.462 (1.30), 3.660 (0.65), 3.674 (1.34), 3.691 (1.61), 3.705 (0.82), 3.771 (15.48), 3.782 (0.89), 3.793 (0.86), 3.798 (1.30), 3.809 (1.24), 3.814 (0.65), 3.879 (1.37), 3.893 (1.61), 3.896 (1.58), 3.910 (1.27), 3.937 (16.00), 8.020 (1.75), 8.023 (1.82), 8.035 (1.96), 8.038 (1.99), 8.287 (1.24), 8.296 (5.97), 8.302 (2.88), 8.318 (2.13), 8.334 (2.27), 8.347 (0.96), 8.974 (5.49), 13.179 (2.95).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-83 2- (Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 (±)Methyl-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-6-({[2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.073 (10.64), 2.084 (0.79), 2.326 (0.64), 2.518 (2.71), 2.522 (1.86), 2.793 (0.71), 2.984 (1.86), 2.991 (2.00), 3.002 (1.79), 3.010 (1.50), 3.425 (1.29), 3.440 (1.21), 3.446 (1.43), 3.462 (1.29), 3.669 (1.21), 3.690 (1.50), 3.708 (0.79), 3.765 (14.93), 3.774 (1.07), 3.787 (0.86), 3.794 (1.21), 3.808 (1.14), 3.869 (1.36), 3.887 (1.50), 3.890 (1.43), 3.908 (1.21), 3.943 (16.00), 8.302 (5.86), 8.743 (5.43), 8.905 (3.36), 8.907 (3.21), 12.620 (2.79). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 469; R_t = 0.69 min (Methode E)

Intermediat 1-84

(±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-1-methyl-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



5

Stufe 1

(±)Methyl-3-({[1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl]acetyl}amino)-4-(methylamino)benzoat

Herstellung in Analogie zu Stufe 1 von Intermediat 1-55 aus Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) und (±)(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)essigsäure

10 UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 355; R_t = 0.77 min (Methode E)

Stufe 2**(±)Methyl-2-{1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

1.7 g (4.8 mmol) (±)Methyl-3-([1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl]acetyl)amino)-4-(methylamino)benzoat wurden in 28 ml Essigsäure 36 Stunden bei Raumtemperatur und dann über Nacht bei 50 °C gerührt. Es wurde eingengt und der Rückstand wurde mit Dichlormethan versetzt, wobei ein Feststoff ausfiel. Die erhaltene Mutterlauge wurde durch Chromatografie gereinigt und die Produktfraktionen wurden mit dem Feststoff vereinigt. Man erhielt 1.48 g (90%) der Zielverbindung.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 337$; $R_t = 0.69$ min (Methode E)

10 Stufe 3**(±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-55 aus (±)Methyl-2-{1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

15 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 381$; $R_t = 0.83$ min (Methode E)

Stufe 4**(±)Methyl-6-amino-2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-1 aus (±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 352$; $R_t = 0.56$ min (Methode A).

Stufe 5**(±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-1-methyl-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat**

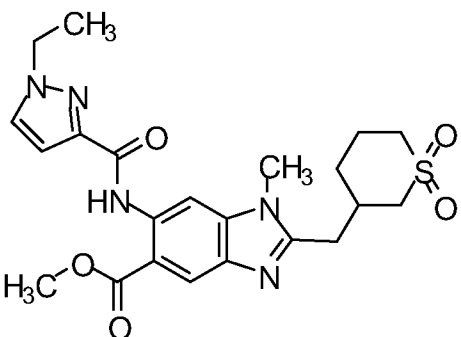
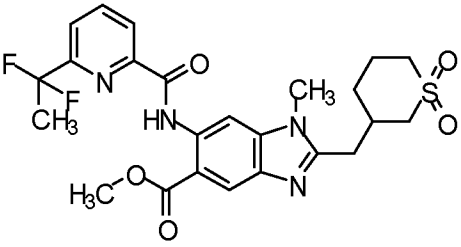
25 Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-1 aus (±)Methyl-6-amino-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

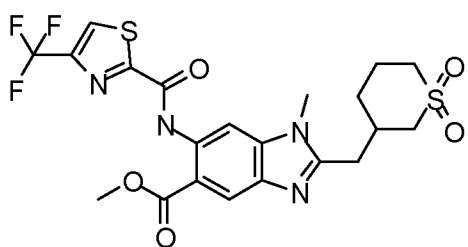
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.230 (1.15), 1.352 (1.26), 1.829 (0.79), 2.074 (2.32), 2.332 (1.12), 2.518 (6.20), 2.523 (4.26), 2.673 (1.15), 2.686 (0.71), 2.727 (2.08), 2.888 (2.43), 2.987 (2.38), 3.005 (2.05), 3.036 (1.26), 3.051 (1.20), 3.061 (1.53), 3.095 (1.20), 3.126 (0.90), 3.267 (0.93),

3.766 (0.85), 3.784 (13.27), 3.937 (0.74), 3.946 (16.00), 8.221 (1.64), 8.224 (1.67), 8.241 (1.97), 8.243 (1.91), 8.332 (5.79), 8.398 (0.82), 8.418 (1.83), 8.438 (1.12), 8.482 (1.94), 8.500 (1.09), 8.965 (4.97), 12.983 (2.70).

UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 525; R_t = 1.10 min (Methode E)

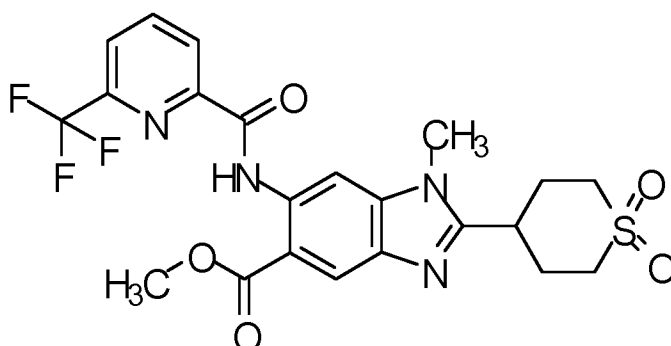
- 5 Die nachfolgenden Intermediate wurden aus (±)Methyl-6-amino-2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-84 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-85 1-Ethyl-1H-pyrazol-3-carbonsäure	 (±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-6-{{[(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino}}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.360 (1.42), 1.379 (2.61), 1.397 (1.65), 1.450 (4.65), 1.469 (10.99), 1.487 (4.65), 1.821 (0.86), 2.074 (0.73), 2.323 (0.74), 2.327 (1.02), 2.331 (0.71), 2.518 (4.17), 2.523 (2.95), 2.665 (0.76), 2.669 (1.02), 2.674 (0.71), 2.969 (2.28), 2.986 (1.96), 3.032 (1.29), 3.052 (1.70), 3.086 (1.19), 3.117 (0.96), 3.260 (0.82), 3.294 (0.76), 3.746 (12.57), 3.938 (16.00), 4.181 (0.96), 4.198 (0.96), 4.248 (1.11), 4.266 (3.40), 4.284 (3.43), 4.303 (1.07), 6.664 (0.84), 6.669 (0.86), 6.776 (4.42), 6.782 (4.34), 7.828 (0.76), 7.834 (0.74), 7.943 (3.78), 7.949 (3.68), 8.296 (5.69), 8.878 (4.88), 12.182 (3.07). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 474; R_t = 0.96 min (Methode F)
1-86 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure	 (±)Methyl-6-{{[6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.829 (0.86), 2.262 (3.09), 2.311 (6.38), 2.323 (0.71), 2.327 (0.86), 2.359 (2.63), 2.518 (3.44), 2.523 (2.35), 2.669 (0.78), 2.994 (2.54), 3.012 (2.23), 3.029 (1.13), 3.037 (1.38), 3.052 (1.36), 3.063 (1.13).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
	difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl} amino)-2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	(1.62), 3.098 (1.21), 3.127 (0.98), 3.271 (0.85), 3.306 (0.69), 3.436 (1.00), 3.946 (16.00), 8.026 (1.75), 8.029 (1.83), 8.044 (2.06), 8.048 (1.92), 8.289 (1.19), 8.309 (2.65), 8.327 (2.46), 8.337 (7.89), 8.357 (0.83), 9.012 (4.97), 13.186 (3.09). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 521$; $R_t = 1.19$ min (Methode F).
1-87 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 (±)Methyl-2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-1-methyl-6-({[4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl} amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	1H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) delta [ppm]: 2.514 (0.71), 2.518 (0.67), 3.371 (1.39), 3.766 (0.90), 3.948 (0.96), 4.044 (13.59), 4.046 (16.00), 4.048 (14.42). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 531$; $R_t = 1.11$ min (Methode E)

Intermediat 1-88

Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl} amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



5

Stufe 1

Methyl-3-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)carbonyl]amino}-4-(methylamino)benzoat

Herstellung in Analogie zu Stufe 1 von Intermediat 1-55 aus Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) und Tetrahydro-2H-thiopyran-4-carbonsäure-1,1-dioxid (CAS-RN 64096-87-3).

UPLC-MS (ESI⁺): $[M + H]^+ = 341$; $R_t = 0.76$ min (Methode E)

5 Stufe 2

Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

9 g (26 mmol) Methyl-3-{{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)carbonyl]amino}-4-(methylamino)benzoat wurden in 156 ml Essigsäure 4 Stunden bei 80 °C gerührt. Es wurde eingengt und der Rückstand wurde mit Dichlormethan versetzt, wobei ein Feststoff ausfiel. Der erhaltene Feststoff wurde abgesaugt. Man erhielt die Zielverbindung quantitativ.

UPLC-MS (ESI⁺): $[M + H]^+ = 323$; $R_t = 0.71$ min (Methode E)

Stufe 3

Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-55 aus Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

UPLC-MS (ESI⁺): $[M + H]^+ = 368$; $R_t = 0.82$ min (Methode E)

Stufe 4

Methyl-6-amino-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-1 aus Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

UPLC-MS (ESI⁺): $[M + H]^+ = 338$; $R_t = 0.58$ min (Methode E).

Stufe 5

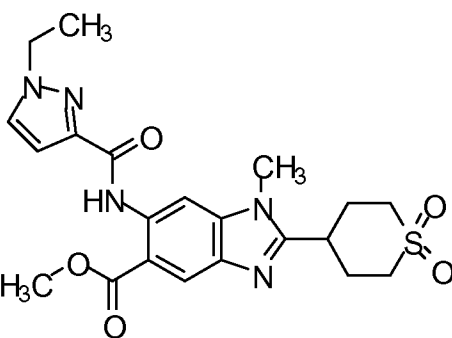
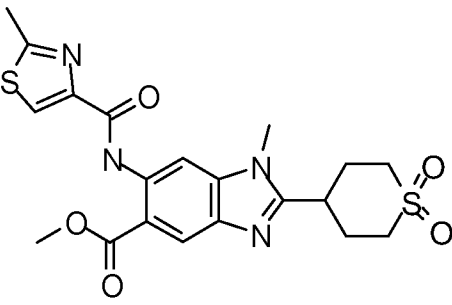
Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

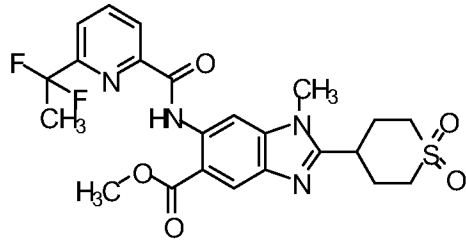
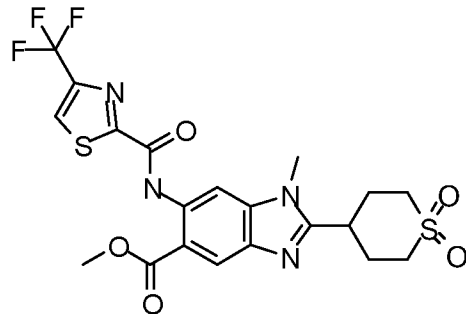
Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-1 aus Methyl-6-amino-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.352 (1.16), 2.264 (0.89), 2.290 (1.53), 2.300 (1.63), 2.322 (2.87), 2.326 (2.52), 2.331 (1.79), 2.518 (4.59), 2.522 (3.09), 2.664 (0.78), 2.668 (1.06), 2.673 (0.75), 2.686 (1.09), 2.727 (2.26), 2.888 (2.78), 3.256 (0.92), 3.288 (1.63), 3.321 (1.08), 3.333 (1.23), 3.359 (1.41), 3.395 (1.04), 3.509 (0.97), 3.523 (0.87), 3.534 (1.04), 3.544 (0.78), 3.836 (14.18), 3.881 (1.37), 3.949 (16.00), 4.002 (1.15), 8.222 (1.88), 8.225 (1.93), 8.242 (2.26), 8.244 (2.26), 8.332 (6.34), 8.399 (1.06), 8.418 (2.15), 8.438 (1.29), 8.480 (2.33), 8.499 (1.30), 8.983 (5.58), 12.983 (3.27).

UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 511; R_t = 1.12 min (Methode F)

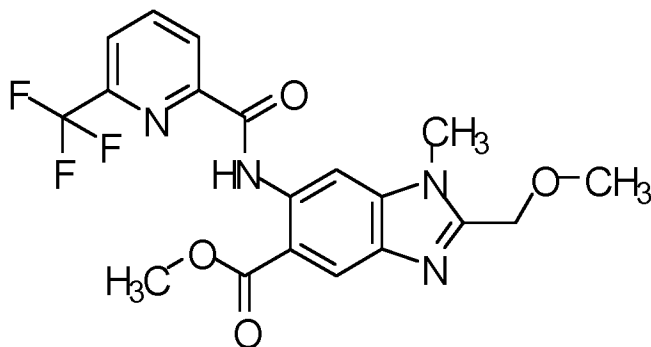
Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-88 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-89 1-Ethyl-1H-pyrazol-3-carbonsäure	 Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-6-{{(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl}amino}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.449 (4.49), 1.467 (10.92), 1.485 (4.61), 2.249 (0.67), 2.276 (1.09), 2.285 (1.26), 2.306 (1.69), 2.322 (0.65), 2.327 (0.68), 2.518 (1.34), 2.523 (0.99), 3.278 (1.26), 3.311 (0.82), 3.347 (1.04), 3.788 (13.95), 3.938 (16.00), 4.247 (1.04), 4.265 (3.33), 4.283 (3.34), 4.302 (1.03), 6.775 (3.84), 6.781 (4.00), 7.942 (3.40), 7.948 (3.46), 8.293 (5.74), 8.884 (5.33), 12.184 (2.97). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 460; R_t = 0.94 min (Methode F)
1-90 2-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-6-{{(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl}amino}-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.252 (0.75), 2.280 (1.23), 2.288 (1.38), 2.310 (1.88), 2.322 (1.20), 2.326 (0.99), 2.332 (0.74), 2.518 (2.28), 2.522 (1.53), 2.686 (0.76), 2.727 (2.67), 2.781 (16.00), 2.888 (3.21), 3.248 (0.72), 3.280 (1.48), 3.314 (1.03), 3.325 (1.23), 3.352 (1.94), 3.513 (0.74), 3.802 (13.29), 3.949 (15.39), 8.305 (5.77), 8.323 (7.89), 8.914 (5.18), 12.452 (2.98).

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
	yl)carbonyl]amino}-1H-benzimidazol-5-carboxylat	UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 463$; $R_t = 0.97$ min (Methode F)
1-91 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-({[6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl} amino)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.260 (3.63), 2.291 (1.47), 2.309 (7.72), 2.322 (2.48), 2.331 (1.39), 2.357 (2.95), 2.518 (2.11), 2.522 (1.44), 2.727 (1.68), 2.888 (2.07), 3.257 (0.82), 3.288 (1.45), 3.323 (0.93), 3.333 (1.08), 3.359 (1.21), 3.476 (1.46), 3.509 (1.24), 3.520 (1.03), 3.533 (1.14), 3.544 (0.83), 3.883 (1.26), 3.946 (16.00), 4.005 (1.05), 8.024 (2.08), 8.028 (2.02), 8.043 (1.90), 8.047 (1.94), 8.288 (1.11), 8.307 (2.59), 8.326 (2.50), 8.332 (6.88), 8.338 (2.46), 8.354 (0.83), 9.023 (5.40), 13.190 (3.13). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 507$; $R_t = 1.16$ min (Methode F)
1-92 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-6-({[4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl} amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.073 (10.64), 2.084 (0.79), 2.326 (0.64), 2.518 (2.71), 2.522 (1.86), 2.793 (0.71), 2.984 (1.86), 2.991 (2.00), 3.002 (1.79), 3.010 (1.50), 3.425 (1.29), 3.440 (1.21), 3.446 (1.43), 3.462 (1.29), 3.669 (1.21), 3.690 (1.50), 3.708 (0.79), 3.765 (14.93), 3.774 (1.07), 3.787 (0.86), 3.794 (1.21), 3.808 (1.14), 3.869 (1.36), 3.887 (1.50), 3.890 (1.43), 3.908 (1.21), 3.943 (16.00), 8.302 (5.86), 8.743 (5.43), 8.905 (3.36), 8.907 (3.21), 12.620 (2.79). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 517$; $R_t = 1.13$ min (Methode F)

Intermediat 1-93

Methyl-2-(methoxymethyl)-1-methyl-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



Stufe 1

5 Methyl-3-[(methoxyacetyl)amino]-4-(methylamino)benzoat

3g (16.6 mmol) Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0), 1.65 g (18 mmol) Methoxyessigsäure (CAS-RN 625-45-6), 2.56 ml Triethylamin und 7 g (18 mmol) HATU wurden in 2.5 ml DMF eine Stunde gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung eingengt und ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt.

10 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 253$; $R_t = 0.78$ min (Methode E)

Stufe 2

Methyl-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

4.2 g (16 mmol) Methyl-3-[(methoxyacetyl)amino]-4-(methylamino)benzoat wurden in 100 ml Essigsäure über Nacht bei 80 °C gerührt. Es wurde eingengt und der Rückstand wurde mittels

15 Chromatografie gereinigt. Man erhielt die Zielverbindung quantitativ.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 235$; $R_t = 0.83$ min . (Methode F)

Stufe 3

Methyl-2-(methoxymethyl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat Herstellung in

Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-1 aus Methyl-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-

20 5-carboxylat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 280$; $R_t = 0.87$ min (Methode F)

Stufe 4

Methyl-6-amino-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-1 aus Methyl-2-(methoxymethyl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 250$; $R_t = 0.58$ min (Methode E).

Stufe 5

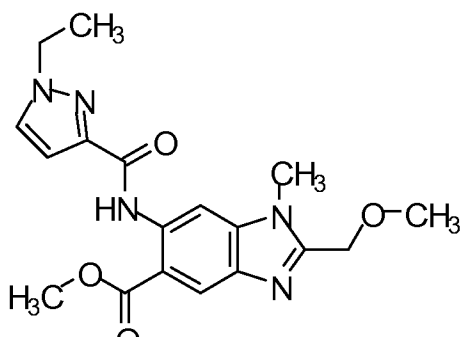
5 Methyl-2-(methoxymethyl)-1-methyl-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

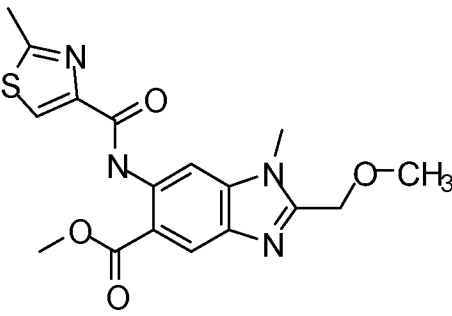
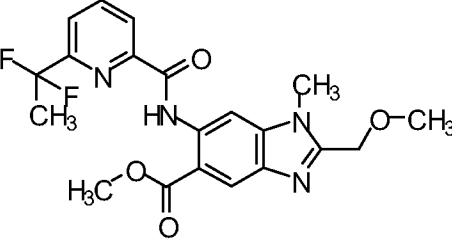
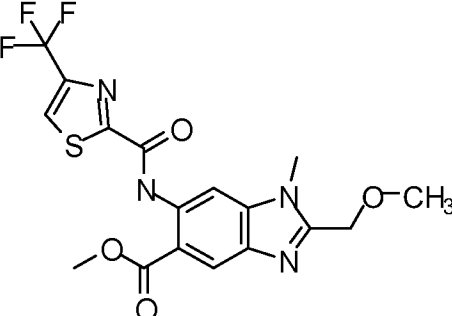
Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-1 aus Methyl-6-amino-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.518 (1.61), 2.522 (1.04), 2.727 (1.83), 2.888 (2.31), 3.385 (16.00), 3.855 (11.86), 3.959 (12.59), 4.789 (5.95), 8.226 (1.27), 8.228 (1.34), 8.245 (1.54), 8.247 (1.56), 8.362 (4.53), 8.400 (0.69), 8.420 (1.51), 8.440 (0.95), 8.480 (1.73), 8.499 (0.95), 9.038 (4.04), 12.994 (2.17).

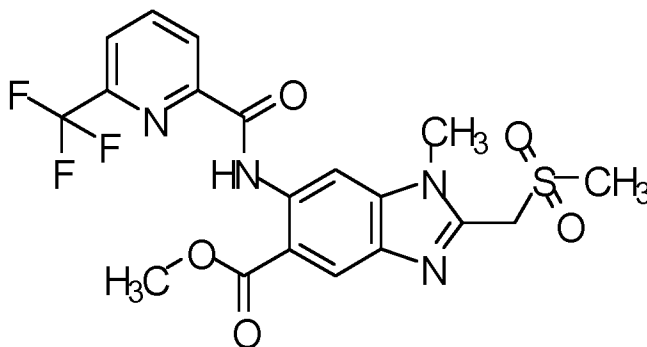
UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 423$; $R_t = 1.19$ min (Methode F)

Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-93 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-94 1-Ethyl-1H-pyrazol-3-carbonsäure	 Methyl-6-([(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.451 (1.08), 1.470 (2.39), 1.488 (1.05), 2.518 (0.73), 3.330 (16.00), 3.340 (5.67), 3.945 (3.91), 4.267 (0.90), 4.286 (0.89), 4.714 (2.12), 6.779 (0.93), 6.785 (0.91), 7.944 (0.84), 7.950 (0.80), 8.330 (1.45), 8.918 (1.38), 12.208 (0.70). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 372$; $R_t = 0.99$ min (Methode F)

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-95 2-Methyl- 1,3-thiazol- 4- carbonsäure	 Methyl-2-(methoxymethyl)-1-methyl-6-({[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino}-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.518 (1.50), 2.522 (1.06), 2.727 (0.91), 2.783 (12.03), 2.888 (1.07), 3.349 (16.00), 3.815 (10.35), 3.957 (11.71), 4.733 (5.35), 8.333 (5.78), 8.342 (3.81), 8.955 (3.44), 12.476 (1.61). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 375; R_t = 1.03 min (Methode F)
1-96 6-(1,1-Difluorethyl) pyridin-2- carbonsäure	 Methyl-6-({[6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl} amino)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.352 (0.78), 2.261 (2.22), 2.309 (4.78), 2.358 (1.89), 2.518 (1.86), 2.523 (1.26), 2.687 (2.04), 2.728 (4.39), 2.888 (5.17), 3.389 (16.00), 3.960 (12.55), 4.794 (5.26), 7.951 (0.64), 8.033 (1.26), 8.037 (1.31), 8.052 (1.40), 8.055 (1.40), 8.295 (0.80), 8.314 (1.87), 8.333 (1.71), 8.343 (1.40), 8.346 (1.53), 8.362 (0.65), 8.372 (4.28), 9.086 (3.61), 13.195 (1.90). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 419; R_t = 1.23 min (Methode F)
1-97 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 Methyl-2-(methoxymethyl)-1-methyl-6-({[4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl} amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.518 (1.36), 2.522 (0.90), 3.330 (13.02), 3.347 (16.00), 3.955 (9.95), 4.733 (4.99), 8.368 (3.48), 8.807 (3.17), 8.915 (2.04), 8.917 (2.06), 12.642 (1.50). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 429; R_t = 1.20 min (Methode F)

Methyl-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



Stufe 1

5 Methyl-4-(methylamino)-3-{[(methylsulfonyl)acetyl]amino}benzoat

Herstellung in Analogie zu Stufe 1 von Intermediat 1-93 aus Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) und (Methylsulfonyl)essigsäure (CAS-RN 2516-97-4).

UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 301; R_t = 0.75 min (Methode E)

Stufe 2

10 Methyl-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 2 von Intermediat 1-93 aus Methyl-4-(methylamino)-3-{[(methylsulfonyl)acetyl]amino}benzoat.

UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 283; R_t = 0.78 min (Methode F)

Stufe 3

15 Methyl-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-1 aus Methyl-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 328; R_t = 0.80 min . (Methode F)

Stufe 4

20 Methyl-6-amino-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-1 aus Methyl-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 298; R_t = 0.65 min (Methode E).

Stufe 5

Methyl-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

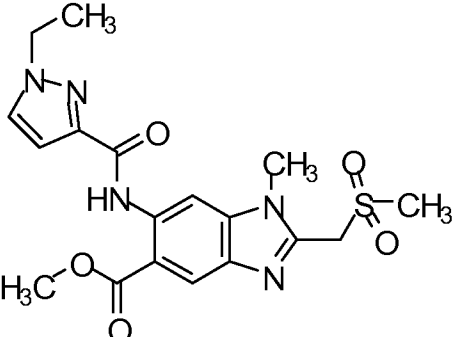
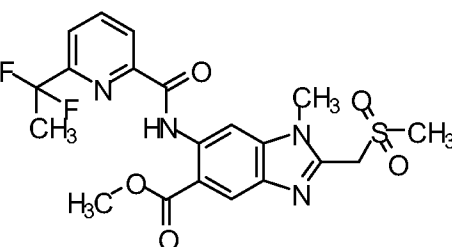
Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-1 aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-

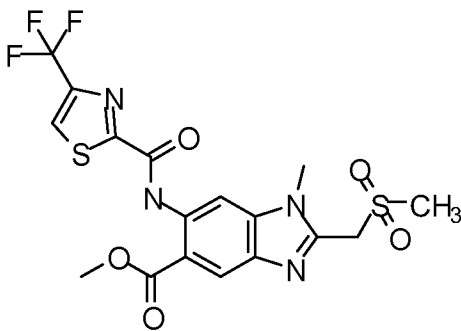
- 5 [(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.518 (4.19), 2.523 (2.97), 3.173 (12.06), 3.894 (16.00), 4.046 (13.22), 5.121 (4.86), 8.028 (3.09), 8.031 (3.18), 8.182 (3.71), 8.186 (3.52), 8.218 (1.54), 8.222 (1.66), 8.237 (1.87), 8.240 (1.98), 8.375 (0.72), 8.394 (1.86), 8.413 (1.56), 8.424 (2.07), 8.427 (2.30),
10 8.444 (0.85), 10.915 (2.60).

UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 471; R_t = 1.11 min (Methode F)

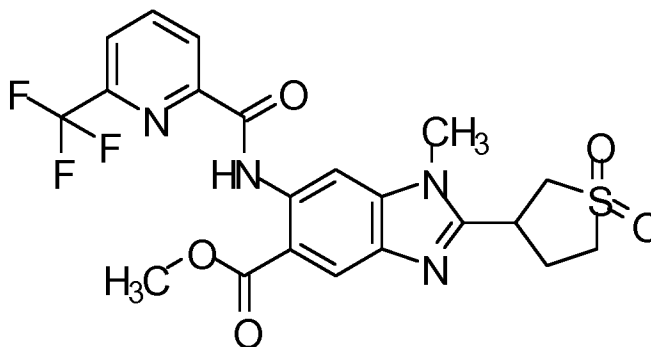
Die nachfolgenden Intermediate wurden aus Methyl-6-amino-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-98 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-99 1-Ethyl-1H-pyrazol-3-carbonsäure	 Methyl-6-([(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.453 (4.43), 1.471 (10.05), 1.489 (4.19), 2.327 (0.74), 2.518 (2.72), 2.523 (1.96), 3.160 (11.10), 3.860 (14.28), 3.953 (16.00), 4.251 (1.03), 4.270 (3.34), 4.288 (3.31), 4.306 (1.00), 5.088 (4.61), 6.785 (3.92), 6.791 (3.73), 7.948 (3.60), 7.954 (3.45), 8.368 (5.67), 8.930 (5.14), 12.193 (2.80). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 420; R_t = 0.92 min (Methode F)
1-100 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure	 Methyl-6-([6-(1,1-	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.156 (0.80), 2.264 (3.01), 2.313 (6.48), 2.322 (1.22), 2.326 (1.46), 2.332 (1.00), 2.362 (2.52), 2.518 (5.07), 2.522 (3.45), 2.664 (1.00), 2.668 (1.33), 2.673 (0.95), 3.173 (12.17), 3.898 (15.42), 3.960 (16.00), 4.050 (1.02), 5.111

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
	difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl} amino)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat	(5.00), 8.031 (1.75), 8.034 (1.79), 8.050 (2.06), 8.053 (1.88), 8.295 (1.20), 8.314 (2.68), 8.333 (2.28), 8.347 (1.95), 8.349 (2.06), 8.366 (0.82), 8.407 (5.73), 9.061 (5.40), 13.197 (2.81). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 467$; $R_t = 1.15$ min (Methode F)
1-101 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 Methyl-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-6-({[4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl} amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) delta [ppm]: 2.332 (0.85), 2.518 (4.64), 2.522 (3.22), 2.673 (0.87), 2.727 (4.38), 2.888 (5.35), 3.168 (11.44), 3.890 (14.22), 3.962 (16.00), 5.115 (4.75), 7.950 (0.65), 8.408 (5.52), 8.820 (5.17), 8.919 (3.33), 8.921 (3.35), 12.622 (2.80). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 477$; $R_t = 1.12$ min (Methode F)

Intermediat 1-102

(±)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-methyl-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl} amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



5

Stufe 1

(±)Methyl-3-{{[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)carbonyl] amino}-4-(methylamino)benzoat

Herstellung in Analogie zu Stufe 1 von Intermediat 1-93 aus Methyl-3-amino-4-(methylamino)benzoat (CAS-RN 66315-16-0) und ($\pm$)Tetrahydrothiophen-3-carbonsäure-1,1-dioxid (CAS-RN 4785-67-5).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 327$; $R_t = 0.77$ min (Methode E)

5 Stufe 2

($\pm$)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 2 von Intermediat 1-93 aus ($\pm$) Methyl-3-{[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)carbonyl]amino}-4-(methylamino)benzoat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 309$; $R_t = 0.79$ min . (Methode F)

10 Stufe 3

($\pm$)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat Herstellung in Analogie zu Stufe 3 von Intermediat 1-55 aus ($\pm$)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 354$; $R_t = 0.83$ min (Methode F)

15 Stufe 4

($\pm$)Methyl-6-amino-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 4 von Intermediat 1-1 aus Methyl-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-6-nitro-1H-benzimidazol-5-carboxylat

20 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 324$; $R_t = 0.64$ min (Methode E).

Stufe 5

($\pm$)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-methyl-6-([6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

Herstellung in Analogie zu Stufe 5 von Intermediat 1-1 aus ($\pm$)Methyl-6-amino-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure.

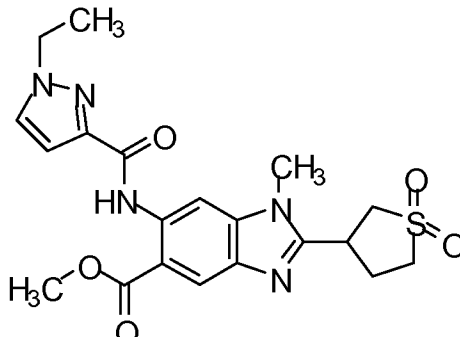
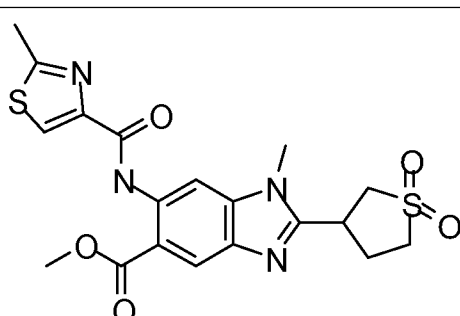
25

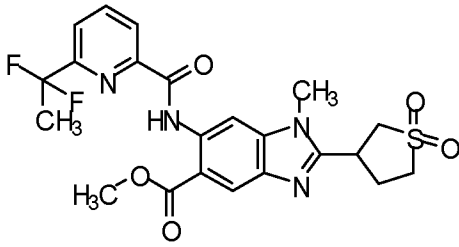
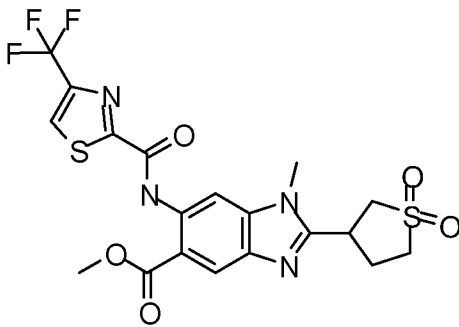
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.326 (0.87), 2.402 (0.67), 2.422 (0.69), 2.518 (3.91), 2.522 (2.65), 2.664 (0.84), 2.668 (0.96), 2.673 (0.82), 3.247 (0.67), 3.266 (0.69), 3.271 (0.72), 3.290 (0.64), 3.385 (0.67), 3.396 (0.69), 3.404 (0.67), 3.416 (0.89), 3.447 (1.26), 3.471 (0.96), 3.481 (1.11),

3.504 (1.19), 3.662 (0.89), 3.684 (0.99), 3.696 (0.72), 3.717 (0.74), 3.836 (14.96), 3.947 (16.00), 4.181 (0.69), 4.197 (0.74), 4.203 (0.72), 8.221 (1.71), 8.224 (1.76), 8.240 (2.08), 8.243 (2.08), 8.343 (6.23), 8.398 (0.91), 8.417 (1.98), 8.437 (1.21), 8.480 (2.25), 8.498 (1.29), 8.976 (5.69), 12.973 (3.14).

UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 497; R_t = 1.14 min (Methode F)

- 5 Die nachfolgenden Intermediate wurden aus (±)Methyl-6-amino-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-102 Stufe 4) und den entsprechenden Carbonsäuren (Spalte 1) in Analogie zur Synthese von Intermediat 1-35 Stufe 5 hergestellt.

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-103 1-Ethyl-1H-pyrazol-3-carbonsäure	 (±)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-6-([(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.449 (4.73), 1.467 (10.34), 1.486 (4.44), 2.327 (0.67), 2.518 (2.18), 2.523 (1.49), 3.240 (0.65), 3.259 (0.67), 3.265 (0.65), 3.386 (0.67), 3.395 (0.65), 3.406 (0.84), 3.436 (1.13), 3.459 (0.86), 3.469 (1.08), 3.492 (1.13), 3.651 (0.86), 3.672 (0.96), 3.685 (0.70), 3.706 (0.70), 3.797 (15.02), 3.940 (16.00), 4.161 (0.70), 4.176 (0.72), 4.182 (0.70), 4.248 (1.18), 4.266 (3.60), 4.284 (3.50), 4.302 (1.10), 6.778 (4.10), 6.784 (4.03), 7.943 (3.62), 7.949 (3.55), 8.308 (6.21), 8.890 (5.76), 12.180 (3.26). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 446; R_t = 0.95 min (Methode F)
1-104 2-Methyl-1,3-thiazol-4-carbonsäure	 (±)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-methyl-6-([(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.518 (1.44), 2.523 (0.96), 2.781 (16.00), 3.409 (0.78), 3.440 (1.12), 3.462 (0.82), 3.473 (1.01), 3.496 (1.08), 3.655 (0.82), 3.676 (0.93), 3.688 (0.66), 3.709 (0.68), 3.806 (14.04), 3.949 (15.58), 4.166 (0.66), 4.182 (0.70), 4.187 (0.67), 8.316 (5.98), 8.328 (7.20), 8.914 (5.46), 12.446 (3.06). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 449; R_t = 0.99 min (Methode F)

Intermediat Carbonsäure	Struktur/Name	Analytical data
1-105 6-(1,1-Difluorethyl) pyridin-2-carbonsäure	 (±)Methyl-6-({[6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-yl]carbonyl} amino)-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.258 (3.21), 2.307 (6.76), 2.356 (2.81), 2.402 (0.67), 2.421 (0.66), 2.518 (1.84), 2.523 (1.27), 3.249 (0.67), 3.267 (0.67), 3.273 (0.67), 3.404 (0.64), 3.416 (0.85), 3.448 (1.24), 3.471 (0.88), 3.481 (1.08), 3.504 (1.15), 3.663 (0.88), 3.684 (1.00), 3.697 (0.71), 3.718 (0.72), 3.833 (15.20), 3.945 (16.00), 4.179 (0.71), 4.194 (0.76), 4.201 (0.72), 8.023 (1.78), 8.026 (1.78), 8.042 (2.03), 8.045 (1.98), 8.287 (1.13), 8.306 (2.68), 8.325 (2.46), 8.334 (2.29), 8.337 (2.64), 8.342 (6.70), 8.353 (0.93), 9.015 (5.90), 13.181 (3.21). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 493; R_t = 1.18 min (Methode F)
1-106 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure	 (±)Methyl-2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-methyl-6-({[4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl} amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 2.331 (0.84), 2.398 (0.68), 2.416 (0.66), 2.518 (4.45), 2.523 (3.01), 2.673 (0.96), 3.245 (0.64), 3.264 (0.66), 3.269 (0.68), 3.414 (0.80), 3.443 (1.10), 3.466 (0.84), 3.476 (1.04), 3.499 (1.10), 3.662 (0.86), 3.683 (0.96), 3.695 (0.68), 3.716 (0.70), 3.827 (14.66), 3.951 (16.00), 4.182 (0.68), 4.198 (0.72), 4.204 (0.70), 8.353 (6.02), 8.782 (5.59), 8.916 (3.37), 12.613 (2.73). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 503; R_t = 1.15 min (Methode F)

Beispiele

Allgemeine Versuchsvorschrift: Grignard Reaktion , ausgehend von den Intermediaten (Schema 1) zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (Schema 1)

Allgemeine Versuchsvorschrift 1a

- 5 Methyl benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat) wurde in THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wurden 12- 15 Äquivalente Methylmagnesiumbromidlösung (kommerziell erhältliche Lösung in Methyl-THF, THF oder Diethylether) zugetropft wobei die Temperatur der Reaktionsmischung bei 5 – 10°C gehalten wurde. Danach wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat
10 getrocknet und eingeeengt.

Der Rückstand aus der ersten Grignard Reaktion wurde in THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wurden 12 - 15 Äquivalente Methylmagnesiumbromidlösung (kommerziell erhältliche Lösung in Methyl-THF, THF oder Diethylether) zugetropft wobei die Temperatur der Reaktionsmischung bei 5 – 10°C gehalten wurde. Danach wurde bei 0°C 1 h gerührt. Es wurde gesättigte

- 15 Ammoniumchloridlösung zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde per HPLC gereinigt.

Allgemeine Versuchsvorschrift 1b

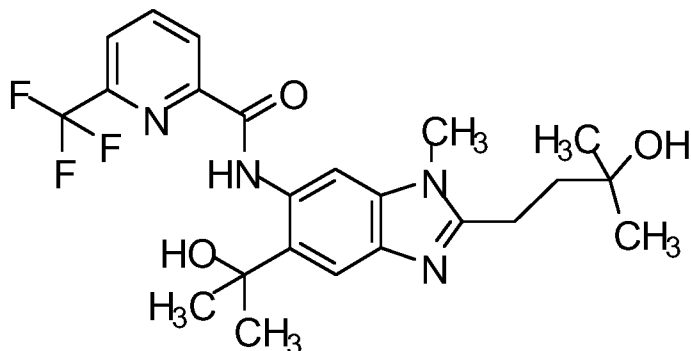
Methyl benzimidazole-5-carboxylat (Intermediat) wurde in THF gelöst und auf 0-5°C gekühlt. Dann wurden 6 Äquivalente Methylmagnesiumbromidlösung (kommerziell erhältliche Lösung in 2-

- 20 Methyltetrahydrofuran, THF oder Diethylether) zugetropft, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung bei 5 – 10°C gehalten wurde. Danach wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Wenn die Analyse des Rückstands (UPLC-MS) weitestgehende Umsetzung des Startmaterials anzeigt, wird der Rückstand mittels HPLC gereinigt.
25 Anderenfalls wenn die Umsetzung des Startmaterials unvollständig war, wurde der Rückstand einer erneuten Grignard Reaktion, wie nachfolgend beschrieben, unterzogen.

Der Rückstand aus der ersten Grignard Reaktion wurde in THF gelöst und auf 0-5°C gekühlt. Dann wurden 6 Äquivalente Methylmagnesiumbromidlösung (kommerziell erhältliche Lösung in 2-Methyltetrahydrofuran, THF oder Diethylether) zugetropft, wobei die Temperatur der
30 Reaktionsmischung bei 5 – 10°C gehalten wurde. Danach wurde bei 0-5°C 1 h gerührt. Es wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben , die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde per HPLC gereinigt.

Beispiel 2-1

N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid



- 5 700 mg (1.5 mmol) Methyl-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl} amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-1) wurden in 45 ml THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann wurden 5.3 ml (18 mmol) einer Lösung von Methylmagnesiumbromid in 2-Methyltetrahydrofuran (3.4 mol/l) zugetropft. Danach wurde die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und 5 min
- 10 gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

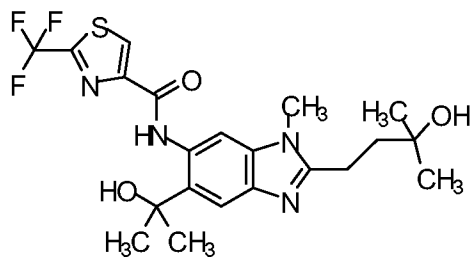
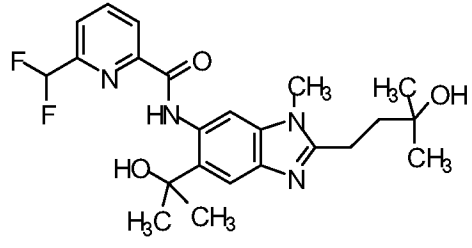
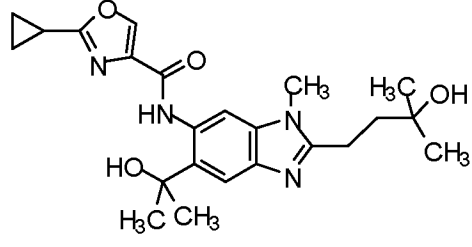
Der Rückstand wurde in 45 ml THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann wurden 5.3 ml (18 mmol) einer Lösung von Methylmagnesiumbromid in 2-Methyltetrahydrofuran (3.4 mol/l) zugetropft.

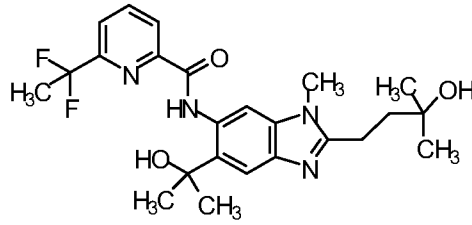
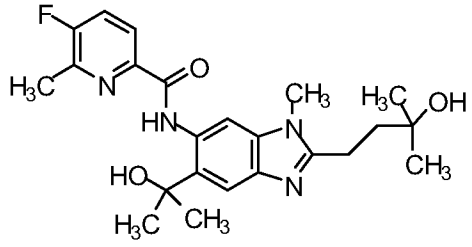
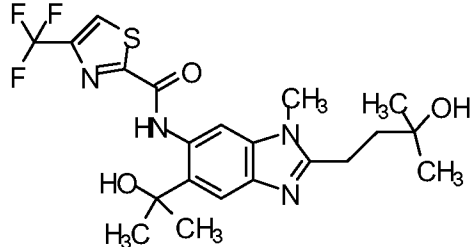
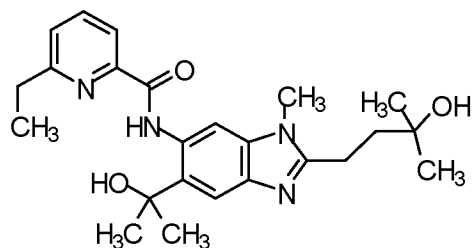
- Danach wurde die Reaktionsmischung bei 0°C 1 h gerührt. Es wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und 5 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit
- 15 Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mittels HPLC gereinigt. Man erhält 105 mg (15%) der Titelverbindung.

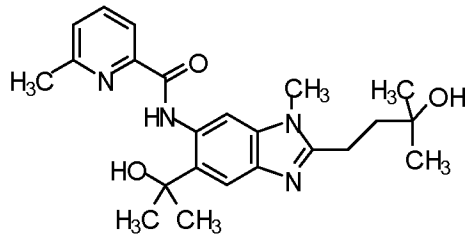
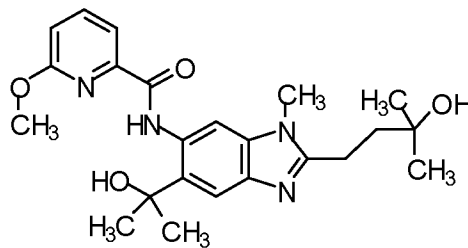
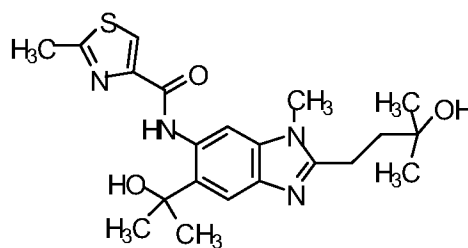
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.82 – 1.89 (m, 2H), 2.87 – 2.94 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.16 – 8.20 (m, 1H), 8.36 – 8.42 (m, 1H), 8.44 – 8.49 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

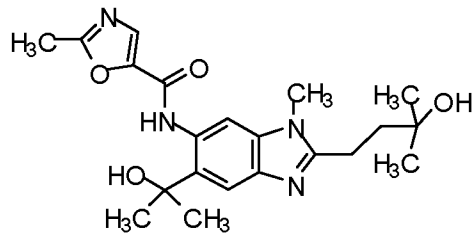
- 20 UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 465; R_t = 0.90 min (Methode A).

Die folgenden Beispiele wurden nach der Allgemeinen Versuchsvorschrift 1a und in Analogie zur Herstellung von Beispiel 2-1 aus den entsprechenden Intermediaten (Intermediat) hergestellt.

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-2 (1-2)	 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.82 – 1.89 (m, 2H), 2.86 – 2.94 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.13 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 471; R_t = 0.87 min (Methode A).
2-3 (1-3)	 6-(Difluoromethyl)-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.81 – 1.89 (m, 2H), 2.86 – 2.95 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.49 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.96 – 8.02 (m, 1H), 8.27 – 8.37 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 12.65 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 447; R_t = 0.87 min (Methode A).
2-4 (1-4)	 2-Cyclopropyl-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.00 – 1.14 (m, 4H), 1.17 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.81 – 1.88 (m, 2H), 2.13 – 2.22 (m, 1H), 2.85 – 2.93 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 11.63 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 427; R_t = 0.79 min (Methode A).

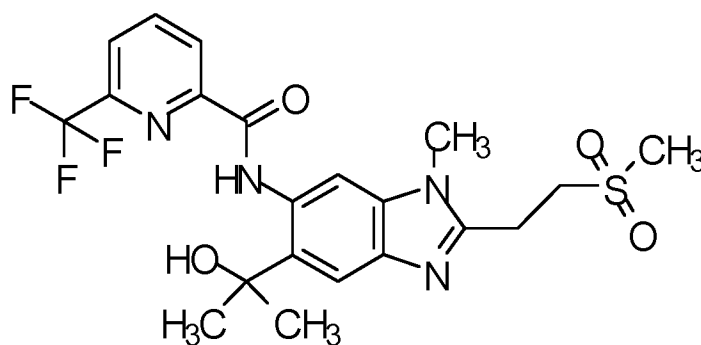
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-5 (1-5)	 6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H), 1.62 (s, 6H), 1.82 – 1.89 (m, 2H), 2.22 (t, 3H) 2.86 – 2.93 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.95 – 8.00 (m, 1H), 8.24 – 8.34 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 12.55 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 461; R _t = 0.95 min (Methode A) .
2-6 (1-6)	 5-Fluor-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H), 1.62 (s, 6H), 1.81 – 1.89 (m, 2H), 2.59 (d, 3H), 2.86 - 2.94 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.84 – 7.90 (m, 1H), 8.05 – 8.11 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.49 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 429; R _t = 0.88 min (Methode E).
2-7 (1-7)	 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.81 – 1.89 (m, 2H), 2.86 - 2.94 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 12.33 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 471; R _t = 0.93 min (Methode E).
2-8 (1-8)		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H), 1.43 (t, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.82 – 1.89 (m, 2H), 2.85 - 2.93 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 4.49 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.48 – 7.54 (m, 2H), 7.93 – 8.02 (m, 2H),

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	6-Ethyl-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	8.59 (s, 1H), 12.51 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 425$; $R_t = 0.83$ min (Methode C).
2-9 (1-9)	 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H), 1.62 (s, 6H), 1.82 – 1.89 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.87 - 2.94 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.49 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.48 - 7.53 (m, 2H), 7.92 - 8.00 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 12.52 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 411$; $R_t = 0.83$ min (Methode E).
2-10 (1-10)	 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methoxypyridin-2-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.82 – 1.90 (m, 2H), 2.86 - 2.94 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.49 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.06 - 7.11 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.77 – 7.81 (m, 1H), 7.92 – 7.99 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 12.42 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 427$; $R_t = 0.81$ min (Methode A).
2-11 (1-11)	 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.81 – 1.89 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.86 - 2.93 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.92 - 2.96 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.94 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 417$; $R_t = 0.76$ min (Methode E).

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-12 (1-12)	 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-oxazol-5-carboxamid	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.18 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.80 – 1.88 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.85 – 2.92 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.46 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 11.68 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 401; R_t = 0.66 min (Methode E).

Beispiel 2-13

N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid



5

100 mg (0.2 mmol) Methyl-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-6-({[6-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-benzimidazol-5-carboxylat (Intermediat 1-13) wurden in 10 ml THF gelöst und auf 0- 5°C abgekühlt. Dann wurden 0.36 ml (1.2 mmol) einer Lösung von Methylmagnesiumbromid in 2-Methyltetrahydrofuran (3.4 mol/l) zugetropft. Danach wurde die Reaktionsmischung 1 h bei 5°C gerührt. Es wurden 4 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und 5 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

10

Der Rückstand wurde in 10 ml THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann wurden 0.36 ml (1.2 mmol) einer Lösung von Methylmagnesiumbromid in 2-Methyltetrahydrofuran (3.4 mol/l) zugetropft.

15

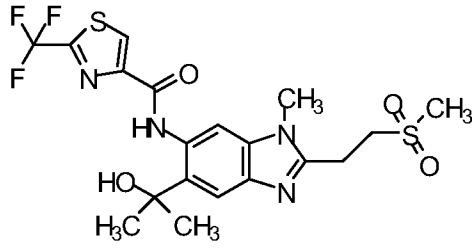
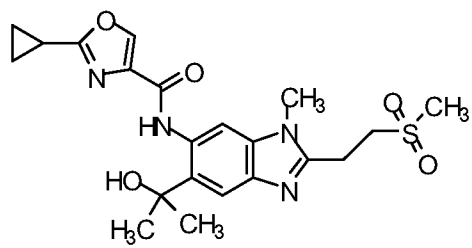
Danach wurde die Reaktionsmischung bei 0- 5°C 1 h gerührt. Es wurden 4 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und 5 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit

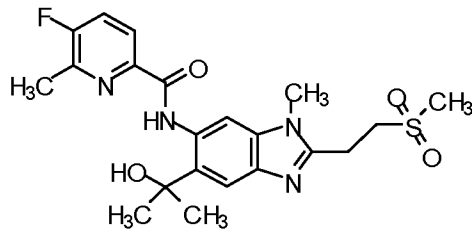
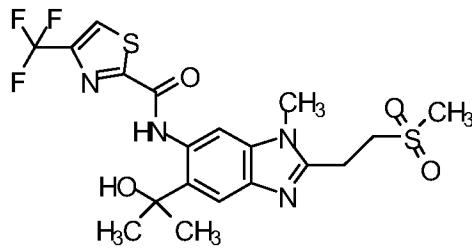
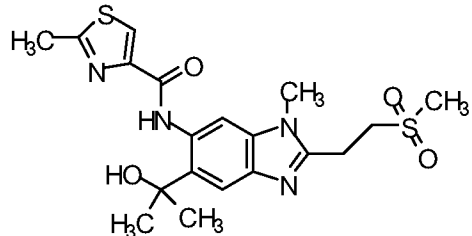
Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels HPLC gereinigt. Man erhielt 31 mg (31%) der Titelverbindung.

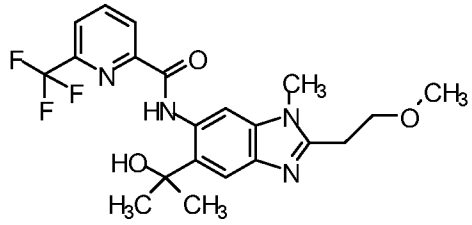
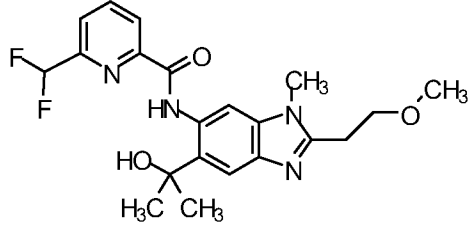
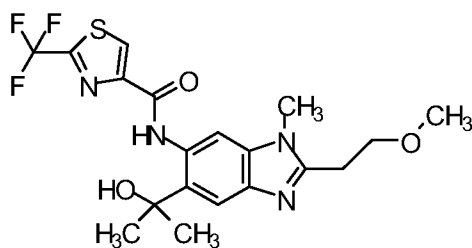
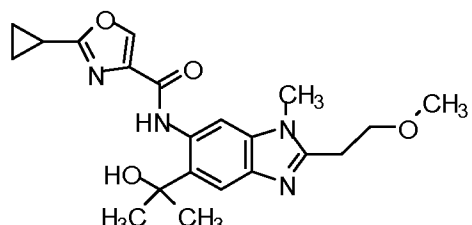
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.61 (s, 6H), 3.09 (s, 3H), 3.65 – 3.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.15 – 8.20 (m, 1H), 8.35 – 8.41 (m, 1H), 8.44 – 8.49 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.51 (s, 1H).

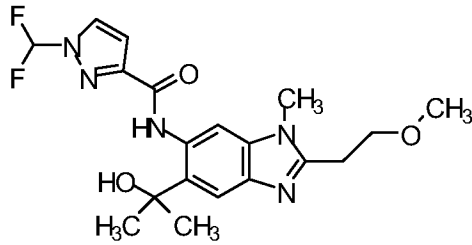
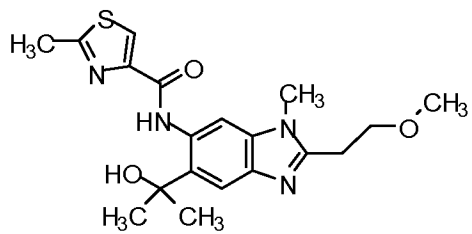
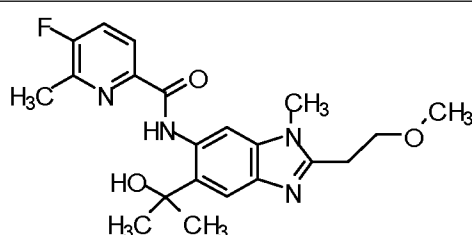
UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 485; R_t = 1.00 min (Methode A).

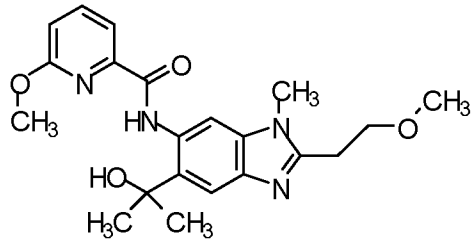
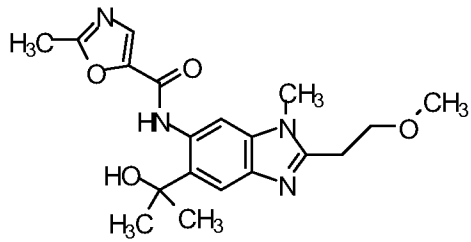
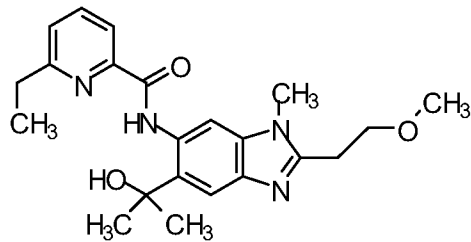
Die folgenden Beispiele wurden nach der Allgemeinen Versuchsvorschrift 1b und in Analogie zur Herstellung von Beispiel 2-13 aus den entsprechenden Intermediaten (Intermediat) hergestellt.

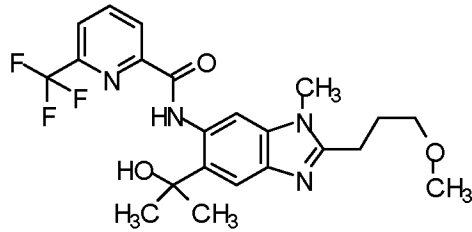
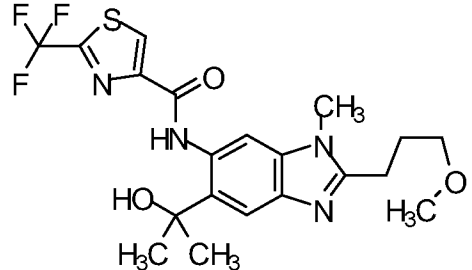
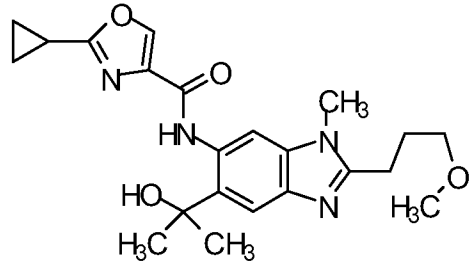
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-14 (1-14)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 1.78 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 3.38 – 3.45 (m, 2H), 3.73 – 3.80 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 11.89 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 491; R _t = 0.89 min (Methode A).
2-15 (1-15)	 2-Cyclopropyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1,3-oxazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 1.04 – 1.16 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 2.08 – 2.17 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.35 – 3.43 (m, 2H), 3.72 – 3.79 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 11.27 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 447; R _t = 0.76 min (Methode C).

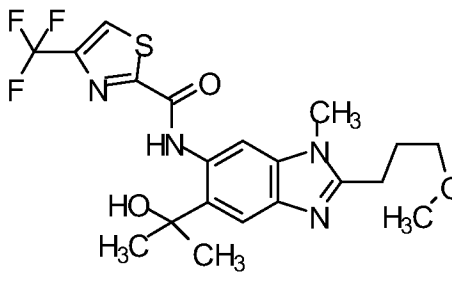
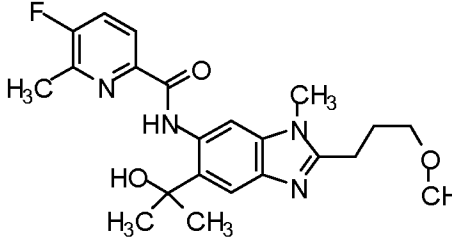
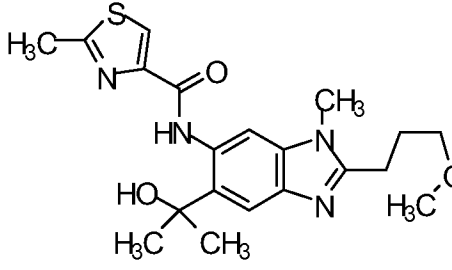
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-16 (1-16)	 5-Fluor-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-methylpyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 1.78 (s, 6H), 2.61 (d, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.37 – 3.45 (m, 2H), 3.72 - 3.81 (m, 5H), 7.44 – 7.53 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.13 – 8.18 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.16 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 449; R _t = 0.83 min (Methode E).
2-17 (1-17)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 1.80 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 3.37 – 3.46 (m, 2H), 3.72 - 3.81 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 11.98 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 491; R _t = 0.90 min (Methode E).
2-18 (1-18)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 1.80 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.34 – 3.44 (m, 2H), 3.70 - 3.82 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 11.62 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 437; R _t = 0.96 min (Methode B).

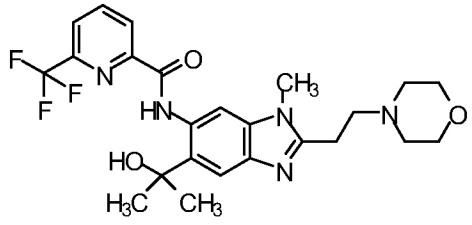
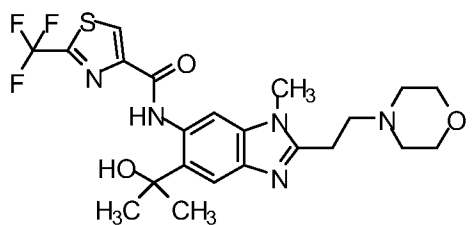
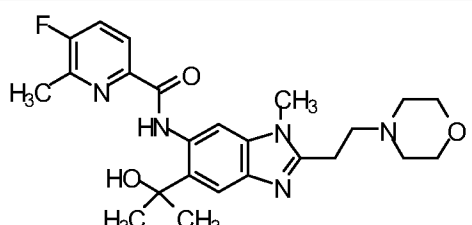
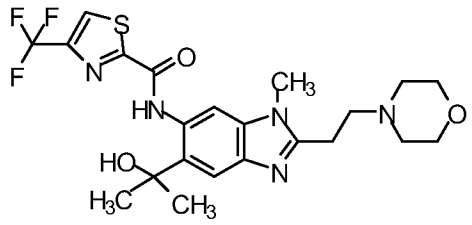
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-19 (1-19)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluoromethyl)pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 3.09 – 3.15 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.71 – 3.83 (m, 5H), 5.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.16 – 8.20 (m, 1H), 8.35 – 8.42 (m, 1H), 8.44 – 8.49 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 12.50 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 437; R _t = 0.90 min (Methode A).
2-20 (1-20)	 6-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.64 (s, 6H), 3.09 – 3.17 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.71 – 3.82 (m, 5H), 5.97 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.97 – 8.01 (m, 1H), 8.26 – 8.38 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 12.68 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 419; R _t = 0.80 min (Methode A).
2-21 (1-21)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 3.08 – 3.16 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.74 – 3.82 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 12.13 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 443; R _t = 0.92 min (Methode A).
2-22 (1-22)		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.00 – 1.15 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 2.14 – 2.22 (m, 1H), 3.07 – 3.13 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.70 (s,

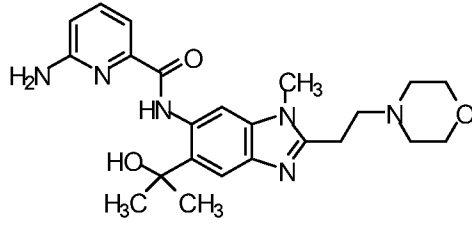
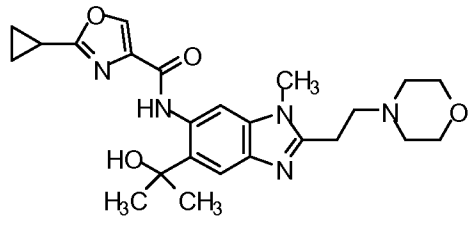
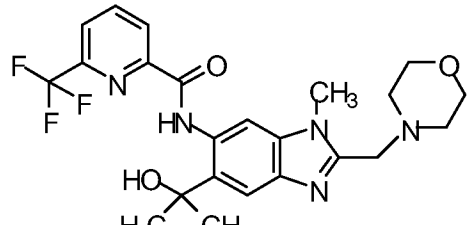
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	2-Cyclopropyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid	3H), 3.74 - 3.80 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 11.65 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 399; R _t = 0.76 min (Methode A).
2-23 (1-23)	 1-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 3.08 – 3.16 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.74 – 3.80 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 11.79 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 408; R _t = 0.75 min (Methode E).
2-24 (1-24)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.07 – 3.16 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.74 - 3.80 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 389; R _t = 0.74 min (Methode A).
2-25 (1-25)	 5-Fluor-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.61 (s, 6H), 2.59 (d, 3H), 3.09 – 3.15 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.75 - 3.81 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.84 – 7.90 (m, 1H), 8.06 – 8.11 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.50 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 401;

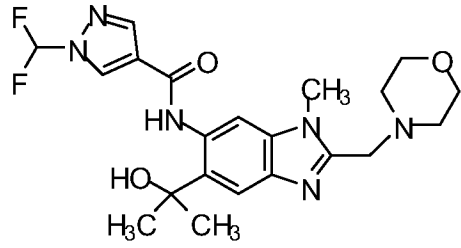
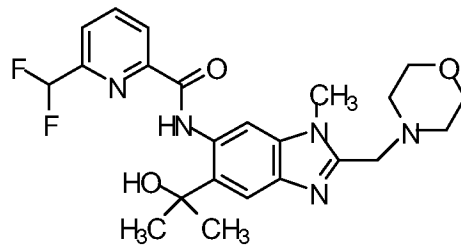
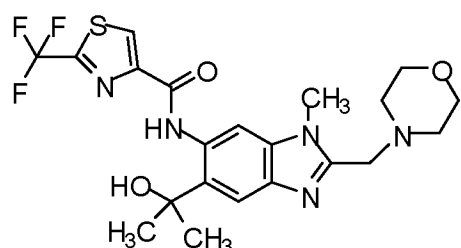
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid	$R_t = 1.04$ min (Methode A).
2-26 (1-26)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methoxypyridin-2-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.65 (s, 6H), 3.09 – 3.15 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.76 – 3.81 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 5.97 (s, 1H), 7.06 – 7.11 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.77 – 7.81 (m, 1H), 7.92 – 7.99 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 12.43 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 399$; $R_t = 0.85$ min (Methode E).
2-27 (1-27)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-oxazol-5-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.08 – 3.15 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.74 – 3.79 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 11.70 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 373$; $R_t = 0.64$ min (Methode E).
2-28 (1-28)	 6-Ethyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.36 (t, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.85 – 2.92 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.42 – 3.48 (m, 2H), 3.75 – 3.83 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.19 (s, 1H), 7.54 – 7.59 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.96 – 8.05 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 12.70 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 397$; $R_t = 0.92$ min (Methode E).

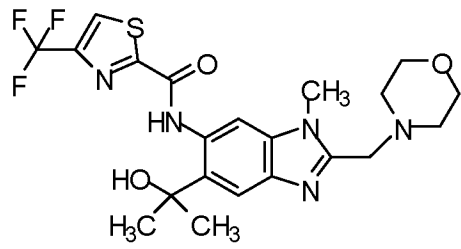
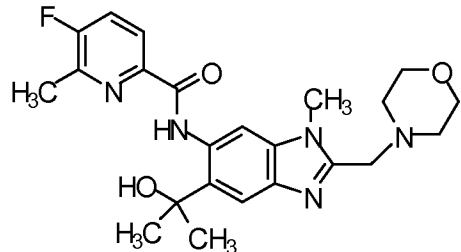
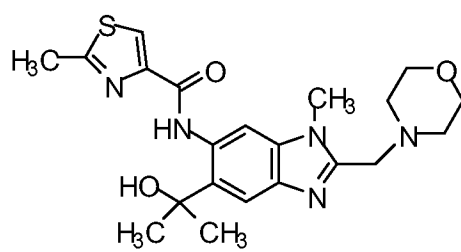
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-29 (1-29)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluoromethyl)pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.61 (s, 6H), 1.96 – 2.05 (m, 2H), 2.86 – 2.92 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.40 – 3.46 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.89 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.15 – 8.19 (m, 1H), 8.35 – 8.41 (m, 1H), 8.44 – 8.48 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.49 (s, 1H). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 451; R_t = 1.09 min (Methode B).
2-30 (1-30)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.77 (s, 6H), 2.12 – 2.20 (m, 2H), 2.92 – 2.98 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.46 – 3.51 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.67 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 11.87 (s, 1H). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 457; R_t = 1.07 min (Methode D).
2-31 (1-31)	 2-Cyclopropyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid	¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.05 – 1.15 (m, 4H), 1.77 (s, 6H), 2.09 – 2.20 (m, 3H), 2.91 – 2.97 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.45 – 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 11.24 (s, 1H). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 413; R_t = 0.96 min (Methode D).

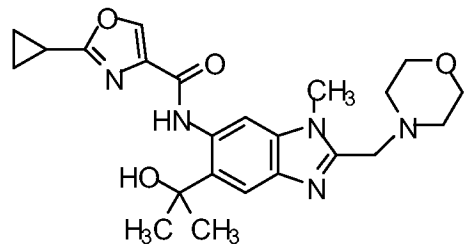
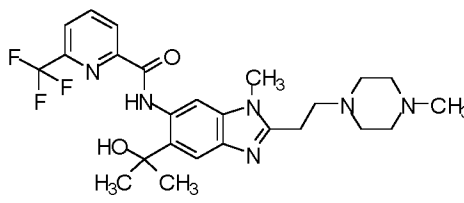
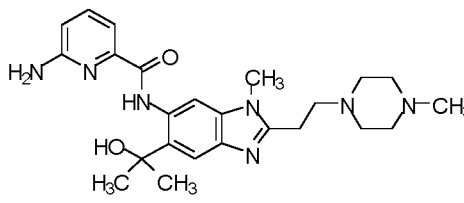
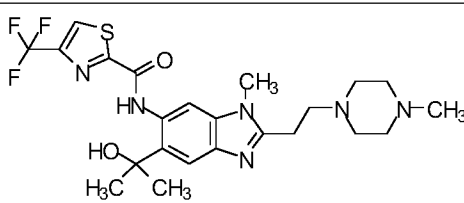
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-32 (1-32)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 1.78 (s, 6H), 2.12 – 2.20 (m, 2H), 2.93 – 2.99 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.46 – 3.52 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.98 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 457; R _t = 1.11 min (Methode D).
2-33 (1-33)	 5-Fluor-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 1.78 (s, 6H), 2.12 – 2.21 (m, 2H), 2.61 (d, 3H), 2.92 – 2.99 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.46 – 3.51 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.45 – 7.51 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.13 – 8.18 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.13 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 415; R _t = 1.03 min (Methode D).
2-34 (1-34)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ [ppm] = 1.77 (s, 6H), 2.12 – 2.20 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.91 – 2.98 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.45 – 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.67 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 11.60 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 403; R _t = 0.92 min (Methode B).

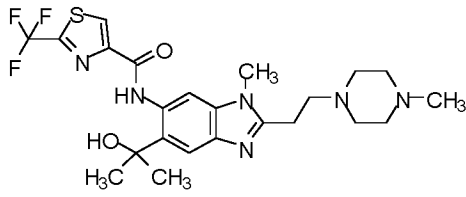
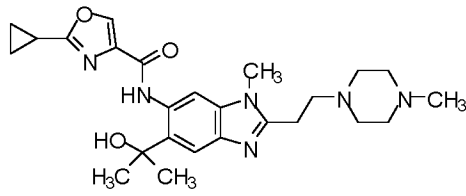
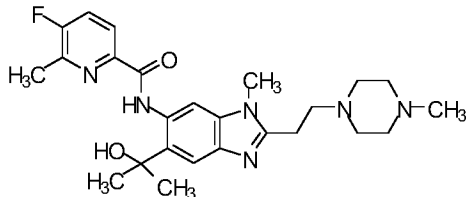
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-35 (1-35)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 2.75 – 2.82 (m, 2H), 3.00 – 3.07 (m, 2H), 3.55 – 3.61 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 5.89 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.15 – 8.19 (m, 1H), 8.35 – 8.41 (m, 1H), 8.44 – 8.48 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.48 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 492; R _t = 1.01 min (Methode B).
2-36 (1-36)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.59 (s, 6H), 2.74- 2.81 (m, 2H), 3.00 – 3.08 (m, 2H), 3.54 – 3.62 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 6.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.12 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 498; R _t = 1.00 min (Methode D).
2-37 (1-37)	 5-Fluor-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-methylpyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 2.58 (d, 3H), 2.74 – 2.81 (m, 2H), 2.99 – 3.07 (m, 2H), 3.54 – 3.62 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 5.93 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.83 – 7.90 (m, 1H), 8.05 – 8.10 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.49 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 456; R _t = 0.96 min (Methode B).
2-38 (1-38)		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 2.74 – 2.81 (m, 2H), 3.00 – 3.08 (m, 2H), 3.54 – 3.62 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 6.23 (s,

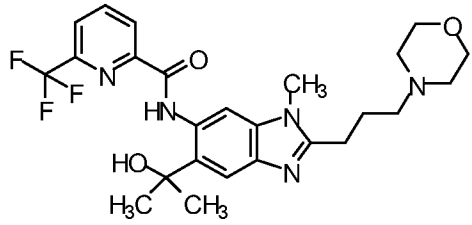
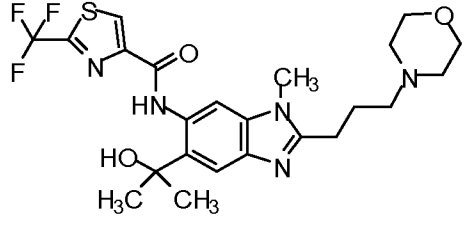
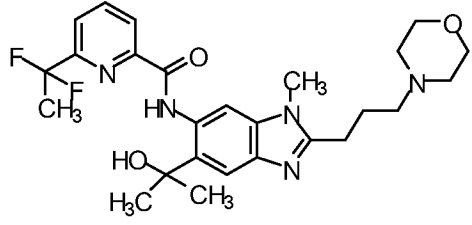
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹ H), 7.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 12.32 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 498; R _t = 1.02 min (Methode B).
2-39 (1-39)	 6-Amino-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.65 (s, 6H), 2.71 – 2.82 (m, 2H), 2.98 – 3.09 (m, 2H), 3.53 – 3.62 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 5.74 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 6.62 – 6.68 (m, 1H), 7.25 – 7.31 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.55 – 7.65 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.48 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 439; R _t = 0.78 min (Methode F).
2-40 (1-40)	 2-Cyclopropyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1,3-oxazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.99 – 1.14 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 2.13 – 2.21 (m, 1H), 2.72 – 2.81 (m, 2H), 2.97 – 3.08 (m, 2H), 3.54 – 3.61 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 11.63 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 454; R _t = 0.89 min (Methode D).
2-41 (1-41)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridin-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.61 (s, 6H), 2.38 – 2.47 (m, 4H), 3.52 – 3.59 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.90 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.15 – 8.20 (m, 1H), 8.35 – 8.41 (m, 1H), 8.44 – 8.50 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.50 (s, 1H).

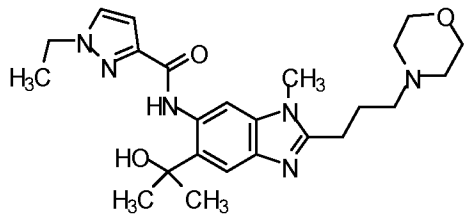
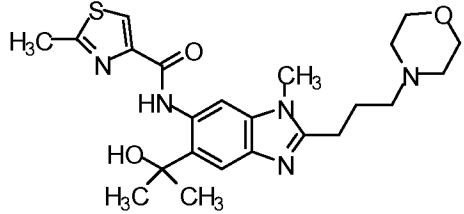
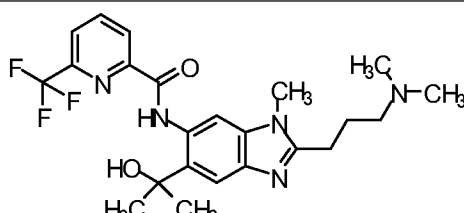
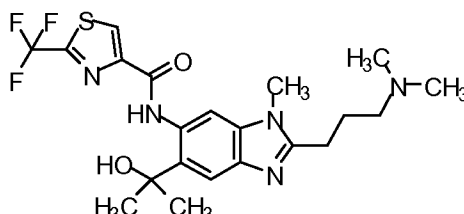
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 478$; $R_t = 1.05$ min (Methode B).
2-42 (1-42)	 1-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 2.38 – 2.45 (m, 4H), 3.52 – 3.59 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 6.97 – 7.00 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.40 – 8.44 (m, 2H), 11.80 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 449$; $R_t = 0.89$ min (Methode D).
2-43 (1-43)	 6-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.63 (s, 6H), 2.38 – 2.47 (m, 4H), 3.51 – 3.62 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.96 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.96 – 8.01 (m, 1H), 8.26 – 8.31 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 12.66 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 460$; $R_t = 0.98$ min (Methode B).
2-44 (1-44)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.59 (s, 6H), 2.38 – 2.46 (m, 4H), 3.51 – 3.60 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.14 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 484$; $R_t = 1.05$ min (Methode B).

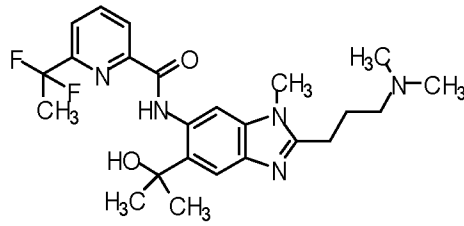
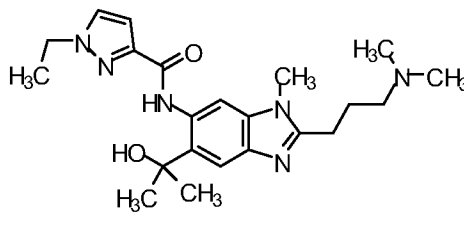
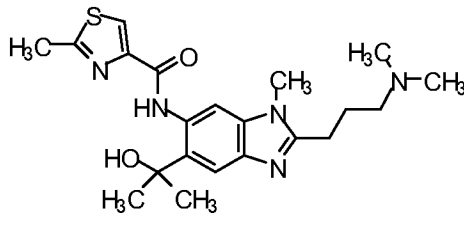
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	1,3-thiazol-4-carboxamid	
2-45 (1-45)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.61 (s, 6H), 2.37 – 2.47 (m, 4H), 3.51 – 3.60 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.34 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 484; R _t = 1.08 min (Methode D).
2-46 (1-46)	 5-Fluor-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 2.37 – 2.47 (m, 4H), 2.59 (d, 3H), 3.51 – 3.62 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.83 – 7.90 (m, 1H), 8.05 – 8.11 (m, 1H), 8.58 (s, 1H) 12.51 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 442; R _t = 1.01 min (Methode D).
2-47 (1-47)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 2.37 – 2.46 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 3.51 – 3.61 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.96 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 430; R _t = 0.88 min (Methode B).

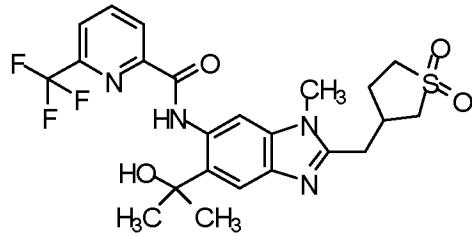
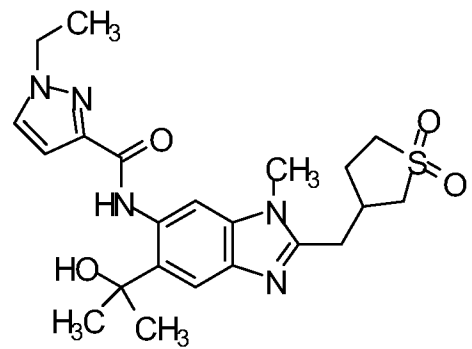
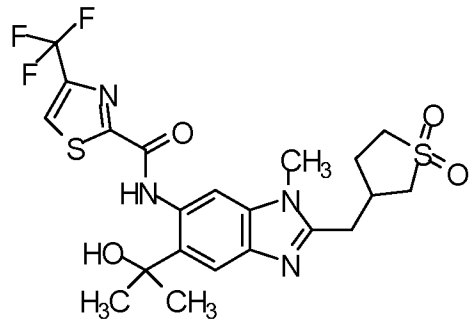
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-48 (1-48)	 2-Cyclopropyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.99 – 1.15 (m, 4H), 1.59 (s, 6H), 2.13 – 2.23 (m, 1H), 2.37 – 2.45 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 3.51 – 3.60 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 11.65 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 440; R _t = 0.95 min (Methode B).
2-49 (1-49)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.61 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.71 – 2.81 (m, 2H), 2.97 – 3.08 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.89 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.15 – 8.20 (m, 1H), 8.34 – 8.41 (m, 1H), 8.43 – 8.48 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.49 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 505; R _t = 0.99 min (Methode F).
2-50 (1-50)	 6-Amino-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.64 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.71 – 2.80 (m, 2H), 2.95 – 3.05 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.73 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 6.62 – 6.69 (m, 1H), 7.25 – 7.33 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.56 – 7.63 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 12.48 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 452; R _t = 0.77 min (Methode B).
2-51 (1-51)	 N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluoromethyl)thiazol-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.71 – 2.80 (m, 2H), 2.97 – 3.05 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.86 (s, 1H),

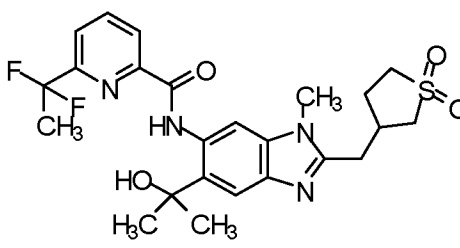
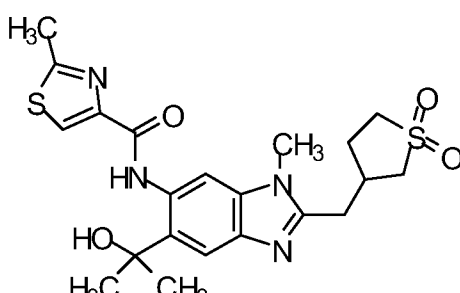
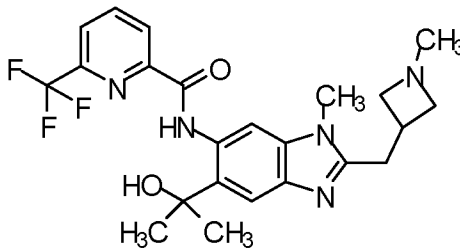
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	12.32 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 511; R _t = 1.01 min (Methode B).
2-52 (1-52)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.61 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.70 – 2.80 (m, 2H), 2.96 – 3.06 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.12 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 511; R _t = 0.99 min (Methode F) .
2-53 (1-53)	 2-Cyclopropyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1,3-oxazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.97 – 1.16 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.16 – 2.22 (m, 1H), 2.69 – 2.81 (m, 2H), 2.95 – 3.05 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.62 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 467; R _t = 0.88 min (Methode B).
2-54 (1-54)	 5-Fluor-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-methylpyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.58 (d, 3H), 2.71 – 2.80 (m, 2H), 2.95 – 3.07 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.80 – 7.92 (m, 3H), 8.02 – 8.12 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.49 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 469; R _t = 0.95 min (Methode F).

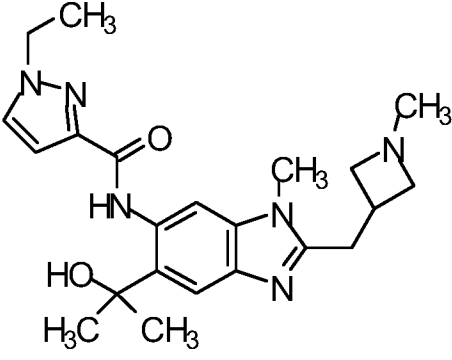
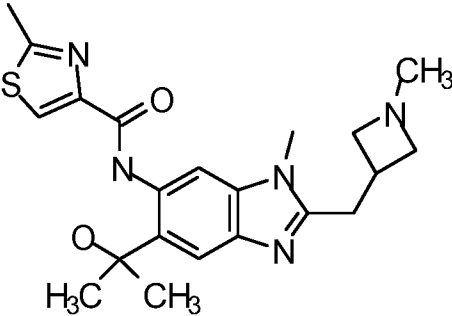
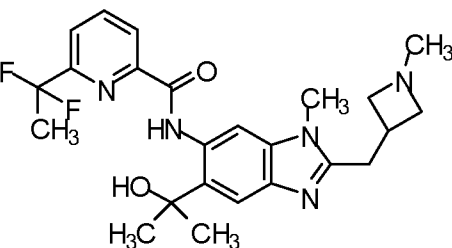
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-55 (1-55)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluoromethyl)pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.61 (s, 6H), 1.88 – 1.99 (m, 2H), 2.28 – 2.42 (m, 6H), 2.83 – 2.92 (m, 2H), 3.41 – 3.58 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 5.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.14 – 8.20 (m, 1H), 8.34 – 8.41 (m, 1H), 8.43 – 8.48 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.49 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 506; R _t = 1.05 min (Methode F).
2-56 (1-56)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.59 (s, 6H), 1.87 – 1.98 (m, 2H), 2.29 – 2.40 (m, 6H), 2.82 – 2.91 (m, 2H), 3.50 – 3.59 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 6.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.13 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 512; R _t = 1.04 min (Methode F).
2-57 (1-57)	 6-(1,1-Difluorethyl)-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 1.88 – 1.98 (m, 2H), 2.22 (t, 3H), 2.30 – 2.41 (m, 6H), 2.83 – 2.92 (m, 2H), 3.49 – 3.58 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 6.04 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.95 – 8.01 (m, 1H), 8.24 – 8.34 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 13.56 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 502; R _t = 1.06 min (Methode B).

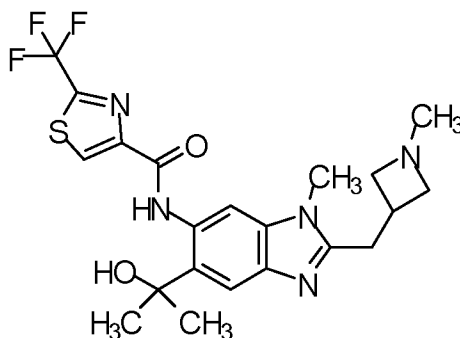
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-58 (1-58)	 1-Ethyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1H-pyrazol-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.44 (t, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.87 – 1.97 (m, 2H), 2.27 – 2.41 (m, 6H), 2.82 – 2.90 (m, 2H), 3.48 – 3.58 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.47 (s, 1H) 7.89 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.61 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 455; R _t = 0.86 min (Methode F).
2-59 (1-59)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 1.87 – 1.97 (m, 2H), 2.28 – 2.42 (m, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.81 – 2.92 (m, 2H), 3.50 – 3.58 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 5.94 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.95 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 458; R _t = 0.89 min (Methode F).
2-60 (1-60)	 N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.61 (s, 6H), 1.85 – 1.95 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.27 – 2.36 (m, 2H), 2.81 – 2.90 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.89 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.14 – 8.20 (m, 1H), 8.34 – 8.42 (m, 1H), 8.43 – 8.49 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.49 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 464; R _t = 1.11 min (Methode F).
2-61 (1-61)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(dimethylamino)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.59 (s, 6H), 1.84 – 1.95 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.26 – 2.34 (m, 2H), 2.81 – 2.90 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.05 (s, 3H), 7.51 (s, 1H),

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid	8.42 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.12 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 470$; $R_t = 1.10$ min (Methode F).
2-62 (1-62)	 6-(1,1-Difluorethyl)-N-{2-[3-(dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 1.88 – 1.99 (m, 2H), 2.15 – 2.28 (m, 9H), 2.37 – 2.46 (m, 2H), 2.84 – 2.92 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.04 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.95 – 8.00 (m, 1H), 8.26 – 8.33 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 13.18 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 460$; $R_t = 1.14$ min (Methode F).
2-63 (1-63)	 N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (t, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.84 – 1.94 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.28 – 2.34 (m, 2H), 2.80 – 2.89 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.60 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 413$; $R_t = 0.90$ min (Methode F).
2-64 (1-64)	 N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.59 (s, 6H), 1.84 – 1.95 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.27 – 2.35 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.80 – 2.89 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.94 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 11.94 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 416$; $R_t = 0.94$ min (Methode F).

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-65 (1-65)	 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.61 (m, 6H), 1.87 – 2.00 (m, 1H), 2.32 – 2.43 (m, 1H), 2.89 – 3.15 (m, 5H), 3.20 – 3.29 (m, 1H), 3.37 – 3.45 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.90 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.14 – 8.20 (m, 1H), 8.34 – 8.41 (m, 1H), 8.43 – 8.48 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.50 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 511; R _t = 0.90 min (Methode E).
2-66 (1-66)	 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.45 (t, 3H), 1.60 (m, 6H), 1.86 – 2.00 (m, 1H), 2.33 – 2.41 (m, 1H), 2.89 – 3.16 (m, 5H), 3.20 – 3.30 (m, 1H), 3.36 – 3.44 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.62 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 460; R _t = 0.73 min (Methode E).
2-67 (1-67)	 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.61 (m, 6H), 1.87 – 2.01 (m, 1H), 2.30 – 2.42 (m, 1H), 2.89 – 3.15 (m, 5H), 3.20 – 3.29 (m, 1H), 3.37 – 3.44 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.34 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 517; R _t = 0.92 min (Methode E).

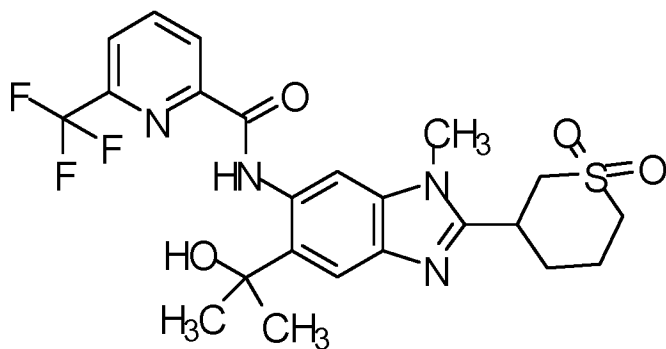
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	
2-68 (1-68)	 (±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-{2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.61 (m, 6H), 1.88 – 2.00 (m, 1H), 2.22 (t, 3H), 2.32 – 2.41 (m, 1H), 2.89 – 3.16 (m, 5H), 3.21 – 3.20 (m, 1H), 3.37 – 3.45 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.04 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.95 – 8.01 (m, 1H), 8.24 – 8.36 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 12.57 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 507; R _t = 0.94 min (Methode E).
2-69 (1-69)	 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (m, 6H), 1.87 – 2.00 (m, 1H), 2.30 – 2.42 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.88 – 3.15 (m, 5H), 3.20 – 3.28 (m, 1H), 3.36 – 3.44 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 463; R _t = 0.75 min (Methode E).
2-70 (1-70)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.80 – 2.99 (m, 3H), 3.07 – 3.15 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.89 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.14 – 8.20 (m, 1H), 8.34 – 8.40 (m, 1H), 8.43 – 8.48 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.49 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 462; R _t = 1.21 min (Methode F).

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	
2-71 (1-71)	 1-Ethyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1H-pyrazol-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.44 (t, 3H), 1.59 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.79 – 2.89 (m, 3H), 3.05 – 3.11 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.60 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 411; R _t = 0.88 min (Methode F) .
2-72 (1-72)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.59 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.79 – 2.92 (m, 3H), 3.05 – 3.13 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.94 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.94 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 414; R _t = 0.92 min (Methode F).
2-73 (1-73)	 6-(1,1-Difluorethyl)-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-pyrazol-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.14 – 2.24 (t, 3H), 2.79 – 2.91 (m, 3H), 3.07 – 3.14 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.04 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.95 – 8.01 (m, 1H), 8.23 – 8.34 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 12.56 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 458; R _t = 1.26 min (Methode F).

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid	
2-74 (1-74)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.79 – 2.90 (m, 3H), 3.06 – 3.14 (m, 2H), 3.35 – 3.40 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.22 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 12.32 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 468; R _t = 1.22 min (Methode F).

Beispiel 2-75

(±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid



5

150 mg (0.29 mmol) (±)methyl 2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1-methyl-6-([6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]carbonyl) amino)-1H-benzimidazole-5-carboxylat (Intermediat 1-75) wurden in 9 ml THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann wurden 0.52 ml (1.7 mmol) einer Lösung von Methylmagnesiumbromid in 2-Methyltetrahydrofuran (3.4 mol/l) zugetropft. Danach wurde die Reaktionsmischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 4 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und 5 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit

10

Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels HPLC gereinigt. Man erhielt 68 mg (45%) der Titelverbindung .

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 1.69 - 1.81 (m, 1H), 1.98 - 2.20 (m, 3H),
3.09 - 3.17 (m, 1H), 3.44 - 3.50 (m, 1H), 3.58 - 3.68 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.56 (s, 1H),
5 8.15 - 8.20 (m, 1H), 8.35 - 8.41 (m, 1H), 8.44 - 8.48 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.51 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 511; R_t = 0.97 min (Methode A).

Beispiel 2-75-1

N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid Enantiomer A Die racemische Verbindung ($\pm$)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Beispiel 2-75) wurde mittels chiraler HPLC in die Enantiomeren aufgetrennt. Es wurden 21 mg der Titelverbindung (Enantiomer A) und 24 mg (Enantiomer B Beispiel 2-75-2) erhalten.

Analytik:

Instrument: Agilent HPLC 1260; Säule: Chiralpak IB 3 μ 100x4,6mm;

10 Eluent A: MTBE + 0.1 Vol-% Diethylamin (99%); Eluent B: Methanol; Isokratisch: 50%A+50%B;

Fluss 1.4 ml/min; Temperatur: 25 °C; DAD 254 nm

Enantiomer A R_t = 1.19 min

Präparation:

Instrument: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000,

15 Säule: Chiralpak IB 5 μ 250x30mm; Eluent A: MTBE + 0.1 Vol-% Diethylamin (99%);

Eluent B: Methanol; Isokratisch: 50%A+50%B; Fluss 40.0 ml/min; UV 254 nm

Enantiomer R_t = 4.0 – 5.1 min

Beispiel 2-75-2

20 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid Enantiomer B Die racemische Verbindung ($\pm$)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Beispiel 2-75) wurde mittels chiraler HPLC in die Enantiomeren aufgetrennt. Es wurden 24 mg der Titelverbindung (Enantiomer B) und 21 mg (Enantiomer A Beispiel 2-75-1) erhalten.

Analytik:

Instrument: Agilent HPLC 1260; Säule: Chiralpak IB 3 μ 100x4,6mm;

Eluent A: MTBE + 0.1 Vol-% Diethylamin (99%); Eluent B: Methanol; Isokratisch: 50%A+50%B;

Fluss 1.4 ml/min; Temperatur: 25 °C; DAD 254 nm

Enantiomer B $R_t = 1.61$ min

Präparation

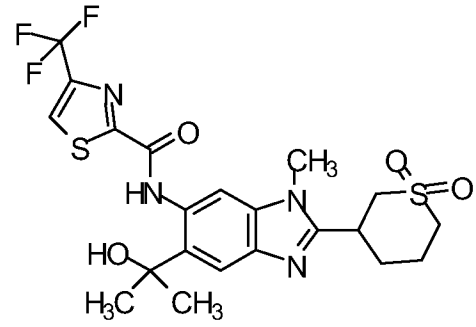
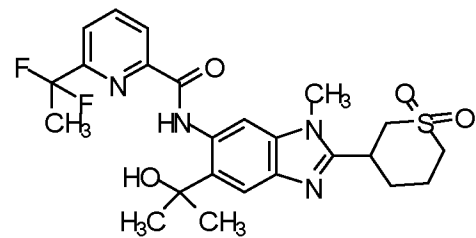
Instrument: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000,

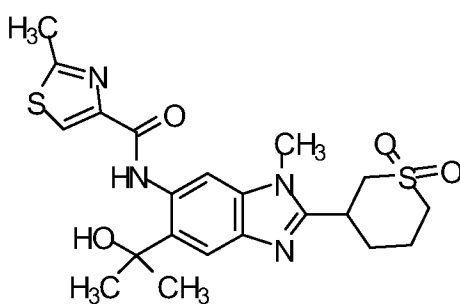
5 Säule: Chiralpak IB 5 μ 250x30mm; Eluent A: MTBE + 0.1 Vol-% Diethylamin (99%);

Eluent B: Methanol; Isokratisch: 50%A+50%B; Fluss 40.0 ml/min; UV 254 nm

Enantiomer B $R_t = 5.9 - 6.9$ min

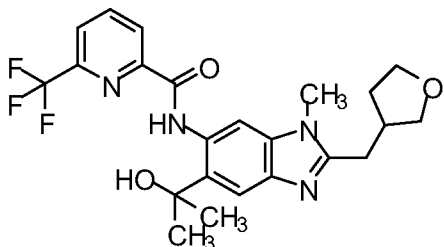
Die folgenden Beispiele wurden nach der Allgemeinen Versuchsvorschrift 1b und in Analogie zur Herstellung von Beispiel 2-75 aus den entsprechenden Intermediaten (Intermediat) hergestellt.

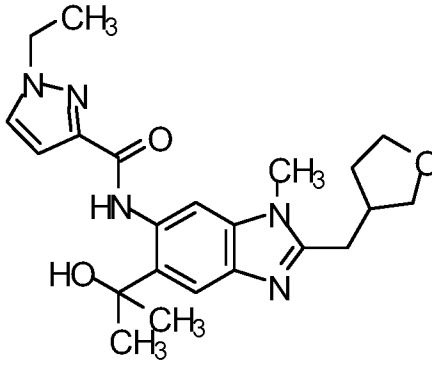
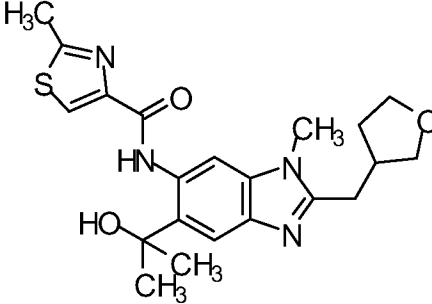
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-76 (1-76)	 (±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60 (s, 6H), 1.67 - 1.82 (m, 1H), 1.98 - 2.20 (m, 3H), 3.08 - 3.19 (m, 1H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.57 - 3.67 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.35 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 517$; $R_t = 1.00$ min (Methode A).
2-77 (1-77)	 (±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 1.69 - 1.81 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 3H), 2.22 (t, 3H), 3.09 - 3.18 (m, 1H), 3.34 - 3.42 (m, 1H), 3.45 - 3.53 (m, 1H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.07 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 1H), 8.24 - 8.34 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 12.58 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 507$; $R_t =$

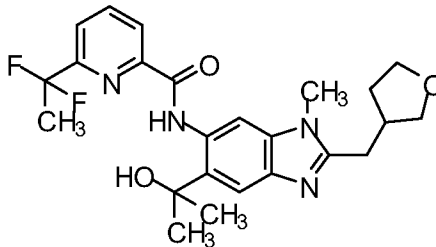
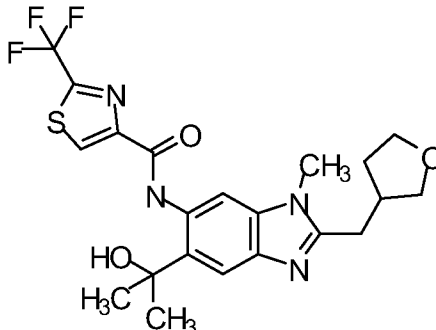
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	1.00 min (Methode A).
2-77-1	6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)	Enantiomerentrennung von Beispiel 2-77 mittels chiraler HPLC Analytik Instrument: Agilent HPLC 1260; Säule: YMC Cellulose SB 3μ 100x4,6mm; Eluent A: Hexan + 0.1 Vol-% Diethylamin (99%); Eluent B: Ethanol; Isokratisch: 50% B; Fluss 1.4 ml/min; Temperatur: 25 °C; DAD 254 nm Enantiomer A R_t = 2.49 min Präparation Instrument: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, Säule: YMC Cellulose SB 5μ 250x30mm; Eluent A: Hexan + 0.1 Vol-% Diethylamin (99%); Eluent B: Ethanol; Isokratisch: 50%B; Fluss 40.0 ml/min; UV 254 nm Enantiomer A R_t = 8.11 – 11.31 min
2-77-2	6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)	Analytik Enantiomer B R_t = 4.75 min Präparation Enantiomer B R_t = 18.43 – 22.86 min
2-78 (1-78)		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.59 (s, 6H), 1.67 - 1.81 (m, 1H), 1.98 - 2.15 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.08 – 3.17 (m, 1H), 3.43 – 3.52 (m, 1H), 3.56 – 3.67 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.97 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.97 (s, 1H).

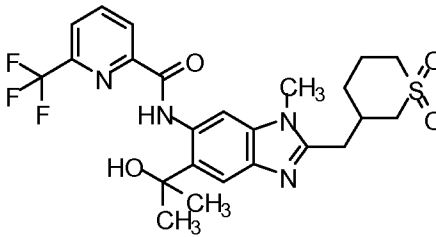
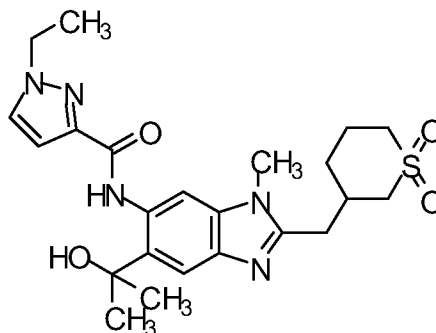
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	(±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 463$; $R_t = 0.76$ min (Methode A).

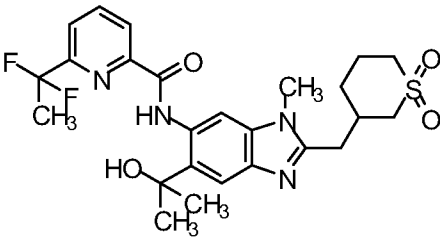
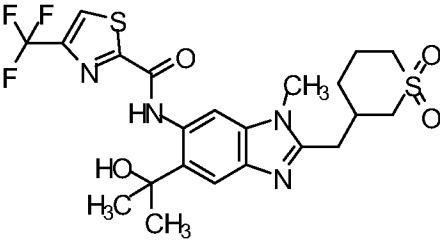
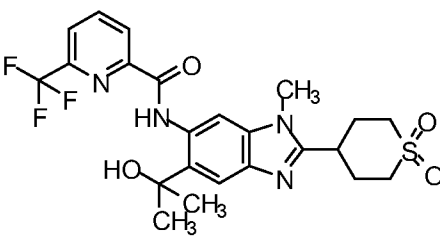
Die folgenden Beispiele wurden nach der Allgemeinen Versuchsvorschrift 1b und in Analogie zur Herstellung von Beispiel 2-75 aus den entsprechenden Intermediaten (Intermediat) hergestellt.

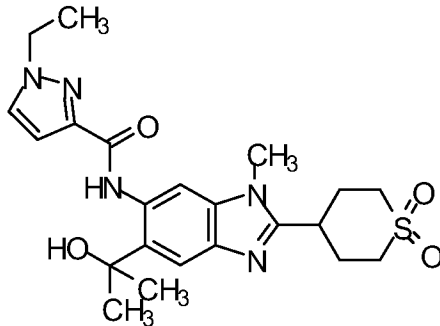
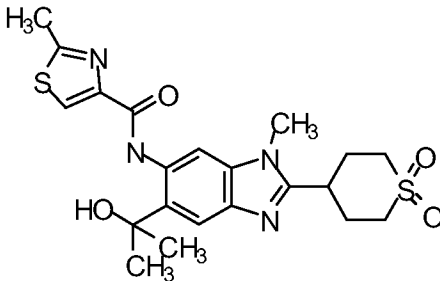
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-79 (1-79)	 (±)N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.610 (15.08), 1.628 (0.89), 1.648 (0.71), 1.659 (0.74), 1.679 (0.69), 2.054 (0.65), 2.068 (0.75), 2.085 (0.67), 2.518 (1.09), 2.523 (0.75), 2.772 (0.78), 2.789 (0.68), 2.935 (2.07), 2.942 (2.21), 2.953 (1.89), 2.961 (1.60), 3.426 (1.40), 3.441 (1.33), 3.447 (1.54), 3.463 (1.39), 3.644 (0.69), 3.663 (1.31), 3.665 (1.21), 3.683 (1.65), 3.701 (0.95), 3.727 (16.00), 3.770 (0.82), 3.783 (0.88), 3.790 (1.31), 3.803 (1.31), 3.853 (1.49), 3.871 (1.65), 3.874 (1.85), 3.892 (1.31), 5.888 (6.77), 7.546 (4.91), 8.161 (1.71), 8.164 (1.78), 8.180 (2.15), 8.183 (2.11), 8.362 (0.91), 8.381 (1.95), 8.401 (1.19), 8.451 (2.15), 8.470 (1.26), 8.550 (6.54), 12.494 (2.66).. UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 463$; $R_t = 1.06$ min (Methode F).
2-80 (1-80)		¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.420 (4.88), 1.438 (10.80), 1.456 (5.01), 1.599 (15.54), 1.619 (0.85), 1.638 (0.72), 1.649 (0.72), 1.668 (0.72), 2.042 (0.65), 2.055 (0.72), 2.073 (0.65), 2.518 (1.30), 2.523 (0.98), 2.756 (0.78), 2.775

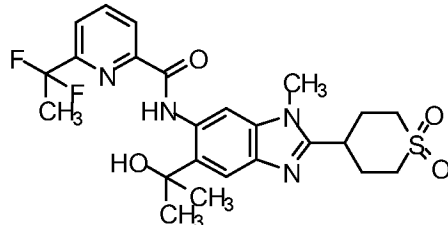
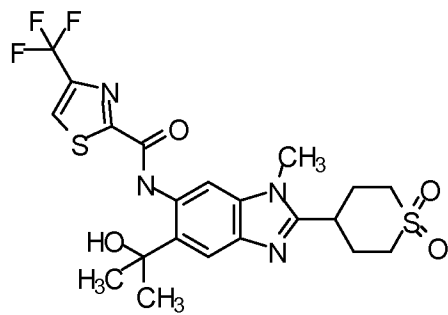
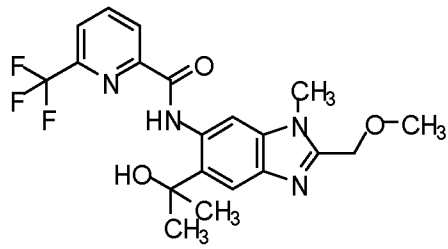
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	 (±)1-Ethyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid	(0.65), 2.916 (2.08), 2.922 (2.21), 2.933 (1.89), 2.941 (1.63), 3.341 (1.30), 3.384 (1.50), 3.416 (1.63), 3.431 (1.56), 3.437 (1.63), 3.452 (1.43), 3.638 (0.65), 3.656 (1.37), 3.677 (1.76), 3.693 (16.00), 3.763 (0.78), 3.777 (0.91), 3.783 (1.37), 3.797 (1.30), 3.803 (0.65), 3.841 (1.50), 3.858 (1.95), 3.862 (1.63), 3.879 (1.30), 4.192 (1.17), 4.210 (3.77), 4.228 (3.77), 4.247 (1.11), 5.945 (6.57), 6.709 (4.29), 6.715 (4.23), 7.490 (4.94), 7.886 (4.10), 7.892 (3.97), 8.395 (6.37), 11.607 (2.80). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 412$; $R_t = 0.87$ min (Methode B).
2-81 (1-81)	 (±)N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.596 (14.49), 1.611 (0.65), 1.650 (0.70), 1.665 (0.65), 2.058 (0.70), 2.072 (0.65), 2.515 (1.30), 2.518 (1.19), 2.522 (0.92), 2.739 (16.00), 2.745 (0.97), 2.760 (0.81), 2.774 (0.65), 2.921 (1.84), 2.929 (2.00), 2.936 (1.78), 2.944 (1.51), 3.421 (1.35), 3.433 (1.35), 3.437 (1.46), 3.450 (1.35), 3.645 (0.65), 3.660 (1.30), 3.676 (1.57), 3.691 (0.97), 3.701 (14.16), 3.769 (0.70), 3.780 (0.81), 3.785 (1.24), 3.796 (1.19), 3.802 (0.70), 3.846 (1.35), 3.860 (1.51), 3.863 (1.41), 3.877 (1.19), 5.942 (6.32), 7.503 (4.54), 8.221 (8.16), 8.413 (5.68), 11.944 (2.54). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 415$; $R_t = 0.91$ min (Methode F).

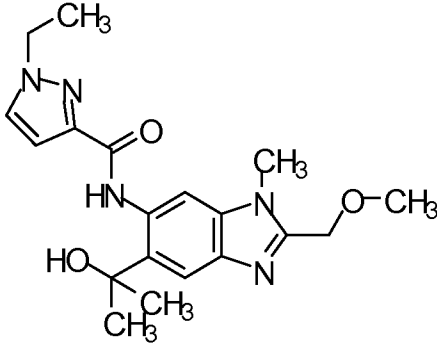
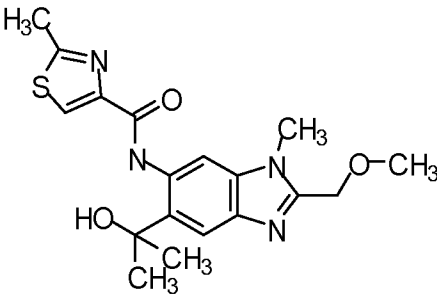
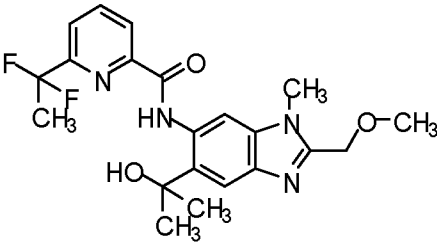
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-82 (1-82)	 (±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.626 (13.90), 1.647 (0.88), 1.658 (0.80), 1.678 (0.68), 2.054 (0.65), 2.067 (0.74), 2.084 (0.67), 2.174 (2.90), 2.223 (6.34), 2.271 (2.52), 2.518 (1.16), 2.522 (0.80), 2.771 (0.77), 2.789 (0.66), 2.935 (2.01), 2.942 (2.18), 2.953 (1.87), 2.961 (1.57), 3.425 (1.35), 3.441 (1.31), 3.446 (1.49), 3.462 (1.37), 3.644 (0.67), 3.663 (1.32), 3.665 (1.18), 3.683 (1.62), 3.701 (0.93), 3.729 (16.00), 3.769 (0.79), 3.783 (0.87), 3.789 (1.30), 3.803 (1.24), 3.853 (1.44), 3.870 (1.63), 3.874 (1.57), 3.891 (1.25), 6.036 (6.06), 7.555 (4.70), 7.970 (1.89), 7.973 (1.89), 7.989 (2.19), 7.992 (2.02), 8.255 (1.29), 8.274 (2.90), 8.293 (2.14), 8.314 (1.92), 8.316 (2.07), 8.333 (0.96), 8.619 (6.28), 12.563 (2.55). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 459; R_t = 1.09 min (Methode F).
2-83 (1-83)	 (±)N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.611 (16.00), 1.624 (1.13), 1.643 (0.70), 1.655 (0.73), 1.674 (0.68), 2.051 (0.66), 2.064 (0.75), 2.081 (0.66), 2.518 (1.30), 2.523 (0.89), 2.767 (0.78), 2.785 (0.67), 2.934 (2.05), 2.941 (2.24), 2.952 (1.91), 2.960 (1.61), 3.422 (1.39), 3.437 (1.36), 3.442 (1.55), 3.457 (1.40), 3.642 (0.69), 3.660 (1.34), 3.662 (1.23), 3.680 (1.68), 3.699 (1.10), 3.718 (15.88), 3.767 (0.81), 3.781 (0.90), 3.787 (1.32), 3.801 (1.30), 3.850 (1.51), 3.867 (1.65), 3.871 (1.63), 3.887 (1.29), 6.226 (7.08), 7.548 (5.11), 8.409 (6.50), 8.856 (3.79), 8.858 (3.88), 12.331 (2.71).

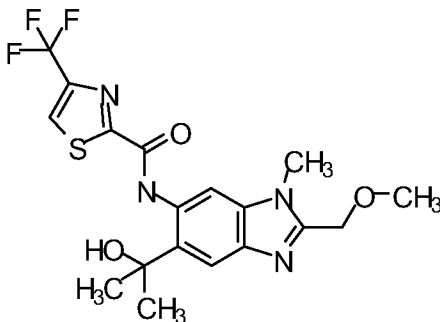
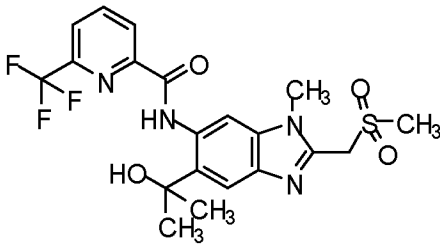
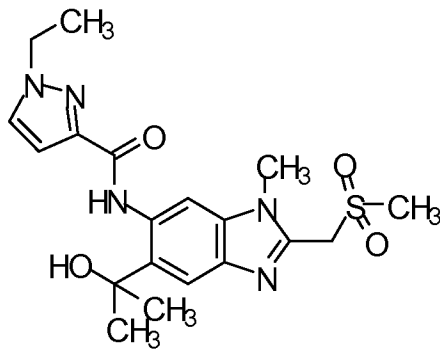
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
		UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 469$; $R_t = 1.08$ min (Methode F).
2-84 (1-84)	 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.611 (11.49), 1.826 (0.94), 1.855 (0.67), 2.026 (0.67), 2.518 (4.02), 2.522 (2.69), 2.539 (1.08), 2.673 (0.65), 2.924 (2.13), 2.928 (2.19), 2.941 (1.99), 2.945 (1.78), 3.028 (1.51), 3.044 (2.25), 3.079 (1.35), 3.109 (1.07), 3.261 (0.94), 3.725 (16.00), 5.896 (6.15), 7.572 (5.25), 8.147 (0.85), 8.163 (1.95), 8.165 (1.95), 8.182 (2.31), 8.185 (2.19), 8.362 (1.02), 8.382 (2.13), 8.401 (1.28), 8.452 (2.36), 8.471 (1.42), 8.569 (6.68), 12.508 (3.11). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 525$; $R_t = 0.89$ min (Methode E).
2-85 (1-85)	 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.373 (0.70), 1.422 (5.95), 1.441 (13.68), 1.459 (5.89), 1.602 (13.27), 1.812 (1.16), 1.846 (0.84), 2.021 (0.73), 2.322 (1.00), 2.326 (1.36), 2.331 (0.93), 2.518 (6.14), 2.522 (4.25), 2.539 (0.73), 2.549 (0.66), 2.664 (1.02), 2.668 (1.39), 2.673 (0.98), 2.910 (2.32), 2.923 (2.09), 3.024 (1.73), 3.036 (2.52), 3.070 (1.52), 3.100 (1.16), 3.250 (1.00), 3.286 (0.86), 3.692 (16.00), 4.194 (1.43), 4.212 (4.52), 4.231 (4.52), 4.249 (1.41), 5.946 (6.70), 6.709 (5.27), 6.715 (5.16), 7.518 (5.20), 7.891 (4.61), 7.897 (4.50), 8.419 (6.45), 11.623 (3.68). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 474$; $R_t = 0.72$ min (Methode E).

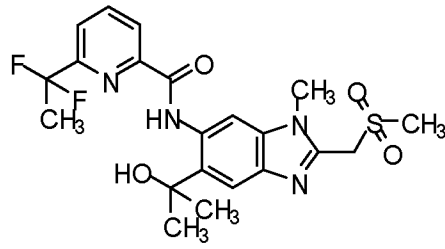
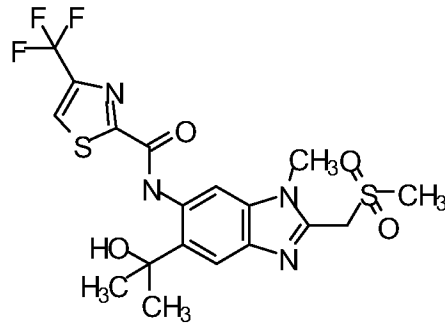
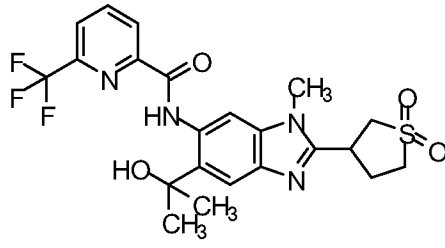
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-86 (1-86)	 (±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-{2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.384 (0.67), 1.629 (11.55), 1.828 (1.02), 1.857 (0.75), 1.866 (0.68), 2.028 (0.71), 2.176 (3.29), 2.224 (6.78), 2.273 (2.84), 2.518 (2.05), 2.523 (1.41), 2.728 (0.82), 2.888 (1.12), 2.925 (2.06), 2.929 (2.16), 2.942 (1.97), 2.947 (1.78), 3.029 (1.61), 3.045 (2.44), 3.079 (1.42), 3.110 (1.10), 3.262 (0.90), 3.296 (0.70), 3.726 (16.00), 6.046 (6.54), 7.583 (5.11), 7.972 (2.02), 7.975 (1.98), 7.991 (2.30), 7.994 (2.15), 8.257 (1.40), 8.276 (3.10), 8.296 (2.47), 8.318 (2.49), 8.335 (1.11), 8.638 (6.72), 12.576 (3.16). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 521; R_t = 0.92 min (Methode E).
2-87 (1-87)	 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.379 (0.65), 1.613 (13.06), 1.817 (1.05), 1.850 (0.77), 2.023 (0.71), 2.326 (1.12), 2.331 (0.79), 2.518 (5.16), 2.522 (3.54), 2.539 (0.65), 2.560 (0.65), 2.668 (1.14), 2.673 (0.80), 2.926 (2.36), 2.940 (2.11), 3.026 (1.65), 3.041 (2.49), 3.075 (1.44), 3.105 (1.10), 3.259 (0.94), 3.294 (0.80), 3.714 (16.00), 6.237 (5.60), 7.576 (5.46), 8.425 (6.72), 8.858 (3.95), 8.860 (4.00), 12.346 (3.09). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 531; R_t = 0.90 min (Methode E).
2-88 (1-88)		¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.607 (16.00), 2.249 (0.70), 2.281 (2.34), 2.289 (2.51), 2.303 (1.52), 2.327 (0.73), 2.518 (2.19), 2.523 (1.53), 3.299 (2.53), 3.314 (2.25), 3.483 (0.68), 3.774 (13.46), 3.880 (1.10), 4.000 (0.92), 5.905

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	(5.96), 7.581 (4.61), 8.165 (1.62), 8.167 (1.74), 8.184 (1.96), 8.186 (1.97), 8.364 (0.89), 8.383 (1.94), 8.403 (1.26), 8.451 (2.20), 8.471 (1.27), 8.581 (5.61), 12.517 (2.76). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 511$; $R_t = 1.01$ min (Methode F).
2-89 (1-89)	 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) delta [ppm]: 1.422 (4.05), 1.441 (9.08), 1.459 (4.07), 1.599 (16.00), 2.277 (2.30), 2.291 (1.39), 2.518 (2.18), 2.523 (1.44), 3.292 (2.38), 3.306 (2.01), 3.464 (0.65), 3.740 (12.80), 4.194 (1.05), 4.212 (3.26), 4.231 (3.26), 4.249 (1.01), 5.958 (5.48), 6.710 (3.55), 6.716 (3.51), 7.526 (4.49), 7.892 (3.24), 7.898 (3.16), 8.434 (5.35), 11.638 (2.83). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 460$; $R_t = 0.82$ min (Methode F)
2-90 (1-90)	 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) delta [ppm]: 1.595 (16.00), 2.240 (0.75), 2.279 (2.49), 2.293 (1.54), 2.518 (5.52), 2.523 (3.75), 2.741 (14.52), 3.294 (2.68), 3.307 (2.47), 3.470 (0.67), 3.748 (12.86), 5.956 (5.31), 7.540 (4.38), 8.225 (6.59), 8.449 (5.29), 11.974 (2.72). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 463$; $R_t = 0.85$ min (Methode B)

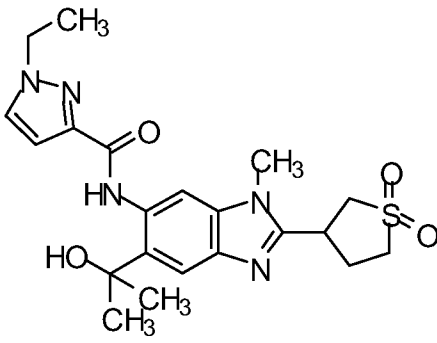
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-91 (1-91)	 6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.624 (16.00), 2.175 (2.99), 2.223 (6.33), 2.248 (0.80), 2.272 (4.65), 2.289 (2.52), 2.303 (1.52), 2.518 (1.98), 2.523 (1.36), 3.300 (2.67), 3.314 (2.13), 3.485 (0.72), 3.776 (13.70), 6.053 (5.58), 7.590 (4.77), 7.973 (1.70), 7.976 (1.80), 7.992 (1.95), 7.995 (1.98), 8.258 (1.19), 8.276 (2.71), 8.296 (2.03), 8.317 (2.33), 8.334 (1.01), 8.653 (6.01), 12.582 (2.92). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 507; R_t = 1.03 min (Methode F)
2-92 (1-92)	 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.609 (16.00), 2.243 (0.67), 2.272 (2.16), 2.284 (2.31), 2.297 (1.38), 2.518 (1.49), 2.523 (0.95), 3.295 (2.48), 3.308 (1.90), 3.481 (0.66), 3.764 (12.12), 6.250 (4.60), 7.585 (4.33), 8.439 (5.02), 8.861 (3.22), 12.359 (2.49). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 517; R_t = 1.01 min (Methode F)
2-93 (1-93)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.620 (7.85), 2.518 (0.75), 3.313 (12.39), 3.331 (16.00), 4.687 (3.90), 5.934 (2.83), 7.597 (2.24), 8.169 (0.75), 8.171 (0.79), 8.188 (0.96), 8.191 (0.94), 8.388 (0.89), 8.458 (0.94), 8.630 (2.78), 12.536 (1.08). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 423; R_t = 1.06 min (Methode B)

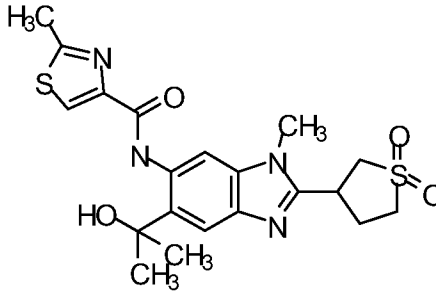
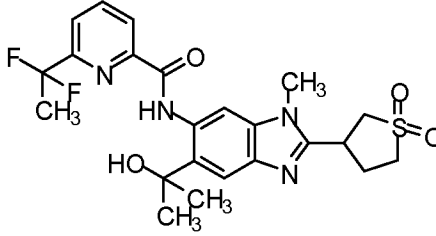
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-94 (1-94)	 1-Ethyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.108 (15.04), 1.425 (3.15), 1.443 (7.00), 1.461 (3.26), 1.612 (13.82), 2.518 (2.15), 2.523 (1.42), 3.301 (16.00), 3.759 (11.54), 4.191 (1.59), 4.198 (0.91), 4.216 (2.72), 4.234 (2.68), 4.252 (0.84), 4.669 (6.30), 5.988 (4.21), 6.718 (2.78), 6.724 (2.76), 7.543 (3.67), 7.897 (2.59), 7.902 (2.55), 8.483 (4.28), 11.662 (2.09). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 372; R_t = 0.85 min (Methode F)
2-95 (1-95)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.610 (14.34), 2.074 (0.85), 2.518 (2.26), 2.523 (1.49), 2.744 (12.58), 3.315 (16.00), 3.335 (2.73), 4.697 (5.54), 6.008 (2.19), 7.563 (3.63), 8.244 (5.32), 8.524 (3.61), 12.007 (2.02). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 375; R_t = 0.87 min (Methode B)
2-96 (1-96)	 6-(1,1-Difluorethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.637 (11.81), 2.177 (2.15), 2.226 (4.53), 2.275 (1.89), 2.518 (0.92), 3.312 (16.00), 3.331 (14.92), 4.687 (5.82), 6.086 (3.84), 7.607 (3.41), 7.978 (1.24), 7.981 (1.29), 7.997 (1.43), 8.000 (1.39), 8.263 (0.84), 8.282 (2.03), 8.301 (1.48), 8.324 (1.57), 8.341 (0.70), 8.696 (4.19), 12.603 (1.79). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 419; R_t = 1.10 min (Methode B)

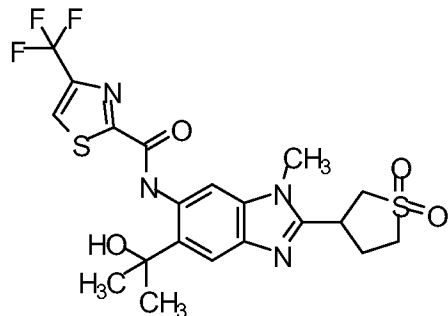
Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-97 (1-97)	 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.621 (5.35), 2.518 (0.76), 3.309 (7.90), 3.330 (16.00), 4.686 (2.53), 6.272 (1.67), 7.599 (1.48), 8.487 (1.81), 8.865 (0.98), 8.867 (1.03). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 429; R_t = 1.09 min (Methode B)
2-98 (1-98)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluoromethyl)pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.107 (3.33), 1.626 (16.00), 3.134 (10.80), 3.848 (11.63), 5.029 (5.26), 5.965 (4.29), 7.634 (3.99), 8.174 (1.68), 8.193 (1.99), 8.371 (0.88), 8.391 (1.85), 8.410 (1.11), 8.463 (2.16), 8.483 (1.35), 8.643 (4.54), 12.554 (2.64). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 471; R_t = 1.00 min (Methode F)
2-99 (1-99)	 1-Ethyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1H-pyrazol-3-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.108 (16.00), 1.426 (2.71), 1.444 (6.12), 1.463 (2.70), 1.618 (10.22), 2.518 (2.42), 2.523 (1.68), 3.121 (7.35), 3.814 (8.79), 4.189 (1.51), 4.200 (0.70), 4.218 (2.20), 4.236 (2.16), 4.254 (0.66), 5.005 (3.12), 6.017 (3.69), 6.725 (2.25), 6.730 (2.24), 7.581 (2.88), 7.901 (2.16), 7.907 (2.12), 8.497 (3.55), 11.681 (1.74). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 420; R_t = 0.81 min (Methode F)

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	carboxamid	
2-100 (1-100)	 6-(1,1-Difluorethyl)-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.108 (6.04), 1.643 (16.00), 2.178 (2.94), 2.227 (6.14), 2.276 (2.63), 2.331 (1.22), 2.518 (7.49), 2.523 (4.87), 2.673 (1.17), 3.133 (11.97), 3.849 (14.05), 3.897 (0.65), 5.029 (5.26), 6.113 (5.05), 7.643 (4.55), 7.981 (1.72), 7.984 (1.77), 8.000 (2.00), 8.004 (1.95), 8.266 (1.17), 8.285 (2.81), 8.304 (1.98), 8.329 (2.29), 8.347 (1.07), 8.708 (5.67), 12.618 (2.76). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 467; R_t = 1.03 min (Methode B)
2-101 (1-101)	 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.628 (16.00), 2.331 (0.77), 2.518 (4.40), 2.523 (2.91), 2.673 (0.77), 3.134 (11.13), 3.839 (12.86), 5.031 (4.82), 6.303 (3.63), 7.638 (4.33), 8.501 (5.23), 8.870 (3.09), 12.388 (1.92). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 477; R_t = 1.01 min (Methode B)
2-102-1 (1-102)	 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	Enantiomerentrennung des racemischen Produktes mittels chiraler HPLC Analytik Instrument: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IE 5µm 100x4.6mm; Eluent A: CO₂, Eluent B: Ethanol; Isokratisch: 30%B; Fluß 4.0 ml/min; Temperatur: 37.5°C;

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
	1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)	BPR: 100bar; MWD @ 254nm Enantiomer A R_t = 2.66 min Präparation Instrument: Sepiatec: Prep SFC100; Säule: Chiralpak IE 5μm 250x30mm; Eluent A: CO₂, Eluent B: Ethanol; Isokratisch: 30%B; Fluß 100.0 ml/min Temperatur: 40°C; UV 254nm Enantiomer A R_t = 7.8 – 11.5 min ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.107 (5.26), 1.205 (0.80), 1.604 (8.65), 1.612 (8.40), 2.327 (0.94), 2.332 (0.80), 2.518 (2.62), 2.523 (1.96), 2.669 (0.80), 3.249 (0.65), 3.403 (0.87), 3.416 (1.36), 3.439 (0.91), 3.449 (1.05), 3.473 (1.10), 3.637 (0.84), 3.658 (0.94), 3.670 (0.66), 3.691 (0.68), 3.788 (16.00), 4.145 (0.72), 4.161 (0.77), 4.167 (0.70), 4.190 (0.66), 5.930 (7.76), 7.597 (5.10), 8.166 (1.83), 8.169 (1.89), 8.186 (2.25), 8.188 (2.18), 8.366 (0.91), 8.385 (1.99), 8.404 (1.19), 8.454 (2.18), 8.473 (1.31), 8.598 (6.53), 12.530 (2.83).
2-102-2 (1-102)	N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)	Enantiomerentrennung des racemischen Produktes mittels chiraler HPLC Analytik Instrument: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IE 5μm 100x4.6mm; Eluent A: CO₂, Eluent B: Ethanol; Isokratisch: 30%B; Fluß 4.0 ml/min; Temperatur: 37.5°C; UV 254nm Enantiomer B R_t = 4.21 min

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
		Präparation Instrument: Sepiatec: Prep SFC100; Säule: Chiralpak IE 5µm 250x30mm; Eluent A: CO₂, Eluent B: Ethanol; Isokratisch: 30%B; Fluß 100.0 ml/min Temperatur: 40°C; UV 254nm Enantiomer B R_t = 12.5 – 19 min ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.107 (5.26), 1.205 (0.80), 1.604 (8.65), 1.612 (8.40), 2.327 (0.94), 2.332 (0.80), 2.518 (2.62), 2.523 (1.96), 2.669 (0.80), 3.249 (0.65), 3.403 (0.87), 3.416 (1.36), 3.439 (0.91), 3.449 (1.05), 3.473 (1.10), 3.637 (0.84), 3.658 (0.94), 3.670 (0.66), 3.691 (0.68), 3.788 (16.00), 4.145 (0.72), 4.161 (0.77), 4.167 (0.70), 4.190 (0.66), 5.930 (7.76), 7.597 (5.10), 8.166 (1.83), 8.169 (1.89), 8.186 (2.25), 8.188 (2.18), 8.366 (0.91), 8.385 (1.99), 8.404 (1.19), 8.454 (2.18), 8.473 (1.31), 8.598 (6.53), 12.530 (2.83).
2-103 (1-103)	 (±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.423 (4.71), 1.441 (11.09), 1.459 (5.02), 1.596 (9.51), 1.603 (9.39), 2.322 (0.74), 2.327 (0.73), 2.354 (0.70), 2.373 (0.67), 2.518 (2.27), 2.523 (1.55), 2.586 (0.65), 3.225 (0.70), 3.243 (0.68), 3.249 (0.69), 3.375 (0.68), 3.382 (0.69), 3.394 (0.95), 3.406 (1.32), 3.428 (1.23), 3.438 (1.15), 3.462 (1.22), 3.627 (0.95), 3.648 (1.04), 3.660 (0.73), 3.681 (0.77), 3.755 (16.00), 4.126 (0.77), 4.142 (0.83), 4.148 (0.77), 4.164 (0.69), 4.195 (1.26), 4.213 (3.89), 4.231 (3.86), 4.250 (1.22), 5.983

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
		(6.43), 6.714 (4.43), 6.720 (4.41), 7.542 (5.37), 7.894 (3.90), 7.900 (3.83), 8.454 (6.58), 11.655 (3.16). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 446$; $R_t = 0.83$ min (Methode F)
2-104 (1-104)	 (±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.107 (15.43), 1.592 (7.80), 1.599 (7.72), 2.323 (0.93), 2.326 (0.91), 2.332 (0.87), 2.518 (3.50), 2.523 (2.28), 2.669 (0.82), 2.741 (16.00), 3.396 (0.78), 3.408 (1.08), 3.429 (1.00), 3.440 (1.00), 3.463 (0.97), 3.629 (0.76), 3.650 (0.83), 3.762 (13.92), 4.147 (0.67), 4.190 (1.26), 5.981 (5.63), 7.555 (4.45), 8.233 (8.01), 8.470 (5.58), 11.989 (2.53). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 449$; $R_t = 0.86$ min (Methode F)
2-105 (1-105)	 (±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.620 (9.03), 1.629 (8.91), 2.074 (12.92), 2.173 (3.35), 2.222 (7.03), 2.271 (2.91), 2.332 (1.46), 2.366 (0.71), 2.384 (0.69), 2.518 (5.37), 2.523 (3.77), 2.597 (0.67), 3.232 (0.73), 3.250 (0.73), 3.256 (0.71), 3.383 (0.71), 3.390 (0.71), 3.402 (0.98), 3.416 (1.39), 3.440 (0.98), 3.450 (1.19), 3.473 (1.25), 3.638 (0.94), 3.660 (1.06), 3.672 (0.77), 3.693 (0.79), 3.790 (16.00), 4.147 (0.81), 4.163 (0.85), 4.169 (0.79), 4.184 (0.71), 6.078 (6.57), 7.607 (5.33), 7.975 (1.98), 7.978 (2.02), 7.994 (2.27), 7.997 (2.16), 8.260 (1.31), 8.279 (3.14), 8.298 (2.35), 8.320 (2.46), 8.337 (1.06), 8.667 (6.72), 12.596 (3.14). UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 493$; $R_t = 1.05$ min (Methode F)

Beispiel (Intermediat)	Struktur/Name	Analytical data
2-106 (1-106)	 (±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.607 (10.49), 1.612 (10.32), 2.327 (1.02), 2.331 (0.92), 2.363 (0.70), 2.382 (0.67), 2.518 (2.75), 2.523 (1.94), 2.593 (0.66), 2.669 (0.75), 3.229 (0.71), 3.247 (0.69), 3.254 (0.71), 3.368 (0.65), 3.379 (0.70), 3.387 (0.71), 3.399 (0.99), 3.411 (1.39), 3.433 (1.20), 3.444 (1.18), 3.467 (1.25), 3.634 (0.95), 3.655 (1.06), 3.667 (0.75), 3.688 (0.77), 3.778 (16.00), 4.143 (0.79), 4.158 (0.84), 4.165 (0.79), 4.181 (0.71), 6.272 (6.30), 7.600 (5.50), 8.456 (6.53), 8.863 (3.79), 8.865 (3.83), 12.368 (2.97). UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 503; R_t = 1.03 min (Methode F)

Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Inhibition der IRAK4 Kinaseaktivität und Selektivität gegenüber TrkA

5 IRAK4-Kinaseassay

Die IRAK4-inhibitorische Aktivität der erfindungsgemäßen Substanzen wurde in dem nachfolgend beschriebenen IRAK4-TR-FRET-Assay gemessen (TR-FRET = Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer).

Rekombinantes Fusionsprotein aus N-terminalem GST (Glutathion-S-Transferase) und humanem IRAK4 (IRAK4 Accession Number NP_057207.2 (Uniport No Q9NWZ3)), exprimiert in Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Hi5, BTI-TN-5B1-4, Zelllinie gekauft von Invitrogen, Katalog-Nr. B855-02) und gereinigt via Affinitätschromatographie, wurde als Enzym verwendet. Als Substrat für die Kinasereaktion wurde das biotinylierte Peptid Biotin-Ahx-KKARFSRFAGSSPSQASFAEPG (C-Terminus in Amid-Form) verwendet, das z.B. bei der Firma Biosyntan GmbH (Berlin-Buch) gekauft werden kann.

Für den Assay wurden 11 verschiedene Konzentrationen im Bereich von 20 µM bis 0,073 nM aus einer 2 mM Lösung der Testsubstanz in DMSO hergestellt. 50 nl der jeweiligen Lösung wurden in eine schwarze low-volume 384well-Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) pipettiert, 2 µl einer Lösung von IRAK4 in Assaypuffer [50 mM HEPES pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 1.0

mM Dithiothreitol, 30 μ M aktiviertes Natriumorthovanadat, 0,1 % (w/v) bovines gamma-Globulin (BGG) 0,04% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] hinzugegeben und die Mischung für 15 min inkubiert, um eine Vorbindung der Substanzen an das Enzym vor der Kinasereaktion zu ermöglichen. Dann wurde die Kinasereaktion gestartet durch Zugabe von 3 μ l einer Lösung von Adenosine-tri-phosphat (ATP, 1,67 mM =Endkonzentration in 5 μ l Assayvolumen ist 1 mM) und Peptidsubstrat (0,83 μ M =Endkonzentration in 5 μ l Assayvolumen ist 0,5 μ M) in Assaypuffer und die resultierende Mischung für die Reaktionszeit von 45 min bei 22°C inkubiert. Die Konzentration des IRAK4 wurde an die jeweilige Aktivität des Enzyms angepasst und so eingestellt, dass der Assay im linearen Bereich arbeitete. Typische Konzentrationen lagen in der Größenordnung von etwa 0,2 nM. Die Reaktion wurde gestoppt durch Zugabe von 5 μ l einer Lösung von TR-FRET-Detektionsreagentien [0,1 μ M Streptavidin-XL665 (Cisbio Bioassays; Frankreich, Katalog-Nr. 610SAXLG) und 1,5 nM Anti-phospho-Serin Antikörper [Merck Millipore, „STK Antibody“, Katalog-Nr. 35-002] und 0,6 nM LANCE EU-W1024-markierter anti-Maus-IgG-Antikörper (Perkin-Elmer, Produkt-Nr. AD0077, alternativ kann ein Terbium-Kryptat-markierter anti-Maus-IgG-Antikörper von Cisbio Bioassays verwendet werden) in wässriger EDTA-Lösung (100 mM EDTA, 0,4 % [w/v] bovines Serumalbumin [BSA] in 25 mM HEPES pH 7,5].

Die resultierende Mischung wurde 1 h bei 22°C inkubiert, um die Bildung eines Komplexes aus dem biotinylierten phosphorylierten Substrat und den Detektionsreagentien zu ermöglichen. Anschließend wurde die Menge des phosphorylierten Substrates ausgewertet durch eine Messung des Resonanz-Energietransfers vom Europium-Chelat markierten anti-Maus-IgG-Antikörper zum Streptavidin-XL665. Hierzu wurden in einem TR-FRET-Meßgerät, z.B. einem Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) oder einem Viewlux (Perkin-Elmer), die Fluoreszenz-Emissionen bei 620 nm and 665 nm nach Anregung bei 350 nm gemessen. Das Verhältnis der Emissionen bei 665 nm und 622 nm wurde als Maß für die Menge des phosphorylierten Substrates genommen. Die Daten wurden normalisiert (Enzymreaktion ohne Testsubstanz = 0 % Inhibition, alle anderen Assaykomponenten aber kein Enzym = 100 % Inhibition). Üblicherweise wurden die Testsubstanzen auf derselben Mikrotiterplatten bei 11 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 20 μ M bis 0,073 nM getestet (20 μ M, 5,7 μ M, 1,6 μ M, 0,47 μ M, 0,13 μ M, 38 nM, 11 nM, 3,1 nM, 0,89 nM, 0,25 nM und 0,073 nM). Die Verdünnungsreihen wurden vor dem Assay hergestellt (2 mM bis 7,3 nM in 100 % DMSO) durch serielle Verdünnungen. Die IC₅₀-Werte wurden kalkuliert mit einem 4-Parameter-Fit.

Die Beispielverbindungen zeigen eine Inhibition der IRAK4 Kinaseaktivität (siehe Tabelle 1 und 1A).

Tabelle 1: IC₅₀-Werte der Beispielverbindungen im IRAK4 and TrkA Kinase Assay

Beispiel	IRAK4 IC ₅₀ [mol/l]	TrkA IC ₅₀ [mol/l]	Beispiel	IRAK4 IC ₅₀ [mol/l]	TrkA IC ₅₀ [mol/l]
2-1	5.22 E-9 5.92 E-9	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-28	1.07 E-5 8.05 E-6	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-2	5.40 E-9 4.92 E-9	2.00 E-5 1.87 E-5	2-29	5.05 E-8 9.17 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-3	5.66 E-9 7.01 E-9	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-30	7.27 E-8 8.43 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-4	5.85 E-9 8.94 E-9	1.21 E-5 1.18 E-5	2-31	1.11 E-7 1.54 E-7	1.95 E-5 > 2.00 E-5
2-5	1.14 E-8 9.10 E-9	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-32	3.03 E-7 3.20 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-6	3.57 E-8 2.75 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-33	3.66 E-7 3.18 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-7	3.29 E-8 3.13 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-34	8.45 E-7 9.87 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-8	3.45 E-8 3.40 E-8	1.36 E-5 > 2.00 E-5	2-35	2.41 E-8 2.28 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-9	3.66 E-8 3.47 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-36	9.80 E-9 1.06 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-10	9.14 E-8 7.69 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-37	5.15 E-8 4.26 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-11	9.51 E-8 9.83 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-38	7.17 E-8 6.70 E-8	1.13 E-5 1.54 E-5
2-12	5.20 E-7 4.74 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-39	2.00 E-7 1.84 E-7	
2-13	1.04 E-7 9.14 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-40	1.41 E-8 1.48 E-8	1.03 E-5 1.14 E-5
2-14	4.72 E-8 5.95 E-8	> 2.00 E-5	2-41	1.35 E-7 2.13 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-15	6.88 E-8 9.77 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-42	1.18 E-7 8.85 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-16	2.13 E-7 1.92 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-43	1.12 E-7 9.55 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-17	2.72 E-7 3.08 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-44	1.02 E-7 1.16 E-7	1.73 E-5 1.51 E-5
2-18	5.49 E-7 5.25 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-45	2.92 E-7 4.28 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-19	1.27 E-7 2.05 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-46	2.98 E-7 3.44 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-20	5.23 E-8 6.77 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-47	1.52 E-6 1.30 E-6	> 2.00 E-5
2-21	1.12 E-7 9.44 E-8	> 2.00 E-5	2-48	1.06 E-7 1.68 E-7	1.42 E-5 1.53 E-5
2-22	1.22 E-7 1.54 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-49	3.03 E-8 3.21 E-8	> 2.00 E-5 1.78 E-5
2-23	2.44 E-7 1.78 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-50	3.84 E-7 4.81 E-7	> 2.00 E-5
2-24	1.17 E-6 1.30 E-6	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-51	1.14 E-7 1.39 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-25	4.27 E-7 4.46 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-52	3.70 E-8 3.09 E-8	1.56 E-5 1.33 E-5
2-26	1.18 E-6 1.32 E-6		2-53	1.15 E-7 1.07 E-7	9.63 E-6 9.91 E-6
2-27	5.83 E-6 5.54 E-6	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-54	1.40 E-7 1.26 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5

Beispiel	IRAK4 IC ₅₀ [mol/l]	TrkA IC ₅₀ [mol/l]	Beispiel	IRAK4 IC ₅₀ [mol/l]	TrkA IC ₅₀ [mol/l]
2-55	6.60 E-8 7.67 E-8		2-68	6.94 E-8 7.58 E-8	2.08 E-6 2.63 E-6
2-56	1.41 E-7 1.34 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-69	7.36 E-7 5.15 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-57	1.19 E-7 1.42 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-70	9.43 E-8 1.08 E-7	9.73 E-6 8.90 E-6
2-58	1.30 E-6 1.36 E-6	> 2.00 E-5 1.77 E-5	2-71	1.26 E-6 1.14 E-6	6.47 E-6 6.97 E-6
2-59	1.46 E-6 1.36 E-6	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-72	2.55 E-6 2.27 E-6	5.79 E-6 9.35 E-6
2-60	9.73 E-8 1.20 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-73	1.81 E-7 1.86 E-7	3.11 E-6 4.04 E-6
2-61	1.00 E-7 1.08 E-7	1.62 E-5 1.66 E-5	2-74	3.76 E-7 3.57 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-62	1.28 E-7 1.41 E-7	1.51 E-5 1.75 E-5	2-75	6.72 E-9 7.16 E-9	> 2.00 E-5
2-63	1.12 E-6 1.14 E-6	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-75-1	8.43 E-9 6.98 E-9	1.68 E-5 > 2.00 E-5
2-64	1.24 E-6 1.27 E-6	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-75-2	6.64 E-9 5.12 E-9	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-65	4.99 E-8 4.74 E-8	1.69 E-5 1.13 E-5	2-76	3.03 E-8 3.01 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-66	4.96 E-7 4.47 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-77	1.18 E-8 1.05 E-8	1.36 E-5 1.41 E-5
2-67	1.85 E-7 1.74 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-78	8.64 E-8 9.30 E-8	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5

Tabelle 1A: IC₅₀-Werte der Beispielverbindungen im IRAK4 und TrkA Kinase Assay

Beispiel	IRAK4 IC ₅₀ [mol/l]	TrkA IC ₅₀ [mol/l]	Beispiel	IRAK4 IC ₅₀ [mol/l]	TrkA IC ₅₀ [mol/l]
2-77-1	2.16 E-8 1.83 E-8	3.25 E-6 2.69 E-6	2-92	4.65 E-7 4.02 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-77-2	1.02 E-8 1.22 E-8	3.79 E-6 3.64 E-6	2-93	1.94 E-7 1.77 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-79	3.05 E-8 3.75 E-8	9.86 E-6 1.01 E-5	2-94	2.73 E-6 2.32 E-6	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-80	2.71 E-7 2.71 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-95	1.18 E-6 1.74 E-6	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-81	4.24 E-7 3.46 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-96	2.62 E-7 3.18 E-7	8.39 E-6 1.04 E-5
2-82	7.50 E-8 6.02 E-8	3.05 E-6 4.37 E-6	2-97	6.28 E-7 8.58 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-83	1.77 E-7 1.03 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-98	3.89 E-7 3.47 E-7	1.77 E-5 1.99 E-5
2-84	2.09 E-7 1.88 E-7	7.45 E-6 9.20 E-6	2-99	3.98 E-6 4.38 E-6	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-85	1.64 E-6 1.67 E-6	1.79 E-5 1.72 E-5	2-100	4.53 E-7 4.57 E-7	7.24 E-6 7.96 E-6
2-86	4.06 E-7 3.55 E-7	3.08 E-6 2.23 E-6	2-101	7.32 E-7 8.10 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
2-87	7.22 E-7 7.96 E-7	> 2.00 E-5 1.78 E-5	2-102-1	9.03 E-8 6.21 E-8	1.62 E-5 1.64 E-5
2-88	1.36 E-7 1.45 E-7	8.83 E-6 1.15 E-5	2-102-2	1.78 E-7 1.62 E-7	1.16 E-5 8.42 E-6

Beispiel	IRAK4 IC ₅₀ [mol/l]	TrkA IC ₅₀ [mol/l]	Beispiel	IRAK4 IC ₅₀ [mol/l]	TrkA IC ₅₀ [mol/l]
2-89	1.52 E-6 1.72 E-6	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5	2-103	1.28 E-6 1.44 E-6	6.25 E-6 6.13 E-6
2-90	1.40 E-6 1.52 E-6	1.37 E-5 1.69 E-5	2-104	2.09 E-6 1.98 E-6	1.82 E-5
2-91	1.85 E-7 1.83 E-7	1.81 E-6 1.23 E-6	2-105	2.91 E-7 3.39 E-7	5.71 E-6
			2-106	8.24 E-7 7.06 E-7	> 2.00 E-5

Bindungskinetik der Beispielverbindungen an IRAK4

Dieses Experiment stellt direkt die Interaktion zwischen den Testsubstanzen und dem IRAK4 Protein dar. Bindungskinetikmessungen können Testsubstanzen mit langen Dissoziationsraten ermitteln, welche zu einer längeren Target-Bindung und damit Aktivität am Target in den Zellen führen kann.

Für die Surface Plasmon Resonance (SPR) Messungen wurde ein rekombinantes, biotinyliertes Voll­längen- Protein IRAK4 (Aminosäure 1-460 von IRAK4 Accession Number NP_057207.2 (Uniport No Q9NWZ3)) verwendet, welches von von Carna Biosciences, Japan (Produkt Nummer: 09-445-20N) gekauft wurde. Das biotinylierte IRAK4 Protein wurde mit Hilfe der Streptavidin-Biotin Interaktion auf einem SA-Biacore Chip (GE Healthcare, Produkt Nummer 29104992) immobilisiert. Dafür wurde das biotinylierte IRAK4 Protein in 1x HBS-EP+ (hergestellt aus 10x HBS-EP+ Puffer (GE Healthcare, Produkt Nummer BR100669)) auf 5µg/ml verdünnt und anschließend auf der Streptavidin Oberfläche des SA-Biacore Chips im gleichen Puffer eingefangen. Dabei ergab sich ein Signal von ungefähr 1000 response units. Die Referenzzelle bestand aus nicht abgesättigtem Streptavidin. Die Testsubstanzen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO, Sigma-Aldrich, Deutschland) auf 10 mM verdünnt und anschließend in Laufpuffer weiterverdünnt (1x HBS-EP+ pH 7.4 [hergestellt aus HBS-EP+ Puffer 10x (GE Healthcare): 0.1 M HEPES, 1.5 M NaCl, 30 mM EDTA und 0.5% v/v Detergenz P20], 1% v/v DMSO). Für die kinetischen Messungen wurden serielle Verdünnungen (0.235 nM bis 0.15µM) der Testsubstanzen hergestellt, die dann über die Oberfläche injiziert wurden. Die Bindungskinetik wurde bei 25°C und einer Flußrate von 100µl/min in Laufpuffer gemessen. Die Testsubstanzen werden dafür für 80s injiziert und dann für 1000s die Dissoziation aufgenommen. Die erhaltenen Sensogramme werden gegen einen Leerwert und die Referenzoberfläche doppelt referenziert und mit der Biacore T200 Evaluation Software mit der in der Software hinterlegten Formel nach einem 1:1 Bindungsmodell gefittet.

Die Target residence time ist der reziproke Wert des koff Wertes, target residence time = 1/koff.

Die Beispielverbindungen zeigen eine lange Verweildauer an IRAK4 (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Bindungskinetik der Beispielverbindungen

Beispiel	IRAK4_BIACORE Kd [mol/l] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	IRAK4_BIACORE koff [1/s] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	Target residence time [s]
2-1	3.97 E-9 $\pm$ 6.45 E-10	3.09 E-3 $\pm$ 7.25 E-4	324
2-36	3.86 E-9 $\pm$ 2.36 E-10	4.74 E-3 $\pm$ 7.39 E-4	211
2-55	2.76 E-8 $\pm$ 3.93 E-9	0.03 $\pm$ 6.81 E-3	34
2-56	2.81 E-8 $\pm$ 1.55 E-9	0.03 $\pm$ 4.97 E-3	34
2-57	4.26 E-8 $\pm$ 5.09 E-9	0.07 $\pm$ 0.04	14

TrkA-Kinaseassay

Trk (tropomyosin-related kinase)-A wird durch die Bindung von NGF (Nerve growth factor) aktiviert.

- 5 Es ist beispielsweise in der malignen Transformation, der Chemotaxis und Metastasis von Tumoren involviert. Insbesondere ist TrkA mit nociceptiven and neuropathischen Schmerz bei Erwachsenen inklusive chronischem Schmerz und Krebschmerzen assoziiert (Hirose, Kuroda, et al., Pain Practice, 2016).

Es ist jedoch zu beachten, dass TrkA wichtig für die Entwicklung von sympathischen Nerven ist.

- 10 Patienten mit einer Loss-of-Function Mutation in TrkA entwickeln hereditären sensorischen und autonomen Neuropathie Typ IV (CIPA, congenital insensitivity to pain and anhidrosis), welcher mit einer erheblichen Störung des Schmerz- und Temperatursinns einhergeht (Indo, Clinical Genetics, 2012). Des Weiteren scheint TrkA eine Rolle bei der Reifung von cholinergen Neuronen, bei der Entwicklung des Thymus, der frühen Ovarialentwicklung und bei der Entwicklung von bestimmten
- 15 Immunzellen zu spielen (Tessarollo, L., Cytokine & Growth Factor Reviews, 1998; García-Suárez, Germanà, et al., Journal of Neuroimmunology, 2000; Coppola, Barrick, et al., Development, 2004; Dissen, Garcia-Rudaz, et al., Seminars in reproductive medicine, 2009). Aufgrund der genannten potentiellen Funktionen wurde die Selektivität bezüglich TrkA bestimmt.

Die TrkA-inhibitorische Aktivität der Substanzen dieser Erfindung wurde in dem nachfolgend

- 20 beschriebenen TrkA-HTRF-Assay (HTRF = *Homogeneous Time Resolved Fluorescence*) gemessen.

Als Kinase wurde ein rekombinantes Fusionsprotein aus N-terminalem His6-getaggtten GST und einem C-terminalen Fragment des humanen TrkA (Aminosäuren 443-796 von TrkA Accession-Number NP_002520.2), exprimiert in Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9) und gereinigt durch Affinitätschromatographie, verwendet, das von der ProQinase GmbH, Freiburg (Product No.: 0311-0000-2) gekauft wurde. Als Substrat für die Kinasereaktion wurde biotinyliertes poly-Glu,Tyr (4:1)-Kopolymer von CisBio Bioassays (# 61GT0BLA) verwendet.

- Für den Assay wurden 50 nl einer 100fach konzentrierten Lösung der Testsubstanz in DMSO in eine schwarze low-volume 384well-Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) pipettiert, 2 μ l einer Lösung von TrkA in Assaypuffer [8 mM MOPS/HCl pH 7,0, 10 mM MgCl₂, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,2 mM EDTA, 0,01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] hinzugegeben und die Mischung für 15 min inkubiert, um eine Vorbindung der Substanzen an das Enzym vor der Kinasereaktion zu ermöglichen. Dann wurde die Kinasereaktion gestartet durch Zugabe von 3 μ l einer
- 30

Lösung von Adenosine-tri-phosphat (ATP, 16,7 μ M => Endkonzentration in 5 μ l Assayvolumen ist 10 μ M) und Substrat (2,27 μ g/ml μ M => Endkonzentration in 5 μ l Assayvolumen ist 1,36 μ g/ml) in Assaypuffer und die resultierende Mischung für die Reaktionszeit von 60 min bei 22°C inkubiert. Die Konzentration des TrkA wurde an die jeweilige Aktivität des Enzyms angepasst und so eingestellt, dass der Assay im linearen Bereich arbeitete (typische TrkA-Endkonzentrationen im 5- μ l-Assayvolumen lagen in der Größenordnung von etwa 20 pg/ μ l). Die Reaktion wurde gestoppt durch Zugabe von 5 μ l einer Lösung von HTRF-Detektionsreagentien (30 nM Streptavidin-XL665 (Cisbio Bioassays, Frankreich) und 1,4 nM PT66-Eu-Chelat, ein Europiumchelate-markierter anti-Phospho-Tyrosin Antikörper von Perkin Elmer (statt des PT66-Eu-Chelat kann auch PT66-Tb-Kryptat von Cisbio Bioassays verwendet werden) in wässriger EDTA-Lösung (100 mM EDTA, 0,2 % (w/v) Bovines Serumalbumin (BSA) in 50 mM HEPES/HCl pH 7.0). Die resultierende Mischung wurde 1 h bei 22°C inkubiert, um die Bildung eines Komplexes aus dem biotinylierten phosphorylierten Substrat und den Detektionsreagentien zu ermöglichen. Anschließend wurde die Menge des phosphorylierten Substrates ausgewertet durch eine Messung des Resonanz-Energietransfers vom PT66-Eu-Chelat zum Streptavidin-XL665. Hierzu wurden in einem HTRF-Meßgerät, z.B. einem Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Deutschland) oder einem Viewlux (Perkin-Elmer), die Fluoreszenz-Emissionen bei 620 nm und 665 nm nach Anregung bei 350 nm gemessen. Das Verhältnis der Emissionen bei 665 nm und at 622 nm wurde als Maß für die Menge des phosphorylierten Substrates genommen. Die Daten wurden normalisiert (Enzymreaktion ohne Inhibitor = 0 % Inhibition, alle anderen Assaykomponenten aber kein Enzym = 100 % Inhibition). Üblicherweise wurden die Testsubstanzen auf derselben Mikrotiterplatten bei 11 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 20 μ M bis 0,072 nM (20 μ M, 5,7 μ M, 1,6 μ M, 0,47 μ M, 0,13 μ M, 38 nM, 11 nM, 3,1 nM, 0,89 nM, 0,25 nM and 0,072 nM) getestet, die Verdünnungsreihen wurden vor dem Assay hergestellt auf der Ebene der 100fach konzentrierten Lösung [d.h. 2 mM bis 7,2 nM in 100 % DMSO] durch serielle Verdünnungen, die exakten Konzentrationen können verschieden sein in Abhängigkeit von den jeweils verwendeten Pipettoren in Doppelwerten für jede Konzentration getestet und IC₅₀-Werte wurden kalkuliert mit einem 4-Parameter-Fit.

Die Beispielverbindungen zeigen eine hohe Selektivität gegenüber TrkA (siehe Tabelle 1).

TNF- α Ausschüttung in THP-1 Zellen

Mithilfe dieses Tests können Substanzen auf ihre Fähigkeit hin getestet werden, TNF- α (Tumornekrosefaktor-alpha) Ausschüttung in THP-1 Zellen (humane monozytische akute Leukämie-Zelllinie) zu inhibieren. TNF- α ist ein Zytokin, welches in inflammatorischen Prozessen beteiligt ist. Die TNF- α Ausschüttung wird in diesem Test ausgelöst durch Inkubation mit bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS).

THP-1 Zellen werden in kontinuierlicher Suspensions-Zellkultur [RPMI 1460 Medium ohne L-Glutamax (GE Healthcare, Kat.-Nr. E15-039) supplementiert mit foetalem Kälberserum (FCS) 10% (Invitrogen, Kat.-Nr. 10082-147), 1% L-Glutamine (Sigma, Kat.-Nr. G7513), 1% Penicillin/Streptomycin (PAA, Kat.-Nr. P11-010) und 50 µM 2-Mercaptoethanol (Gibco, Kat.-Nr. 31350-010)] gehalten und sollten eine Zellkonzentration von 1×10^6 Zellen/ml nicht überschreiten. Der Assay erfolgte im Zellkulturmedium (RPMI 1460 Medium supplementiert mit L-Glutamine, Penicillin, Streptomycin und 2-Mercaptoethanol).

Die THP-1 Zellen wurden in 96-well Platten mit einer Zelldichte von 2.5×10^5 Zellen/well ausgesät. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in einem konstanten Volumen von 100% DMSO seriell verdünnt und in dem Assay mit 8 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 10 µM bis 3 nM so eingesetzt, so dass die finale DMSO Konzentration 0.4% DMSO betrug. Die Zellen wurden damit für 30 min vor der eigentlichen Stimulation vorinkubiert. Zur Induktion der Zytokinsekretion erfolgte eine Stimulation mit 1 µg/ml LPS (Sigma, Escherichia coli 0127:B8, Kat.-Nr. L4516) für 6 Stunden. Als Neutralkontrolle wurden Zellen mit 1 µg/ml LPS und 0.04 % DMSO und als Inhibitorkontrolle nur mit 0.04 % DMSO behandelt. Die Bestimmung der Zellviabilität erfolgte unter Verwendung des CellTiter-Glo Luminescent Assay (Promega, Kat.-Nr. G7571 (G755/G756A)) nach Anweisung des Herstellers. Die Bestimmung der Menge an sekretiertem TNF-α im Zellkulturüberstand erfolgte mittels Human ProInflammatory 9-Plex Tissue Culture Kit (MSD, Kat.-Nr. K15007B) nach Anweisung des Herstellers.

Die Wirkung der Substanzen wird als Verhältnis zwischen Neutral- und Inhibitorkontrolle in Prozent ausgedrückt. Die IC₅₀-Werte wurden mit einem 4-Parameter-Fit kalkuliert.

Die Beispielverbindungen zeigen eine Inhibition der TNF-α Ausschüttung in THP-1 Zellen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: IC₅₀-Werte der Beispielverbindungen bezüglich der TNF-α Ausschüttung in THP-1 Zellen

Beispiel	IC ₅₀ [nM]
2-1	1.00 E-7
2-2	7.82 E-8
2-3	1.34 E-7
2-4	8.44 E-8
2-5	8.57 E-8
2-15	2.78 E-7
2-35	1.07 E-7
2-36	1.27 E-7
2-53	1.79 E-7

***In vivo* IL-1 β -vermitteltes Inflammationsmodell**

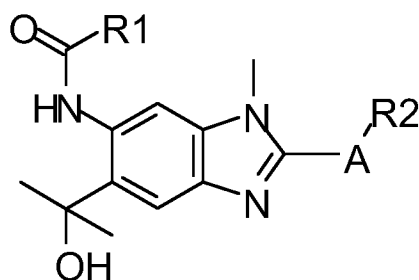
Zur Erfassung der potentiellen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in IL-1 β -vermittelten Erkrankungen, werden weiblichen Balb/c Mäusen (ca. 8 Wochen, Charles River Laboratories, Deutschland) IL-1 β i.p. appliziert und die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die IL-1 β -vermittelte Zytokinsekretion untersucht. Die Gruppengröße beträgt jeweils 5 Tiere. Die Kontrollgruppe wird mit den Vehikeln, welche zur Lösung der Substanz und des IL-1 β eingesetzt werden, behandelt. Den Substanz-behandlungsgruppen und der Positivkontrollgruppe wird jeweils 90 μ g IL-1 β /kg Körpergewicht (R&D, Kat.-Nr. 401-ML/CF) i.p. verabreicht. Die Substanz bzw. dessen Vehikel in der Positivkontrollgruppe wird 6 Stunden vor der IL-1 β Verabreichung appliziert. Die Bestimmung von TNF- α im Plasma nach finaler Blutentnahme erfolgt 2 Stunden nach Verabreichung des IL-1 β mittels des Mouse ProInflammatory 7-Plex Tissue Culture Kit (MSD, Kat.-Nr. K15012B) nach Anweisung des Herstellers.

***In vivo* Adjuvanz-induziertes Arthritismodell**

Zur Ermittlung der anti-inflammatorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird diese in einem Arthritismodell hinsichtlich ihrer *in vivo* Wirksamkeit untersucht. Hierzu werden männlichen Lewis-Ratten (ca. 100-125g, Charles River Laboratories, Deutschland) je 100 μ l einer Complete-Freund'schen Adjuvanz (CFA)-Lösung (*M. tuberculosis* H37Ra [Difo Lab, Kat.-Nr. -231141] gelöst in Incomplete Freund'schen Adjuvanz [Difco Lab, Kat.-Nr. -263910]) subkutan in die Schwanzwurzel an Tag 0 appliziert. Die Gruppengröße beträgt jeweils n= 8 Ratten. Es wird sowohl eine gesunde Kontrollgruppe als auch eine Erkrankungs-Kontrollgruppe im Experiment mitgeführt. Beide Kontrollgruppen werden jeweils nur mit dem Vehikel der Prüfsubstanz p.o. behandelt. Die Behandlung mit unterschiedlichen Dosierungen der Prüfsubstanz wird präventiv, d.h. ab Tag 0, per oraler Gabe durchgeführt. An Tag 0 wird zudem die Ausgangssituation der Tiere bezüglich des Disease Activity Scores (Bewertung des Schweregrads der Arthritis anhand eines Punktesystems) bestimmt. In diesem Punktesystem (Score) werden je nach Ausmaß der Gelenkentzündung Punkte von 0 bis 4 für das Vorhandensein eines Erythems inklusive einer Gelenkschwellung (0= keine; 1=leicht; 2= moderat; 3=deutlich; 4=massiv) für beide Hinterpfoten vergeben und addiert. Zur Ermittlung der anti-entzündlichen Wirksamkeit der Verbindungen wird ab Tag 8, an dem die Tiere erstmals Zeichen einer Arthritis zeigen, und weiterfolgend 3 Mal in der Woche der Erkrankungsstatus der Tiere mittels Disease Activity Score bis zum Ende (Tag 20) bewertet. Die statistische Analyse erfolgt unter Verwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA; Analysis of Variance) und dem Vergleich zur Kontrollgruppe mittels multipler Vergleichsanalyse (Dunnett-Test).

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



Formel (I)

5

worin

R^1 für ein 5, 6- gliedriges Heteroaryl, das ein oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, S und N enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom verknüpft ist, steht,

10 wobei ein 5-gliedriges Heteroaryl einfach mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, substituiert sein kann

und wobei im Fall, dass das 5-gliedriges Heteroaryl die Bedeutung Pyrazolyl hat, Pyrazolyl einfach mit C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, am N substituiert sein kann,

15 und wobei ein 6-gliedriges Heteroaryl einfach oder zweifach gleich oder verschieden mit Halogen, C_1 - C_3 -Alkoxy, NH_2 , C_1 - C_3 -Alkyl, welches mit Halogen substituiert sein kann, substituiert sein kann

A für eine Bindung oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

20 R^2 im Fall das A C_1 - C_6 -Alkyl ist, für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkoxy, $S(=O)_2$ - C_1 - C_3 -Alkyl, $NH(C_1$ - C_3 -Alkyl), $N(C_1$ - C_3 -Alkyl) $_2$ oder ein 4,5 oder 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome oder Heteroatomgruppen ausgewählt aus O, S, $S(=O)_2$, N, NH, $N(C_1$ - C_3 -Alkyl) enthält und entweder über ein Ring-Kohlenstoffatom oder Ring-Stickstoffatom verknüpft ist, steht,

oder

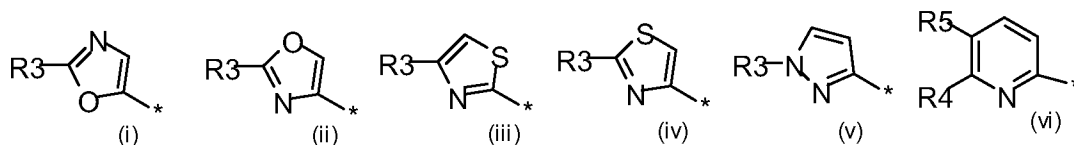
25 R^2 im Fall das A eine Bindung ist, für C_1 - C_6 -Alkyl steht, welches einfach mit -OH substituiert sein kann, oder

für ein 5 oder 6 gliedriges Heterocycloalkyl steht, das als Heteroatom oder Heteroatomgruppe ausgewählt aus der Gruppe $N(C_1$ - C_3 -Alkyl), O, $S(=O)_2$ enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom des Heterocycloalkyls verknüpft ist,

30 und ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin

R^1 für eine Gruppe steht ausgewählt aus



5

steht, wobei

R^3 für Cyclopropyl oder C_1 - C_3 -Alkyl steht, wobei C_1 - C_3 -Alkyl ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann,

R^4 für H, Methoxy, NH_2 , C_1 - C_3 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann, steht

10

R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht und

* die Verknüpfungsstelle im Molekül bezeichnet,

A für eine Bindung oder C_1 - C_3 -Alkyl steht,

R^2 im Fall das A C_1 - C_3 -Alkyl ist, für Wasserstoff, Methoxy, $S(=O)$ -CH, $-N(CH_3)_2$, oder ein 4, 5 oder 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome oder Heteroatomgruppen ausgewählt aus O, $S(=O)_2$, N, $NH-CH_3$ enthält und entweder über ein Ring-Kohlenstoffatom oder Ring-Stickstoffatom verknüpft ist, steht,

15

oder

R^2 im Fall das A eine Bindung ist,

20

für 3-Hydroxy-3-methylbutyl steht

oder

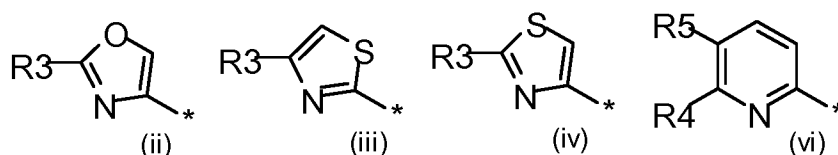
für ein 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das als Heteroatomgruppe $S(=O)_2$ enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom verknüpft ist, steht,

sowie ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

25

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 2, worin

R^1 für eine Gruppe steht ausgewählt aus



30

steht, wobei

R^3 für Cyclopropyl oder C_1 - C_3 -Alkyl steht, wobei C_1 - C_3 -Alkyl ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann,

R⁴ für H, C₁-C₃-Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluoratomen substituiert sein kann,

R⁵ für Wasserstoff steht und

* die Verknüpfungsstelle im Molekül bezeichnet,

A für eine Bindung oder C₁-C₃-Alkyl steht,

5 R² im Fall das A C₁-C₃-Alkyl ist, für Wasserstoff, oder ein 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome oder Heteroatomgruppen ausgewählt aus O, N, NH-CH₃ enthält und entweder über ein Ring-Kohlenstoffatom oder Ring-Stickstoffatom verknüpft ist, steht,

oder

10 R² im Fall das A eine Bindung ist, für 3-Hydroxy-3-methylbutyl oder für ein 6 gliedriges Heterocycloalkyl, das als Heteroatomgruppe S(=O)₂ enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom verknüpft ist, steht, sowie ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

15

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 3, worin

R¹ für 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl, 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl, 2-Cyclopropyl-1,3-oxazol-4-yl, 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-yl, 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-yl steht;

A für eine Bindung oder C₁-C₃-Alkyl steht,

20 R² im Fall das A C₁-C₃-Alkyl ist, für Morpholin-4-yl oder 4-Methylpiperazin-1-yl steht oder

R² im Fall das A eine Bindung ist, für 3-Hydroxy-3-methylbutyl oder für 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl steht

25 sowie ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 4, worin

30 R¹ für 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-yl, 2-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-yl, 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-yl steht;

A für eine Bindung steht,

R² für 3-Hydroxy-3-methylbutyl oder für 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl steht sowie ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

35

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 2, nämlich

- 2-1 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-2 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-3 6-(Difluormethyl)-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-4 2-Cyclopropyl-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid
- 2-5 6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-6 5-Fluor-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid
- 2-7 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-8 6-Ethyl-N-[2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-9 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid
- 2-10 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methoxypyridin-2-carboxamid
- 2-11 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-12 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-oxazol-5-carboxamid
- 2-13 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-14 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-15 2-Cyclopropyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1,3-oxazol-4-carboxamid
- 2-16 5-Fluor-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-methylpyridin-2-carboxamid
- 2-17 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-18 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-19 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-20 6-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-21 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid

- 2-22 2-Cyclopropyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid
- 2-23 1-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid
- 2-24 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-25 5-Fluor-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid
- 2-26 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methoxypyridin-2-carboxamid
- 2-27 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-oxazol-5-carboxamid
- 2-28 6-Ethyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-29 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-30 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-31 2-Cyclopropyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid
- 2-32 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-33 5-Fluor-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid
- 2-34 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxypropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-35 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-36 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-37 5-Fluor-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-methylpyridin-2-carboxamid
- 2-38 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-39 6-Amino-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
- 2-40 2-Cyclopropyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1,3-oxazol-4-carboxamid
- 2-41 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-42 1-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid
- 2-43 6-(Difluormethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-44 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-

- benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-45 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-46 5-Fluor-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-6-methylpyridin-2-carboxamid
- 2-47 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-48 2-Cyclopropyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamid
- 2-49 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-50 6-Amino-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
- 2-51 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-52 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-53 2-Cyclopropyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1,3-oxazol-4-carboxamid
- 2-54 5-Fluor-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-methylpyridin-2-carboxamid
- 2-55 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-56 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-57 6-(1,1-Difluorethyl)-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
- 2-58 1-Ethyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1H-pyrazol-3-carboxamid
- 2-59 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-60 N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-61 N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-62 6-(1,1-Difluorethyl)-N-{2-[3-(dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
- 2-63 N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid
- 2-64 N-{2-[3-(Dimethylamino)propyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-65 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-66 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid

- 2-67 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-68 (±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-{2-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
- 2-69 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-70 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-71 1-Ethyl-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1H-pyrazol-3-carboxamid
- 2-72 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-73 6-(1,1-Difluorethyl)-N-{5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
- 2-74 N-{5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-75 (±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-75-1 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 2-75-2 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 2-76 (±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-77 (±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-77-1 6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 2-77-2 6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 2-78 (±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-79 (±)N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-80 (±)1-Ethyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid
- 2-81 (±)N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-82 (±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-83 (±)N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid

- 2-84 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-85 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid
- 2-86 (±)6-(1,1-Difluorethyl)-N-{2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}pyridin-2-carboxamid
- 2-87 (±)N-{2-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl}-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-88 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-89 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid
- 2-90 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-91 6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-92 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-93 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-94 1-Ethyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid
- 2-95 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-96 6-(1,1-Difluorethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-97 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-98 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-99 1-Ethyl-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxamid
- 2-100 6-(1,1-Difluorethyl)-N-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-101 N-[5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-2-[(methylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 2-102-1 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 2-102-2 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 2-103 (±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamid
- 2-104 (±)N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-methyl-1,3-thiazol-4-carboxamid

- 2-105 $(\pm)$ 6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-106 $(\pm)$ N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 6, nämlich

- 2-1 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-2 N-[2-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-4-carboxamid
- 2-75 $(\pm)$ N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 2-75-1 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 2-75-2 N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 2-77 $(\pm)$ 6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid

8. Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
9. Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Tumorerkrankungen, dermatologischen Erkrankungen, gynäkologischen Erkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, pulmonalen Erkrankungen, ophthalmologischen Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Schmerz.
10. Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Lymphomen, Makuladegeneration, Psoriasis, Lupus erythematodes, Multipler Sklerosis, COPD, Gicht, NASH, Leberfibrose, Insulinresistenz, des metabolischen Syndroms, von Spondyloarthritis und rheumatoider Arthritis, chronische Nierenkrankheit, Nephropathien, Endometriose sowie Endometriose-assoziierten Schmerzen und anderen Endometriose-assoziierten Symptomen wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie.

11. Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz inklusive akutem, chronischem, entzündlichem und neuropathischem Schmerz, vorzugsweise von Hyperalgesie, Allodynie, Schmerz bei Arthritis (wie Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritis), prämenstruellem Schmerz, Endometriose-assoziiertem Schmerz, postoperativem Schmerz, Schmerz bei interstitieller Zystitis, CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom), Trigeminusneuralgie, Schmerz bei Prostatitis, Schmerzen verursacht durch Rückenmarksverletzungen, entzündungsinduziertem Schmerz, Kreuzschmerzen, Krebsschmerzen, Chemotherapie-assoziiertem Schmerz, HIV behandlungsinduzierter Neuropathie, Verbrennungs-induziertem Schmerz und chronischem Schmerz.
12. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels.
13. Verwendung gemäß Anspruch 12, wobei das Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Tumorerkrankungen, dermatologischen Erkrankungen, gynäkologischen Erkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, pulmonalen Erkrankungen, ophthalmologischen Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Schmerz verwendet wird.
14. Verwendung gemäß der Ansprüche 12 oder 13 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Lymphomen, Makuladegeneration, Psoriasis, Lupus erythematodes, Multipler Sklerosis, COPD, Gicht, NASH, Leberfibrose, Insulinresistenz, metabolisches Syndrom, Spondyloarthritis und rheumatoider Arthritis, chronische Nierenkrankheit, Nephropathien, Endometriose sowie Endometriose-assoziierten Schmerzen und anderen Endometriose-assoziierten Symptomen wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie.
15. Verwendung gemäß der Ansprüche 12 oder 13 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz inklusive akutem, chronischem, entzündlichem und neuropathischem Schmerz, vorzugsweise von Hyperalgesie, Allodynie, Schmerz bei Arthritis (wie Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritis), prämenstruellem Schmerz, Endometriose-assoziiertem Schmerz, postoperativem Schmerz, Schmerz bei interstitieller Zystitis, CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom), Trigeminusneuralgie, Schmerz bei Prostatitis,

Schmerzen verursacht durch Rückenmarksverletzungen, entzündungsinduziertem Schmerz, Kreuzschmerzen, Krebsschmerzen, Chemotherapie-assoziiertem Schmerz, HIV behandlungsinduzierter Neuropathie, Verbrennungs-induziertem Schmerz und chronischem Schmerz.

- 5 16. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/062367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/12 C07D401/14 C07D413/14 C07D401/12 C07D403/14 C07D413/12 C07D417/12 C07D417/14 A61K31/4439 A61P29/00 A61P37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/091426 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 25 June 2015 (2015-06-25) cited in the application pages 58, 62; claims; example 309 pages 284, 296 -----	1-16
A	EP 1 553 089 A1 (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 13 July 2005 (2005-07-13) Verbindung 78, S. 19; paragraph [0001]; claims; example 78 -----	1-16
A	DE 34 86 121 T2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 15 July 1993 (1993-07-15) Verbindung 242; pages 1, 70; claims pages 121-122 -----	1-16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 July 2017		Date of mailing of the international search report 17/07/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seelmann, Marielle

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/062367

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015091426	A1	25-06-2015	
		AU 2014364744 A1	30-06-2016
		CA 2934137 A1	25-06-2015
		CN 106170486 A	30-11-2016
		CU 20160087 A7	03-03-2017
		DO P2016000150 A	15-07-2016
		EA 201600478 A1	30-11-2016
		EP 3083586 A1	26-10-2016
		JP 2017500326 A	05-01-2017
		KR 20160094381 A	09-08-2016
		PE 09002016 A1	24-09-2016
		PH 12016501188 A1	25-07-2016
		SG 11201604685R A	28-07-2016
		TW 201607940 A	01-03-2016
		US 2016311833 A1	27-10-2016
		UY 35907 A	31-07-2015
		WO 2015091426 A1	25-06-2015
EP 1553089	A1	13-07-2005	
		AT 444289 T	15-10-2009
		AU 2003252715 A1	16-02-2004
		CA 2494102 A1	05-02-2004
		EP 1553089 A1	13-07-2005
		JP 4595542 B2	08-12-2010
		JP WO2004011440 A1	24-11-2005
		US 2005222161 A1	06-10-2005
		WO 2004011440 A1	05-02-2004
DE 3486121	T2	15-07-1993	
		AU 573673 B2	16-06-1988
		BG 40965 A3	14-03-1987
		CA 1259609 A	19-09-1989
		DE 3486121 D1	06-05-1993
		DE 3486121 T2	15-07-1993
		DK 8985 A	10-07-1985
		EP 0151826 A1	21-08-1985
		ES 8706668 A1	16-09-1987
		FI 83867 B	31-05-1991
		GR 850060 B	05-04-1985
		HU 200338 B	28-05-1990
		IE 59707 B1	23-03-1994
		IL 74018 A	31-08-1988
		JP H0768240 B2	26-07-1995
		JP S60185777 A	21-09-1985
		MA 20323 A1	01-10-1985
		NO 850085 A	10-07-1985
		NZ 210776 A	30-03-1988
		PH 23995 A	09-02-1990
		PT 79809 A	01-02-1985
		RO 90622 A	10-12-1986
		ZW 485 A1	30-07-1986

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	C07D403/12 C07D413/12 A61P37/00	C07D401/14 C07D417/12
	C07D413/14 C07D417/14	C07D401/12 A61K31/4439
	C07D403/14 A61P29/00	
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
C07D A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2015/091426 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 25. Juni 2015 (2015-06-25) in der Anmeldung erwähnt Seiten 58, 62; Ansprüche; Beispiel 309 Seiten 284, 296 -----	1-16
A	EP 1 553 089 A1 (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 13. Juli 2005 (2005-07-13) Verbindung 78, S. 19; Absatz [0001]; Ansprüche; Beispiel 78 -----	1-16
A	DE 34 86 121 T2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 15. Juli 1993 (1993-07-15) Verbindung 242; Seiten 1, 70; Ansprüche Seiten 121-122 -----	1-16
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. Juli 2017		17/07/2017
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Seelmann, Marielle

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/062367

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2015091426	A1	25-06-2015	AU	2014364744 A1	30-06-2016
			CA	2934137 A1	25-06-2015
			CN	106170486 A	30-11-2016
			CU	20160087 A7	03-03-2017
			DO	P2016000150 A	15-07-2016
			EA	201600478 A1	30-11-2016
			EP	3083586 A1	26-10-2016
			JP	2017500326 A	05-01-2017
			KR	20160094381 A	09-08-2016
			PE	09002016 A1	24-09-2016
			PH	12016501188 A1	25-07-2016
			SG	11201604685R A	28-07-2016
			TW	201607940 A	01-03-2016
			US	2016311833 A1	27-10-2016
			UY	35907 A	31-07-2015
			WO	2015091426 A1	25-06-2015
EP 1553089	A1	13-07-2005	AT	444289 T	15-10-2009
			AU	2003252715 A1	16-02-2004
			CA	2494102 A1	05-02-2004
			EP	1553089 A1	13-07-2005
			JP	4595542 B2	08-12-2010
			JP	WO2004011440 A1	24-11-2005
			US	2005222161 A1	06-10-2005
			WO	2004011440 A1	05-02-2004
DE 3486121	T2	15-07-1993	AU	573673 B2	16-06-1988
			BG	40965 A3	14-03-1987
			CA	1259609 A	19-09-1989
			DE	3486121 D1	06-05-1993
			DE	3486121 T2	15-07-1993
			DK	8985 A	10-07-1985
			EP	0151826 A1	21-08-1985
			ES	8706668 A1	16-09-1987
			FI	83867 B	31-05-1991
			GR	850060 B	05-04-1985
			HU	200338 B	28-05-1990
			IE	59707 B1	23-03-1994
			IL	74018 A	31-08-1988
			JP	H0768240 B2	26-07-1995
			JP	S60185777 A	21-09-1985
			MA	20323 A1	01-10-1985
			NO	850085 A	10-07-1985
			NZ	210776 A	30-03-1988
			PH	23995 A	09-02-1990
			PT	79809 A	01-02-1985
			RO	90622 A	10-12-1986
			ZW	485 A1	30-07-1986