



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 265**

51 Int. Cl.:

**C07D 235/26** (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 409/06** (2006.01) **C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03795649 .7**

86 Fecha de presentación : **04.09.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1539708**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54

Título: **Benzimidazolonas y su empleo como inhibidoras de citoquinas.**

30

Prioridad: **13.09.2002 US 410420 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2008**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2008**

73

Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.**  
**900 Ridgebury Road, P.O. Box 368**  
**Ridgefield, Connecticut 06877-0368, US**

72

Inventor/es: **Barbosa, Antonio J.M., Jr;**  
**Goldberg, Daniel R.;**  
**Hammach, Abdelhakim;**  
**Liu, Pingrong;**  
**Moss, Neil;**  
**Ralph, Mark Stephen;**  
**Roth, Gregory Paul;**  
**Sarko, Christopher Ronald;**  
**Soleymanzadeh, Fariba y**  
**White, Andre**

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 297 265 T3

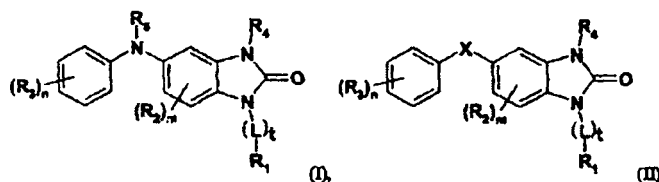
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Benzimidazonas y su empleo como inhibidoras de citoquinas.

5 **Ámbito técnico de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos de benzimidazonas de fórmulas (I) y (II):



10

15

20

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $L$ ,  $m$ ,  $n$  y  $t$  se definen más adelante. Los compuestos de la invención inhiben la producción de citoquinas implicadas en procesos inflamatorios y son por ello útiles para el tratamiento de enfermedades y condiciones patológicas que implican la inflamación tales como la enfermedad inflamatoria crónica. Esta invención se refiere también a los procedimientos para la preparación de dichos compuestos y a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

25 **Fundamentos de la invención**

Los compuestos útiles como inhibidores de la p38 MAP quinasa, son ya conocidos y han demostrado ser útiles para la inhibición de la producción de citoquinas. Pargellis C, *et al.* 2002 Nat Struct Biol. 9:268-272.

30

El factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1) son entidades biológicas importantes conocidas en conjunto como citoquinas proinflamatorias, las cuales juegan un papel en las enfermedades inducidas por citoquinas. Estas, juntamente con varias otras moléculas relacionadas, inducen la respuesta inflamatoria asociada al reconocimiento inmunológico de agentes infecciosos. La respuesta inflamatoria juega un papel importante en la limitación y control de las infecciones patológicas.

35

40

45

50

Elevados niveles de citoquinas proinflamatorias están también asociados con un número de enfermedades de autoinmunidad tales como el síndrome del shock tóxico, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la diabetes y la enfermedad del intestino inflamatorio (Dinarello, C.A., *et al.*, 1984, *Rev. Infect. Disease* 6:51). En estas enfermedades, la elevación crónica de la inflamación exagera u ocasiona mucho de lo patofisiológicamente observado. Por ejemplo, el tejido sinovial reumatoide resulta invadido con células inflamatorias lo cual da por resultado la destrucción del cartílago y del hueso (Koch, A.E., *et al.*, 1995, *J. Invest. Med.* 43: 28-38). Existen estudios que sugieren que los cambios inflamatorios inducidos por las citoquinas pueden estar implicados en la patogénesis de células endoteliales incluyendo la restenosis después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) (Tashiro, H., *et al.*, 2001 Mar, *Coron Artery Dis* 12 (2):107-13). Un importante y aceptado método terapéutico para la potencial intervención de fármacos en estas enfermedades, es la reducción de citoquinas proinflamatorias tales como el TNF (también llamado  $TNF\alpha$  en su forma libre de células secretadas) e IL- $1\beta$ . Un número de terapias anti-citoquinas se encuentra actualmente en pruebas clínicas. Ha sido demostrada su eficacia con un anticuerpo monoclonal dirigido contra el  $TNF\alpha$  en un número de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: "Un anticuerpo anti- $TNF\alpha$  de la IgG4 humana obtenido por ingeniería" Convención IBC sobre antagonistas de las citoquinas, Filadelfia, PA, Abril 24-5, 1997). Estos incluyen el tratamiento de la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa (Rankin, E.C.C., *et al.*, 1997, *British J. Rheum.* 35:334-342 y Stack, W.A., *et al.*, 1997, *Lancet* 349: 521-524). Se piensa que el anticuerpo monoclonal funciona por unión tanto al  $TNF\alpha$  soluble como al TNF unido a la membrana.

55

60

Se ha obtenido por ingeniería un receptor del  $TNF\alpha$  que interactúa con el  $TNF\alpha$ . El método es similar al descrito más arriba para los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el  $TNF\alpha$ ; ambos agentes se unen al  $TNF\alpha$  soluble, con lo que reducen su concentración. Una versión de esta construcción llamada Enbrel (Immunex, Seattle, WA) demostró recientemente tener eficacia en una prueba clínica Phase III para el tratamiento de la artritis reumatoide (Brower *et al.*, 1997 *Nature Biotechnology* 15: 1240). Otra versión del receptor de  $TNF\alpha$ , el Ro 45-2081 (Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, NJ) ha demostrado ser eficaz en varios modelos animales de inflamación alérgica pulmonar y lesión pulmonar aguda. El Ro 45-2081 es una molécula recombinante quimérica construida a partir del receptor del TNF humano de 55 kDa fusionado a la región bisagra del gen de la cadena pesada de IgG1 y expresado en células eucarióticas (Renzetti, *et al.*, 1997, *Inflamm. Res.* 46: S143).

65

La IL-1 ha sido implicada como molécula inmunológica efectora en un gran número de procesos de enfermedades. El antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) ha sido estudiado en pruebas clínicas con humanos. Se ha demostrado la eficacia para el tratamiento de la artritis reumatoide (Anril, Amgen). En una prueba clínica con humanos de fase III, el IL-1ra redujo la tasa de mortalidad en pacientes con síndrome de shock séptico (Dinarello, 1995, *Nutrition* 11,

492). La osteoartritis es una enfermedad lentamente progresiva caracterizada por la destrucción del cartílago articular. La IL-1 se detecta en el fluido sinovial y en la matriz del cartílago de las juntas osteoartísticas. Se ha demostrado que los antagonistas de la IL-1 disminuyen la degradación de los componentes de la matriz del cartílago en una variedad de modelos experimentales de artritis Chevalier, 1997, *Biomed Pharmacother.* 51, 58). El óxido nítrico (NO) es un mediador de la homeostasis cardiovascular, de la neurotransmisión y de la función inmunológica; recientemente se ha demostrado que tiene efectos importantes en la modulación de la remodelación ósea. Las citoquinas tales como la IL-1 y el TNF son potentes estimuladores de la producción de NO. El NO es una molécula reguladora importante de los huesos con efectos sobre las células del tipo osteoblasto y osteoclasto (Evans *et al.*, 1996, *J Bone Miner Res.* 11, 300). La promoción de la destrucción de células beta, que conduce a la diabetes mellitus insulina dependiente, muestra dependencia a la IL-1. Alguno de estos daños puede ser mediado por otros efectores tales como las prostaglandinas y los tromboxanos. La IL-1 puede efectuar este proceso controlando el nivel tanto de la ciclooxigenasa II como la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible (McDaniel *et al.*, 1996, *Proc Soc Exp Biol. Med.* 211, 24).

Se espera que los inhibidores de la producción de citoquinas, bloqueen la expresión de la ciclooxigenasa inducible (COX-2). La expresión de la COX-2 se ha demostrado que aumenta mediante las citoquinas y se cree que la isoforma de la ciclooxigenasa es la responsable de la inflamación (M.K. O'Banion *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888). En consecuencia, se espera que los inhibidores de las citoquinas tales como la IL-1, tengan eficacia contra aquellos trastornos habitualmente tratados con inhibidores de COX tales como los conocidos NSAIDs. Estos trastornos incluyen el dolor agudo y crónico así como también los síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular.

Se ha demostrado un aumento de varias citoquinas durante la enfermedad activa del intestino inflamado (IBD). Existe un desequilibrio de la mucosa de la IL-1 y IL-1ra intestinal en pacientes de IBD. Una insuficiente producción de IL-1ra endógeno puede contribuir a la patogénesis de IBD (Cominelli *et al.*, 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10, 49). La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de depósitos de proteína beta-amiloide, marañas neurofibrilares y disfunción colinérgica a través de la región del hipocampo. La lesión estructural y metabólica encontrada en la enfermedad de Alzheimer se debe posiblemente al aumento continuo de la IL-1 (Holden *et al.*, 1995, *Med. Hypotheses*, 45, 559). Se ha descubierto que la IL-1 juega un papel en la patogénesis del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). El IL-1ra mostró una clara relación con los episodios inflamatorios agudos así como también con diferentes estados de la enfermedad en la patopsicología de la infección con HIV (Kreuzer *et al.*, 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 54). La IL-1 y el TNF están ambos implicados en la enfermedad periodontal. El proceso destructivo asociado con la enfermedad periodontal puede ser debido a una disregulación tanto de la IL-1 como del TNF (Howells, 1995, *Oral Dis.* 1, 266).

Las citoquinas proinflamatorias tales como el TNF $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  son también importantes mediadores del shock séptico y la disfunción cardiopulmonar asociada, síndrome del dolor respiratorio agudo (ARDS) y fallo múltiple de órganos. En un estudio de pacientes que presentaban sepsis en un hospital, se encontró una correlación entre los niveles de TNF $\alpha$  y IL-6, y complicaciones sépticas (Terregino *et al.*, 2000, *Ann. Emerg. Med.*, 35, 26). El TNF $\alpha$  ha sido también implicado en la caquexia y degradación muscular, asociadas con la infección por HIV (Labdiverta *et al.*, 1988, *Amer. J. Med.*, 85, 289). La obesidad se asocia con un aumento de la incidencia de infección, diabetes y enfermedad cardiovascular. Se han registrado anomalías en la expresión del TNF $\alpha$  para cada una de las condiciones de más arriba (Loffreda *et al.*, 1998, *FASEB J.* 12, 57). Se ha propuesto que los niveles elevados de TNF $\alpha$  están implicados en otros trastornos relacionados con la alimentación, como la anorexia o la bulimia nervosa. Se han deducido paralelos patofisiológicos entre la anorexia nervosa y la caquexia del cáncer (Holden *et al.*, 1996, *Med Hypotheses* 47, 423). Se observó que un inhibidor de la producción de TNF $\alpha$ , el HU-211, aumentaba el resultado de las lesiones cerebrales cerradas en un modelo experimental (Shohami *et al.*, 1997, *J Neuroimmunol.* 72, 169). La aterosclerosis es conocida por tener un componente inflamatorio, y se ha sugerido que citoquinas tales como la IL-1 y el TNF promovían la enfermedad. En un modelo animal se observó que un antagonista receptor de la IL-1 inhibía la formación de vetas de grasa (Elhage *et al.*, 1998, *Circulation*, 97, 242).

Los niveles de TNF $\alpha$  son elevados en las vías respiratorias de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ello puede contribuir a la patogénesis de esta enfermedad (M.A. Higham *et al.*, 2000, *Eur. Respiratory J.*, 15, 281). El TNF $\alpha$  circulante puede contribuir también a la pérdida de peso asociada con esta enfermedad (N. Takabatake *et al.*, 2000, *Amer. J. Resp. & Crit. Care Med.*, 161 (4 Pt 1), 1179). Niveles altos de TNF $\alpha$  se han encontrado también que están asociados con el fallo congestivo del corazón y el nivel ha sido correlacionado con la gravedad de la enfermedad (A.M. Feldman *et al.*, 2000, *J. Amer. College of Cardiology*, 35, 537). Además, el TNF $\alpha$  ha sido implicado en las lesiones por reperfusión en el pulmón (Borjesson *et al.*, 2000, *Amer. J. Physiol.*, 278, L3-12), el riñón (Lemay *et al.*, 2000, *Transplantation* ("Trasplante"), 69, 959), y el sistema nervioso (Mitsui *et al.*, 1999, *Brain Res.*, 844, 192).

El TNF $\alpha$  es también un potente agente osteoclastogénico y está implicado en la resorción ósea y enfermedades que implican la resorción ósea (Abu-Amer *et al.*, 2000, *J. Biol. Chem.*, 275, 27307). Se ha encontrado también altamente expresado en los condrocitos de pacientes con artritis traumática (Melchiorri *et al.*, 2000, *Arthritis and Rheumatism* ("Artritis y Reumatismo"), 41, 2165). Se ha demostrado también que el TNF $\alpha$  juega un papel clave en el desarrollo de glomerulonefritis (Le Hir *et al.*, 1998, *Laboratory Investigation* ("Investigación de laboratorio"), 78, 1625).

La expresión anormal de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) ha sido asociada con la hipertensión en la rata espontáneamente hipertensiva (Chou *et al.*, 1998, *Hipertensión*, 31, 643). La IL-1 tiene un papel en la expresión del iNOS y por consiguiente puede tener también un papel en la patogénesis de la hipertensión (Singh *et al.*, 1996, *Amer. J. Hipertensión*, 9, 867).

Se ha demostrado también que la IL-1 induce la uveítis en ratas la cual podía ser inhibida con bloqueadores de la IL-1 (Xuan *et al.*, 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31). Se ha demostrado que las citoquinas incluyendo la IL-1, el TNF y el GM-CSF, estimulan la proliferación de los blastos de la leucemia mielógena aguda (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65). Se demostró que la IL-1 era esencial para el desarrollo tanto de la dermatitis irritante como alérgica por contacto. La sensibilización epicutánea puede prevenirse mediante la administración de un anticuerpo monoclonal anti IL-1 antes de la aplicación epicutánea de un alérgeno (Muller *et al.*, 1996, *Am J. Contact Dermat.* 7, 177). Los datos obtenidos a partir de ratones sin sentido por IL-1 indican la implicación crítica en la fiebre de esta citoquina (Kluger *et al.*, 1998, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 25, 141). Una variedad de citoquina incluyendo el TNF, la IL-1, IL-6 y la IL-8 inician la reacción de fase aguda que se manifiesta en fiebre, malestar, mialgia, dolor de cabeza, hipermetabolismo celular y respuestas múltiples endocrinas y de enzimas (Beisel, 1995, *Am J Clin Nutr.* 62, 813). La producción de estas citoquinas inflamatorias sigue rápidamente a un trauma o a la invasión patogénica del organismo.

Otras citoquinas proinflamatorias han sido correlacionadas con una variedad de estados de enfermedad. La IL-8 correlaciona con el flujo de neutrófilos en lugares de inflamación o heridas. Anticuerpos de bloqueo contra la IL-8 han demostrado que la IL-8 tiene un papel en la lesión del tejido asociada a neutrófilos en la inflamación aguda (Harada *et al.*, 1996, *Molecular Medicine Today 2* ("Medicina molecular hoy 2"), 482). En consecuencia, un inhibidor de la producción de IL-8 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades inducidas principalmente por neutrófilos, tales como la apoplejía y el infarto de miocardio, solo o después de una terapia trombolítica, de lesiones térmicas, síndrome de dolor respiratorio adulto (ARDS), múltiples lesiones orgánicas resultantes de un trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucoferisis, síndromes asociados a la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrotizante.

El rinovirus provoca la producción de varias citoquinas proinflamatorias, principalmente la IL-8, lo cual da como resultado enfermedades sintomáticas tales como la rinitis aguda (Winther *et al.*, 1998, *Am J Rhinol.* 12, 17).

Otras enfermedades provocadas por la IL-8 incluyen la isquemia de miocardio y la reperfusión, la enfermedad del intestino inflamatorio y muchas otras.

La citoquina proinflamatoria IL-6 ha sido implicada con la respuesta de fase aguda. La IL-6 es un factor de crecimiento en buen número de enfermedades oncológicas incluyendo el mieloma múltiple y las discrasias relacionadas con el plasma celular (Treon *et al.*, 1998, *Current Opinion in Hematology 5*: 42). Se ha demostrado también, que es un importante mediador de la inflamación dentro del sistema nervioso central. Se encuentran niveles altos de IL-6 en varios trastornos neurológicos incluyendo el complejo de demencia del SIDA, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, trauma del CNS y meningitis vírica y bacteriana (Grulol *et al.*, 1997, *Molecular Neurobiology 15*:307). La IL-6 juega también un papel importante en la osteoporosis. En modelos de ratas se ha demostrado que tiene efecto en la resorción ósea y para inducir actividad osteoclasta (Ershler *et al.*, 1997, *Development and Comparative Immunol.* ("Desarrollo e Inmunología comparativa"), 21:487). Marcadas diferencias de citoquinas, tales como niveles de IL-6 existen *in vivo* entre osteoclastos de hueso normal y hueso de pacientes con enfermedad de Paget (Mills *et al.*, 1997, *Calcif Tissue Int.* 61, 16). Se ha demostrado que un buen número de citoquinas están implicadas en la caquexia del cáncer. La gravedad de los parámetros clave de la caquexia pueden reducirse mediante un tratamiento con anticuerpos anti IL-6 ó con antagonistas del receptor de la IL-6 (Strassmann *et al.*, 1995, *Cytokines Mol Ther.* 1, 107). Varias enfermedades infecciosas tales como la influenza, indican la IL-6 y el IFN alfa como factores clave tanto en la formación de síntomas como en la defensa del anfitrión (Hayden *et al.*, 1998, *J Clin Invest.* 101, 643). La sobreexpresión de la IL-6 ha sido implicada en la patología de un número de enfermedades incluyendo el mieloma múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Castleman, psoriasis y osteoporosis postmenopáusica (Simpson *et al.*, 1997, *Protein Sci.* 6, 929). Compuestos que interfirieran con la producción de citoquinas incluyendo la IL-6 y el TNF fueron efectivos en el bloqueo de una anafilaxis cutánea pasiva en ratones (Scholz *et al.*, 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

La GM-CSF es otra citoquina proinflamatoria con conexión con un número de enfermedades terapéuticas. Tiene influencia no solamente en la proliferación y diferenciación de células madre sino que también regula otras células implicadas en la inflamación aguda y crónica. El tratamiento con GM-CSF ha sido ensayado en un buen número de estados de enfermedades incluyendo la curación de heridas por quemaduras, resolución con injerto de piel así como mucositis citostática e inducida por radioterapia (Masucci, 1996, *Medical Oncology 13*: 149). La GM-CSF parece también jugar un papel en la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en células de tipo macrófago en conexión con la terapia del SIDA (Crowe *et al.*, 1997, *Journal of Leukocyte Biology* ("Revista de Biología de los leucocitos") 62, 41). El asma bronquial se caracteriza por un proceso inflamatorio de los pulmones. Citoquinas implicadas incluyen la GM-CSF entre otras (Lee, 1998, *J R Coll Physicians Lond* 32, 56).

El interferón  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) ha sido implicado en un buen número de enfermedades. Ha sido asociado con una mayor deposición de colágeno, lo cual es una característica histopatológica central de la enfermedad del anfitrión contra el injerto (Parkman, 1998, *Curr Opin Hematol.* 5, 22). Después de un trasplante renal, un paciente fue diagnosticado de leucemia mielógena aguda. Análisis retrospectivos de citoquinas de la sangre periférica revelaron niveles elevados de GM-CSF y IFN  $\gamma$ . Estos niveles elevados coincidieron con un aumento en el conteo de las células blancas de la sangre periférica (Burke *et al.*, 1995, *Leuk Lymphoma.* 19, 173). El desarrollo de la diabetes insulina dependiente (tipo 1) puede correlacionarse con la acumulación en las células de los islotes pancreáticos, de células T que producen IFN  $\gamma$  (Ablumunits *et al.*, 1998, *J Autoimmun.* 11, 73). El IFN  $\gamma$  junto con el TNF, IL-2 e IL-6 conducen a la activación de la mayoría de células T periferales antes del desarrollo de lesiones en el sistema nervioso central en enfermedades tales

como esclerosis múltiple (MS) y complejo de demencia del SIDA (Martino *et al.*, 1998, *Ann Neurol.* 43, 340). Lesiones ateroscleróticas dan por resultado una enfermedad arterial que puede conducir a un infarto cardíaco y cerebral. Muchas células inmunológicas activadas están presentes en estas lesiones, principalmente células T y macrófagos. Estas células producen grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias tales como el TNF, IL-1 e IFN  $\gamma$ . Estas citoquinas se cree que están implicadas en promover la apoptosis o muerte celular programada de las células del músculo de fibra lisa envolvente vascular, que da como resultado lesiones ateroscleróticas (Geng, 1997, *Heart Vessels* ("vasos cardíacos") *Suppl* 12, 76). Los individuos alérgicos producen ARNm específico para el IFN  $\gamma$  después del estímulo con veneno de Vespula (Bonay *et al.*, 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 342). La expresión de un número de citoquinas, incluyendo el IFN  $\gamma$ , se ha demostrado que aumenta después de una reacción de hiper-sensibilidad tipo retrasada, indicando con ello un papel del IFN  $\gamma$  en la dermatitis atópica (Szepietowski *et al.*, 1997, *Br J Dermatol.* 137, 195). Se efectuaron estudios histopatológicos e inmunohistológicos en los casos de malaria cerebral fatal. Se observó la presencia de un IFN  $\gamma$  elevado entre otras citoquinas, indicando con ello un papel de las mismas en esta enfermedad (Udomsangpetch *et al.*, 1997, *Am J Trop Med Hyg.* 57, 501). Ha sido establecida la importancia de especies de radicales libres en la patogénesis de varias enfermedades infecciosas. La síntesis del óxido nítrico se activa en respuesta a la infección con ciertos virus mediante la inducción de citoquina proinflamatorias tales como el IFN  $\gamma$  (Akaike *et al.*, 1998, *Proc Soc Exp Biol. Med.* 217, 64). Pacientes, crónicamente infectados con el virus de la hepatitis B (HBV) pueden desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. La expresión de los genes víricos y la replicación en ratones transgénicos HBV puede suprimirse mediante un mecanismo post-transcripcional mediado por IFN  $\gamma$ , TNF e IL-2 (Chisari *et al.*, 1995, *Springer Semin Immunopathol.* 17, 261). El IFN  $\gamma$  puede inhibir selectivamente la resorción ósea inducida por citoquinas. Parece que esto tiene lugar por mediación del óxido nítrico (NO) el cual constituye una importante molécula reguladora en la remodelación ósea. El NO puede estar implicado como mediador de la enfermedad ósea en enfermedades como: artritis reumatoide, osteolisis asociada a un tumor y osteoporosis postmenopáusicas (Evans *et al.*, 1996, *J Bone Miner Res.* 11, 300). Estudios con ratones deficientes de genes han demostrado que la producción de IFN  $\gamma$  dependiente de IL-12 es crítica en el control del crecimiento parasitario temprano. Aunque este proceso es independiente del óxido nítrico, el control de la infección crónica parece ser dependiente del NO (Alexander *et al.*, 1997, *Philos Trans R Soc Lond B Biol. Sci* 352, 1355). El NO es un importante vasodilatador y existe la concluyente evidencia de su papel en el shock cardiovascular (Kilbourn *et al.*, 1997, *Dis Mon* 43, 277). El IFN  $\gamma$  es necesario para la progresión de la inflamación intestinal crónica en enfermedades tales como la enfermedad de Crohn y la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD) posiblemente a través de la mediación de los linfocitos CD4+ probablemente del fenotipo TH1 (Sartor 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10 *Suppl* 2,43). Un nivel alto de suero IgE se asocia a varias enfermedades atópicas tales como el asma bronquial y dermatitis atópica. El nivel de IFN  $\gamma$  fue negativamente correlacionado con el suero IgE sugiriendo un papel del IFN  $\gamma$  en pacientes atópicos (Teramoto *et al.*, 1998, *Clin Exp Allergy* 28, 74).

La patente WO 01/01986 describe compuestos particulares que se pretende tengan la capacidad de inhibir el TNF- $\alpha$ . Se informa de que ciertos compuestos descritos en la patente WO 01/01986, son efectivos en el tratamiento de las siguientes enfermedades: demencia asociada con la infección con HIV, glaucoma, neuropatía óptica, neuritis óptica, isquemia retinoide, lesión óptica inducida por láser, vitreoretinopatía proliferativa inducida por cirugía o trauma, isquemia cerebral hipoxia-isquemia, hipoglicemia, envenenamiento con ácido domoico, anoxia, envenenamiento con monóxido de carbono o manganeso o cianuro, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, meningitis, esclerosis múltiple y otras enfermedades de desmielinización, esclerosis lateral amiotrófica, trauma en la cabeza o espina dorsal, ataques, convulsiones, atrofia olivopontocerebelar, síndromes de dolor neuropático, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con el HIV, síndromes de MERRF y MELAS, enfermedad de Leber, encefalopatía de Wernicke, síndrome de Rett, homocisteinuria, hiperprolinemia, hiperhomocisteinemia, hiperglicemia noquetótica, aminoaciduria hidroxibutírica, deficiencia de sulfito oxidasa, enfermedad de sistemas combinados, encefalopatía debida al plomo, síndrome de Tourett, encefalopatía hepática, adicción a las drogas, tolerancia a las drogas, dependencia a las drogas, depresión, ansiedad y esquizofrenia. La patente WO 02/32862 describe que los inhibidores de las citoquinas proinflamatorias incluyendo el TNF $\alpha$  son según se afirma, útiles para el tratamiento de la inflamación aguda y crónica en el pulmón causada por la inhalación de humo tal como el humo de cigarrillo. Los antagonistas del TNF $\alpha$  son aparentemente también útiles para el tratamiento de la endometriosis, véase la patente EP 1022027 A1. El Infliximab en pruebas clínicas para RA, ha sido también indicado como útil para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias incluyendo la enfermedad de Behcet, uveitis y espondilitis anquilosante. La pancreatitis puede también regularse mediante la producción de un mediador inflamatorio, véase *J Surg Res* 2000 Mayo 15 90(2)95-101; Shock 1998 Sep. 10(3):160-75. La ruta de la p38MAP quinasa juega un papel en la inflamación inducida por el B. burgdorferi, y puede ser útil en el tratamiento de la inflamación inducida por el agente de la enfermedad de Lyme. Anguita, J. *et al.*, *The Journal of Immunology*, 2002, 168: 6352-6357.

Los compuestos que modulan la liberación de una o más de las citoquinas inflamatorias antes mencionadas, pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la liberación de estas citoquinas. Por ejemplo, la patente WO 98/52558 describe compuestos de heteroarilo, los cuales se indica que son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por las citoquinas. La patente WO 99/23091 describe otra clase de compuestos de urea que son útiles como agentes antiinflamatorios. La patente WO 99/32463 se refiere a aril ureas y su empleo en el tratamiento de enfermedades por citoquinas y enfermedades mediadas por enzimas proteolíticas. La patente WO 00/41698 describe las aril ureas como útiles en el tratamiento de enfermedades por la p38 MAP quinasa.

La patente U.S. n° 5.162.360 describe compuestos de urea substituida con aril-N'-heterocíclico substituido en N, los cuales se informa que son útiles para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la aterosclerosis. Los compuestos de arilo disubstituido y heteroarilo están también descritos en las patentes n° 6.080.763; 6.319.921; 6.297.381 y 6.358.945. Los compuestos de dichas patentes se informa que poseen actividad anti-citoquinas, y por lo tanto son

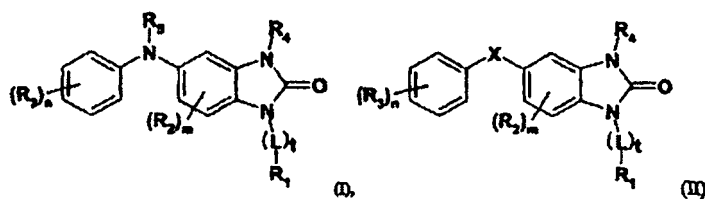
útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la inflamación. Otros compuestos a este respecto se describen en la patente WO 99/62506 y en la base de datos CARPLUS, XP0022 65898, RN 195379-37-4.

El trabajo citado anteriormente, sustenta el principio de que la inhibición de la producción de citoquinas es beneficiosa para el tratamiento de enfermedades mediadas por las citoquinas. Por lo tanto, existe la necesidad de disponer de inhibidores de molécula pequeña para el tratamiento de estas enfermedades con una eficacia, perfiles farmacocinéticos y seguridad optimizados.

**Breve resumen de la invención**

El trabajo citado anteriormente sustenta el principio de que la inhibición de la producción de citoquinas mediante la inhibición de la p38 MAP quinasa con compuestos de molécula pequeña será beneficiosa en el tratamiento de varios estadios de la enfermedad.

Es por lo tanto un objeto de la invención el proporcionar compuestos de benzimidazolona de fórmula (I) & (II):



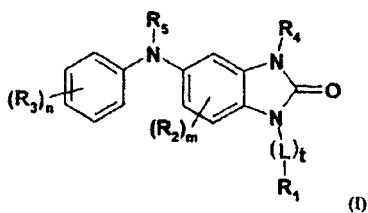
en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X, L, m, n y t se definen más adelante.

Otro objeto de la invención es el de proporcionar el empleo de los nuevos compuestos de la invención para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades inducidas por citoquinas y condiciones patológicas que implican una inflamación tal como la enfermedad inflamatoria crónica.

Todavía otro objeto de la invención es el de proporcionar procedimientos de preparación de los nuevos compuestos más arriba citados.

**Descripción detallada de la invención**

En un aspecto ampliamente genérico de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I):



m y n son independientemente, 0, 1 ó 2;

t es 0-10

L es -CH<sub>2</sub>- opcionalmente substituido con alquilo o alcoxilo;

R<sub>1</sub> se escoge entre amino, alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno opcionalmente substituido con uno a cuatro R<sub>a</sub>;

R<sub>2</sub> se escoge entre mono o dialquilamino, alquiltio, alcoxilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno opcionalmente substituido con uno a cuatro R<sub>b</sub>.

Cada R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se escogen independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, alcoxycarbonilo, aciloxilo, acilamino, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, oxo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino o guanidino, cada uno opcionalmente mono o disubstituido con alquilo, acilo o alcoxycarbonilo, en donde cualquiera de los anteriores R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

cada R<sub>3</sub> se escoge entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, alcoxycarbonilo, aciloxilo, acilamino, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida,

## ES 2 297 265 T3

hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituído con alquilo, acilo o alcocarbonilo, en donde cualquiera de los R<sub>3</sub> anteriores está opcionalmente halogenado cuando es posible;

y

R<sub>4</sub> es hidrógeno y R<sub>5</sub> se escoge entre hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o los ácidos y sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

En una segunda versión se proporcionan compuestos de fórmula (I) y en donde:

t es 0-5:

L es -CH<sub>2</sub>- opcionalmente substituido con metilo, etilo o propilo;

R<sub>1</sub> se escoge entre amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenil naftilo, heteroarilo escogido entre tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydrofuranilo, dioxalanilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente substituido con uno o tres R<sub>a</sub>;

R<sub>2</sub> se escoge entre mono o dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo escogido entre tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydrofuranilo, dioxalanilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente substituido con uno o tres R<sub>b</sub>;

cada R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> están independientemente escogidos entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, alquino de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, ariloxilo, alcóxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituído con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

cada R<sub>3</sub> se escoge entre hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, alquino de 2 a 5 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituído con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores R<sub>3</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

y

R<sub>4</sub> es hidrógeno y R<sub>5</sub> se escoge entre hidrógeno y metilo.

En una tercera versión se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se ha descrito inmediatamente más arriba, y en donde:

m es 0 ó 1;

n es 0,1 ó 2;

t es 0-3;

L es -CH<sub>2</sub>- opcionalmente substituido con metilo;

R<sub>1</sub> se escoge entre alquilo de 3 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, heteroarilo escogido entre isoxazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre pirrolidinilo, pirrolinilo,

## ES 2 297 265 T3

morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, dioxalanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente substituido con uno o dos  $R_a$ ;

5  $R_2$  se escoge de heteroarilo escogido entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo y heterociclilo escogido de morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente substituido con uno o dos  $R_b$ ;

10 cada  $R_a$  y  $R_b$  se escogen independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disubstituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_a$  ó  $R_b$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

15 cada  $R_3$  se escoge entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disubstituido con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_3$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

$R_4$  es hidrógeno; y

25  $R_5$  es hidrógeno o metilo.

En una cuarta versión se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se acaban de describir más arriba y en donde.

30 t es 0-2;

$R_1$  se escoge entre alquilo de 4 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo y dioxalanilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a dos  $R_a$ ;

35  $R_2$  se escoge entre heteroarilo escogido entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo y heterociclilo escogido entre morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente substituido con  $R_b$ ;

40 Cada  $R_a$  y  $R_b$  se escogen independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disubstituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_a$  ó  $R_b$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

45 cada  $R_3$  se escoge entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disubstituido con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_3$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

55 En una quinta versión, se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se acaba de describir, y en donde:

t es 0 ó 1;

60  $R_1$  se escoge entre alquilo de 4 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, tetrahidrofuranilo y piperidinilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a dos  $R_a$ ;

$R_2$  se escoge entre morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente substituido con  $R_b$ ;

65 cada  $R_a$  y  $R_b$  se escogen independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 4 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino en donde cualquiera de los anteriores  $R_a$  ó  $R_b$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

## ES 2 297 265 T3

cada  $R_3$  se escoge entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino en donde cualquiera de los anteriores  $R_3$  está opcionalmente halogenado cuando es posible.

5

En una sexta versión, se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se acaban de describir más arriba, y en donde:

n es 1 ó 2;

10

m es 0;

$R_1$  se escoge entre amino, ciclohexilo, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, tetrahidrofurano y piperidinilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a dos  $R_a$ .

15

En una séptima versión, se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se acaban de describir más arriba, y en donde:

20 cada  $R_a$  y  $R_b$  se escogen independientemente entre metilo, metoxilo, terc-butoxicarbonilo, fluoro, trifluormetilo y amino;

y

25 cada  $R_3$  se escoge entre metilo, metoxilo, fluoro, trifluormetilo y amino.

En una octava versión se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se acaban de describir más arriba, y en donde:

30

$R_1$  se escoge entre t-butilo, amino, ciclohexilo y fenilo, el fenilo está opcionalmente substituido con uno o dos  $R_a$ , y

$R_3$  se escoge entre metilo y fluoro.

35

En una novena versión se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se acaban de describir en la quinta versión más arriba, y en donde:

40 t es 0;

m es 0 ó 1;

$R_1$  se escoge entre ciclopentilo opcionalmente substituido con uno o dos  $R_a$ .

45

En una décima versión se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se acaban de describir más arriba, y en donde:

50 cada  $R_a$  y  $R_b$  se escogen independientemente entre metilo, metoxilo, terc-butoxicarbonilo, fluoro, trifluormetilo y amino.

En una onceava versión se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se han descrito en la segunda versión más arriba, y en donde:

55

$R_2$  es mono o dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono substituido además con mono o dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono.

60

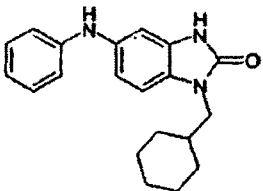
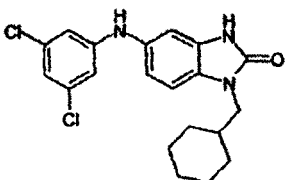
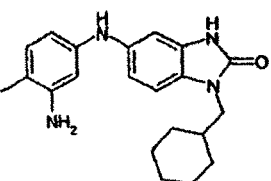
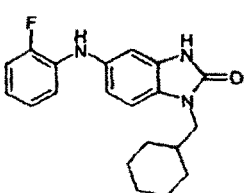
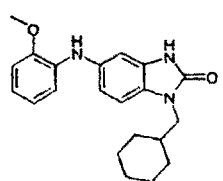
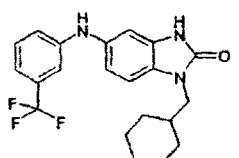
En una doceava versión se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se han descrito en la segunda versión más arriba, y en donde:

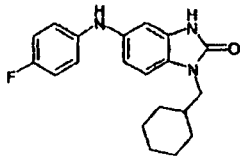
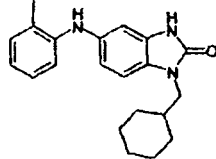
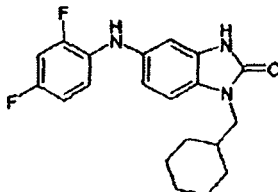
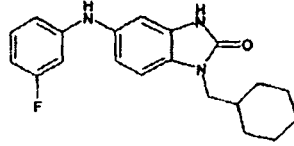
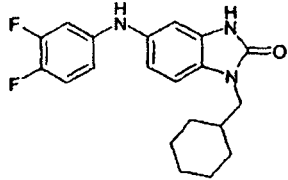
65  $R_2$  se escoge entre alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono cada uno de ellos substituido además con mono o dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono.

ES 2 297 265 T3

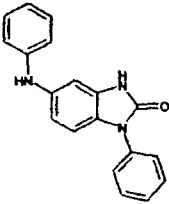
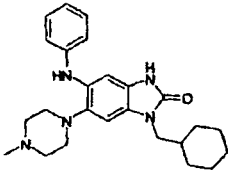
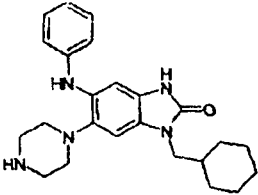
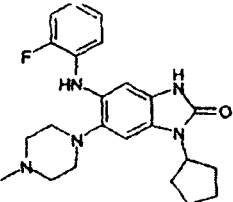
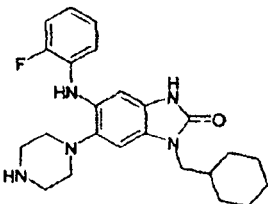
Los siguientes son compuestos representativos de fórmula (I):

TABLA I

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-5-fenilami- no-1,3-dihidro-benzoimidazol- 2-ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-5-(3,5-di- cloro-fenilamino)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>30</p> <p>35</p> 	<p>5-(3-amino-4-metil-fenilami- no)-1-ciclohexilmetil-1,3- dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>40</p> <p>45</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-5-(2-fluor- fenilamino)-1,3-dihidro-benzo- imidazol-2-ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-5-2-metoxi- fenilamino)-1,3-dihidro-benzo- imidazol-2-ona;</p>
<p>60</p> <p>65</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-5-(3-tri- fluormetil-fenilamino)-1,3- dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>

5		1-ciclohexilmetil-5-(4-fluor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
10		
15		1-ciclohexilmetil-5-o-tolil-amino-1,3-dihidro-benzoimida-zol-2-ona;
20		
25		1-ciclohexilmetil-5-(2,4-di-fluorfenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
30		
35		1-ciclohexilmetil-5-(3-fluor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
40		
45		1-ciclohexilmetil-5-(3,4-di-fluor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
50		
55		
60		
65		

ES 2 297 265 T3

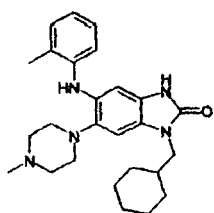
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>1-fenil-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>30</p> <p>35</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-5-fenil-amino-6-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>40</p> <p>45</p> 	<p>1-ciclopentil-5-(2-fluor-fenilamino)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-5-(2-fluor-fenilamino)-6-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>

60

65

ES 2 297 265 T3

5

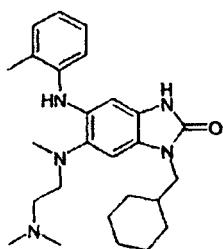


10

15

1-ciclohexilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-5-o-tolilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

20

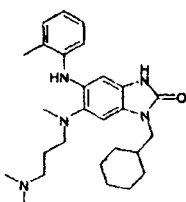


25

30

1-ciclohexilmetil-6-[(2-dimetilamino-etil)metil-amino]-5-o-tolilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

35

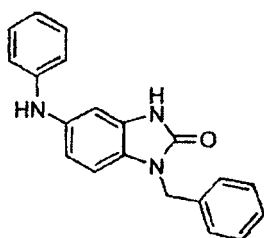


40

45

1-ciclohexilmetil-6-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-5-o-tolilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

50



55

60

5-anilino-1-bencil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

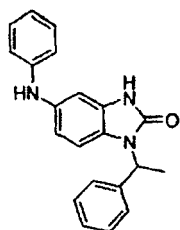
65

5

10

15

20

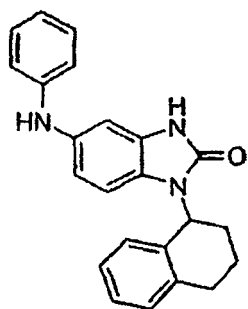


5-anilino-1-(1-feniletil)-  
1,3-dihidro-2H-benzimidazol-  
2-ona;

25

30

35



5-anilino-1-(1,2,3,4-tetra-  
hidronaftalen-1-il)-1,3-di-  
hidro-2H-benzimidazol-2-ona;

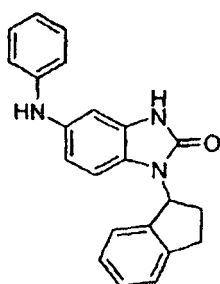
40

45

50

55

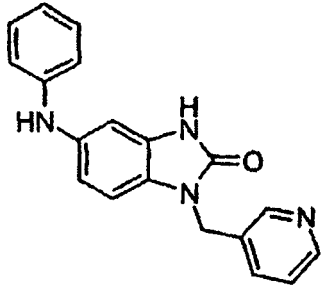
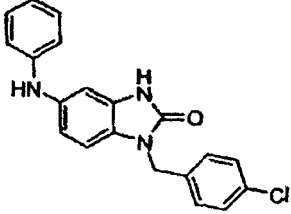
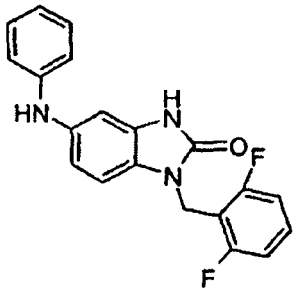
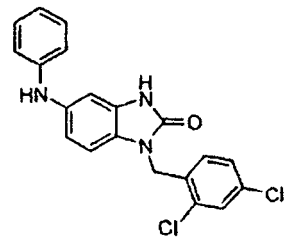
60



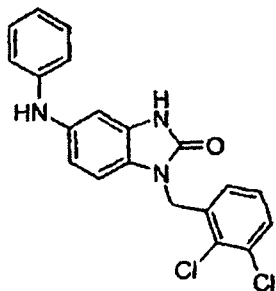
5-anilino-1-(2,3-dihidro-1H-  
inden-1-il)-1,3-dihidro-2H-  
benzimidazol-2-ona;

65

ES 2 297 265 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>5-anilino-1-(piridin-3-ilme- til)-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>5-anilino-1-(4-clorobencil)- 1,3-dihidro-2H-benzimidazol- 2-ona;</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>5-anilino-1-(2,6-difluorben- cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> 	<p>5-anilino-1-(2,4-dicloroben- cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>

5

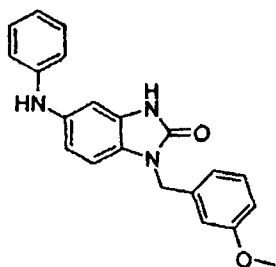


10

15

5-anilino-1-(2,3-diclorobencil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

20

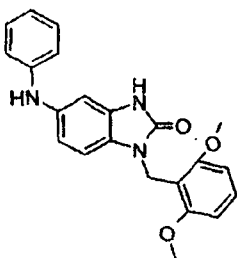


25

30

5-anilino-1-(3-metoxibencil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

35

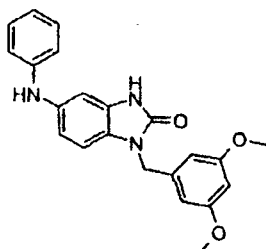


40

45

5-anilino-1-(2,6-dimetoxibencil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

50



55

60

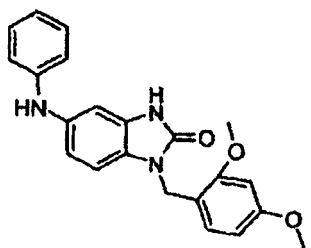
5-anilino-1-(3,5-dimetoxibencil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

65

5

10

15

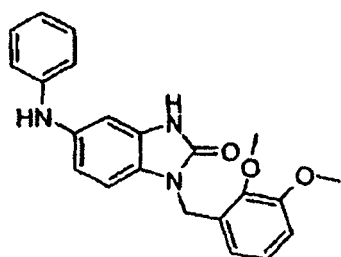


5-anilino-1-(2,4-dimetoxiben-  
cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi-  
dazol-2-ona;

20

25

30

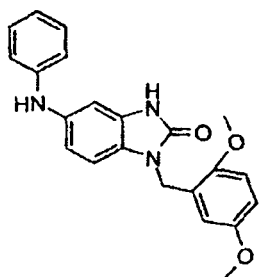


5-anilino-1-(2,3-dimetoxiben-  
cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi-  
dazol-2-ona;

35

40

45



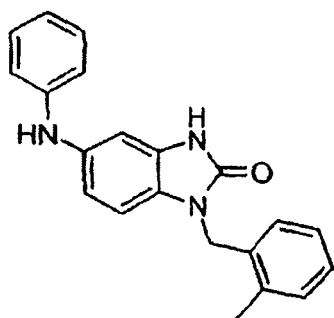
5-anilino-1-(2,5-dimetoxiben-  
cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi-  
dazol-2-ona;

50

55

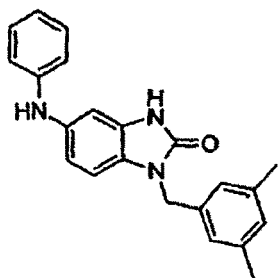
60

65



5-anilino-1-(2-metilbencil)-  
1,3-dihidro-2H-benzimidazol-  
2-ona;

5

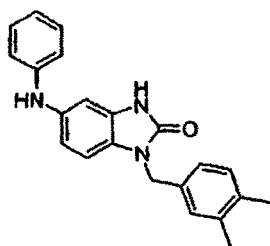


10

15

5-anilino-1-(3,5-dimetilben-  
cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi-  
dazol-2-ona;

20

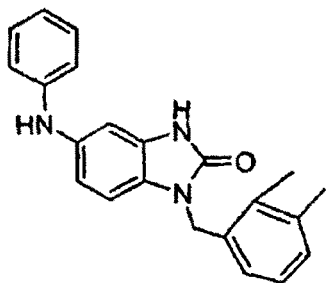


25

30

5-anilino-1-(3,4-dimetilben-  
cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi-  
dazol-2-ona;

35

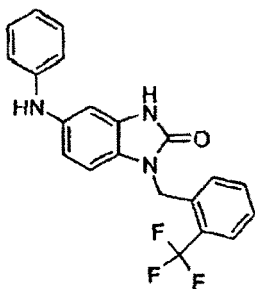


40

45

5-anilino-1-(2,3-dimetilben-  
cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi-  
dazol-2-ona;

50

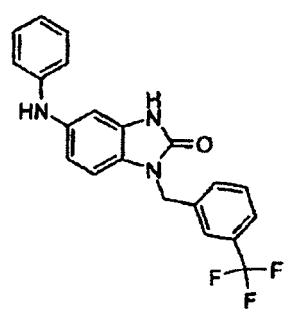
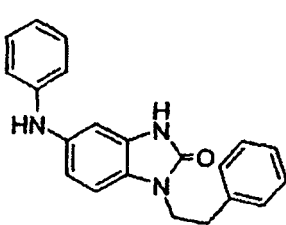
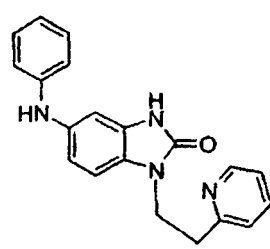
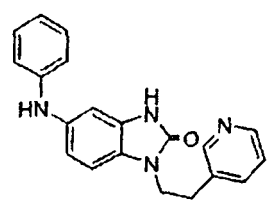


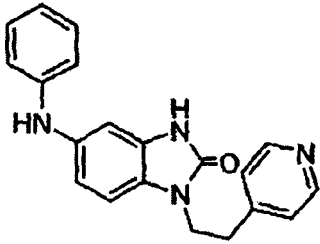
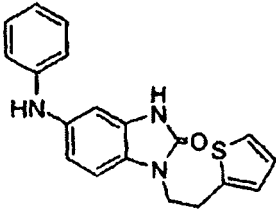
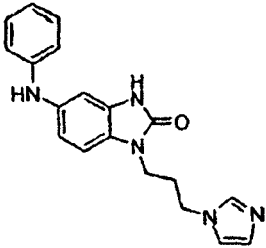
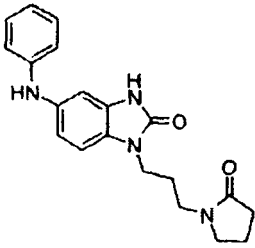
55

60

65

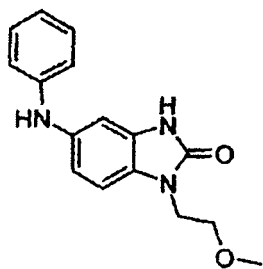
5-anilino-1-[2-(trifluorme-  
til)bencil]-1,3-dihidro-2H-  
benzimidazol-2-ona;

5 10 15	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a benzyl group substituted with a trifluoromethyl group at the meta position. At position 5, there is an anilino group.</p>	5-anilino-1-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;
20 25 30	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-phenylethyl group. At position 5, there is an anilino group.</p>	5-anilino-1-(2-feniletil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;
35 40 45	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-pyridin-2-ylethyl group. At position 5, there is an anilino group.</p>	5-anilino-1-(2-piridin-2-il-etil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;
50 55 60	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-pyridin-3-ylethyl group. At position 5, there is an anilino group.</p>	5-anilino-1-(2-piridin-3-il-etil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

5 10 15 	5-anilino-1-(2-piridin-4-il- etil)-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;
20 25 30 	5-anilino-1-(2-tien-2-iletil)- 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2- ona;
35 40 45 	5-anilino-1-[3-(1H-imidazol- 1-il)propil]-1,3-dihidro-2H- benzimidazol-2-ona;
50 55 60 	5-anilino-1-[3-(2-oxopirroli- din-1-il)propil]-1,3-dihidro- 2H-benzimidazol-2-ona;

ES 2 297 265 T3

5

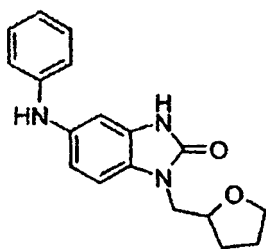


5-anilino-1-(2-metoxietil)-  
1,3-dihidro-2H-benzimidazol-  
2-ona;

10

15

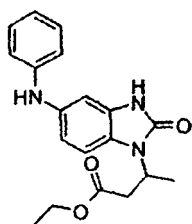
20



5-anilino-1-(tetrahidrofuran-  
2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-  
benzimidazol-2-ona;

25

30

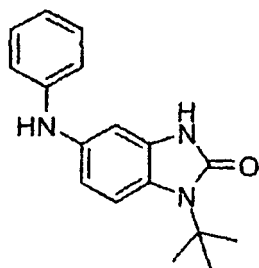


3-(5-anilino-2-oxo-2,3-dihi-  
dro-1H-benzimidazol-1-il)bu-  
tanoato de etilo;

35

40

45



5-anilino-1-terc-butil-1,3-  
dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

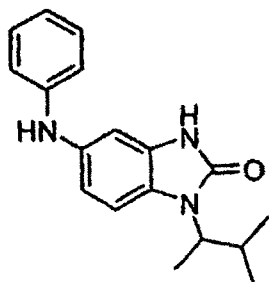
50

55

60

65

5

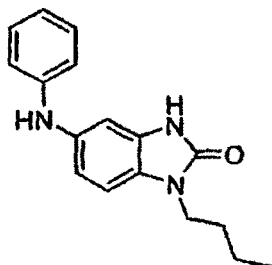


5-anilino-1-(1,2-dimetilpropil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

10

15

20

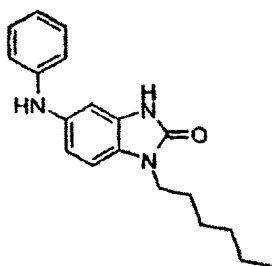


5-anilino-1-butil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

25

30

35

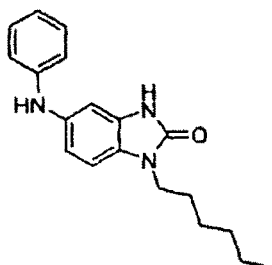


5-anilino-1-pentil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

40

45

50

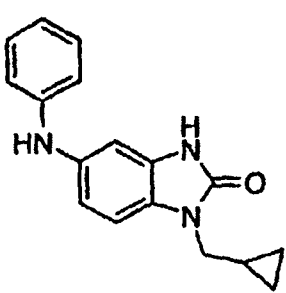
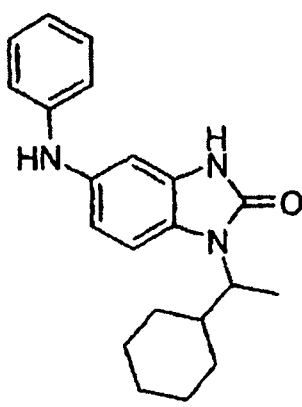
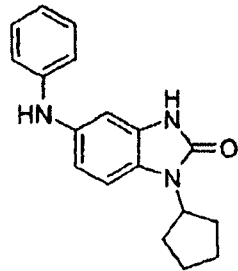


5-anilino-1-hexil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

55

60

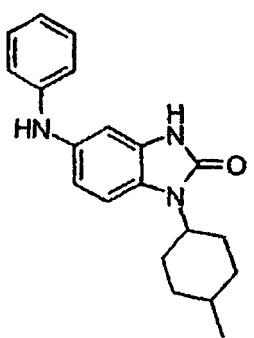
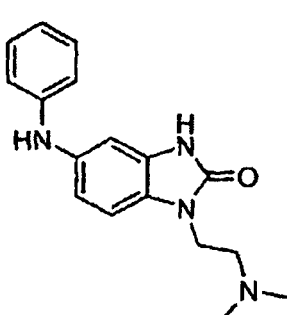
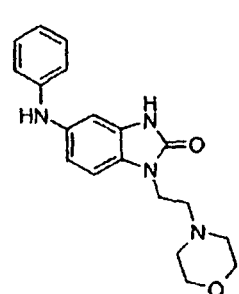
65

5 10 15	 <p>5-anilino-1-(ciclopropilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
20 25 30 35	 <p>5-anilino-1-(1-ciclohexil-etil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
40 45 50	 <p>5-anilino-1-ciclopentil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>

55

60

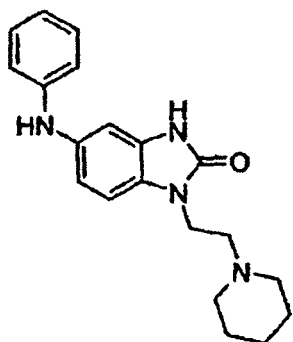
65

5 10 15	 <p>5-anilino-1-(4-metilciclohexil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
20 25 30 35	 <p>5-anilino-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
40 45 50 55 60 65	 <p>5-anilino-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>

5

10

15

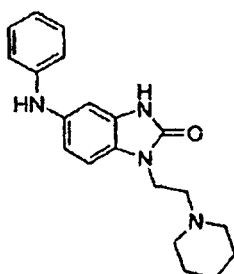


5-anilino-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

20

25

30



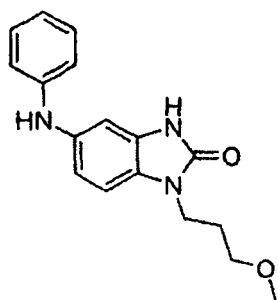
5-anilino-1-(2-piperidin-1-iletil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

35

40

45

50



2-(5-anilino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)etil-carbamato de terc-butilo;

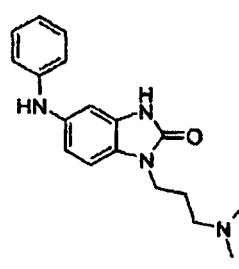
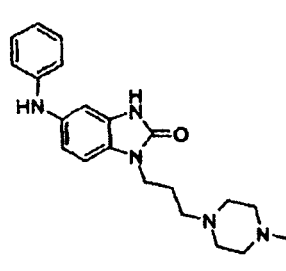
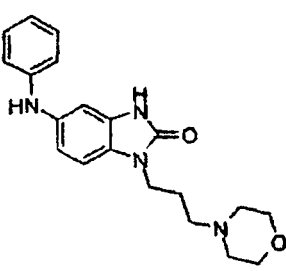
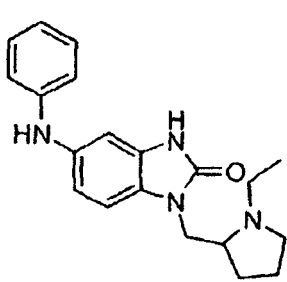
55

60

65

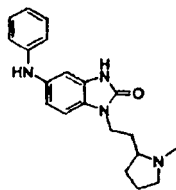
ES 2 297 265 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

	<p>5-anilino-1-(3-metoxipropil)- 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2- ona;</p>
	<p>5-anilino-1-[3-dimetilamino] propil]-1,3-dihidro-2H-benz- imidazol-2-ona;</p>
	<p>5-anilino-1-[3-(4-metilpi- perazin-1-il)propil]-1,3-di- hidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
	<p>5-anilino-1-(3-morfolin-4-il- propil)-1,3-dihidro-2H-benz- imidazol-2-ona;</p>

65

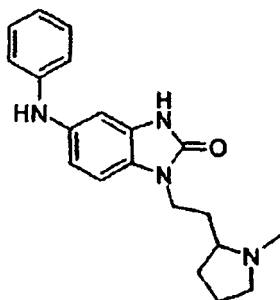
5



10

5-anilino-1-[(1-etilpirro-  
lidin-2-il)metil]-1,3-dihi-  
dro-2H-benzimidazol-2-ona;

15

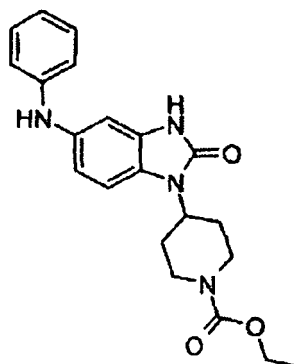


20

5-anilino-1-[2-(1-metil-  
pirrolidin-2-il)etil]-1,3-  
dihidro-2H-benzimidazol-2-  
ona;

25

30



35

4-(5-anilino-2-oxo-2,3-di-  
hidro-1H-benzimidazol-1-il)  
piperidin-1-carboxilato de  
etilo;

40

45

50

o los ácidos farmacéuticamente aceptables y sales o isómeros de los mismos.

55

60

65

ES 2 297 265 T3

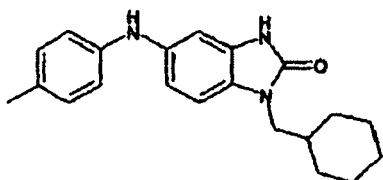
Los siguientes son compuestos de la invención que pueden obtenerse mediante los métodos proporcionados en los esquemas generales y ejemplos de trabajo, y métodos ya conocidos en la técnica:

TABLA II

5

10

15

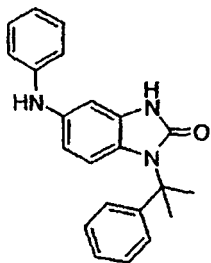


1-ciclohexilmetil-5-p-tolil-amino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

20

25

30



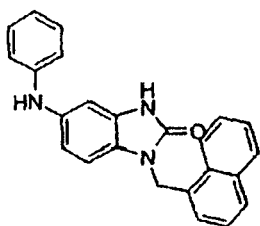
5-anilino-1-(1-metil-1-fenil-etil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

35

40

45

50

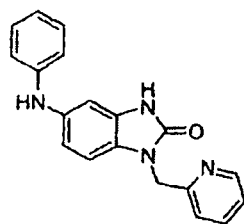


5-anilino-1-(1-naftilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

55

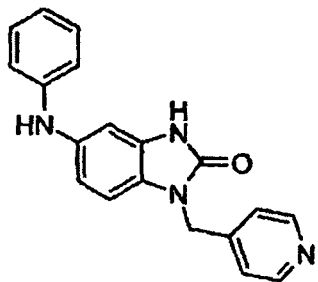
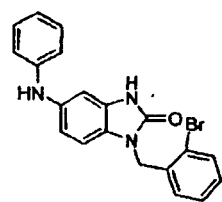
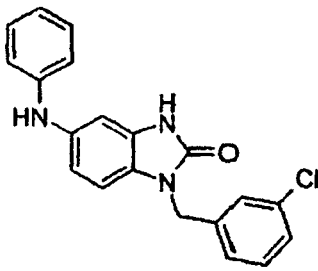
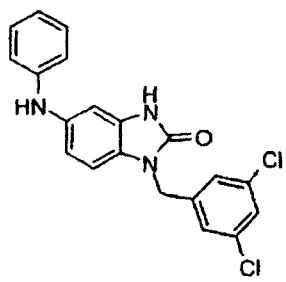
60

65



5-anilino-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

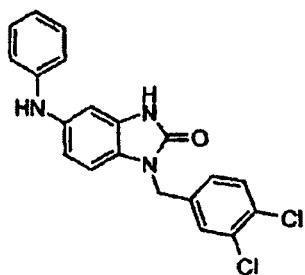
ES 2 297 265 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>5-anilino-1-(piridin-4-ilme- til)-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>5-anilino-1-(2-bromobencil)- 1,3-dihidro-2H-benzimidazol- 2-ona;</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>5-anilino-1-(3-clorobencil)- 1,3-dihidro-2H-benzimidazol- 2-ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> 	<p>5-anilino-1-(3,5-dicloroben- cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>

5

10

15

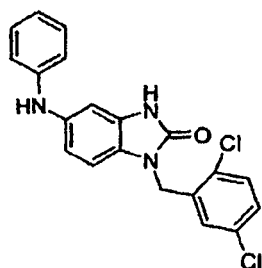


5-anilino-1-(3,4-dicloroben-  
cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi-  
dazol-2-ona;

20

25

30

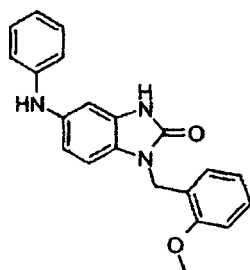


5-anilino-1-(2,5-dicloro-  
bencil)-1,3-dihidro-2H-benz-  
imidazol-2-ona;

35

40

45



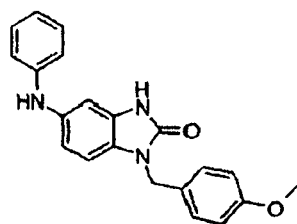
5-anilino-1-(2-metoxibencil)-  
1,3-dihidro-2H-benzimidazol-  
2-ona;

50

55

60

65

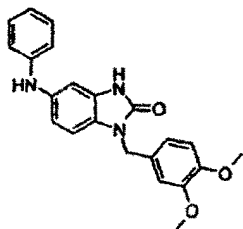


5-anilino-1-(4-metoxibencil)-  
1,3-dihidro-2H-benzimidazol-  
2-ona;

5

10

15

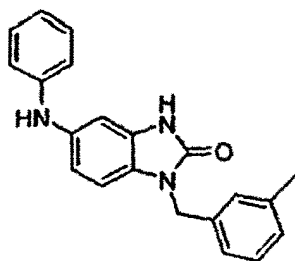


5-anilino-1-(3,4-dimetoxiben-  
cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi-  
dazol-2-ona;

20

25

30

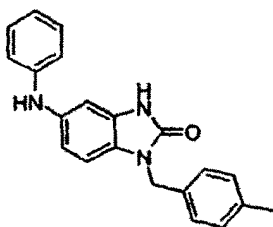


5-anilino-1-(3-metilbencil)-  
1,3-dihidro-2H-benzimidazol-  
2-ona;

35

40

45

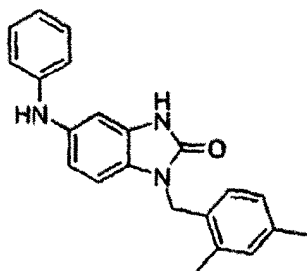


5-anilino-1-(4-metilbencil)-  
1,3-dihidro-2H-benzimidazol-  
2-ona;

50

55

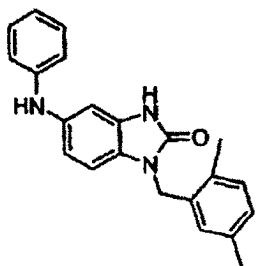
60



5-anilino-1-(2,4-dimetilben-  
cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi-  
dazol-2-ona;

65

5

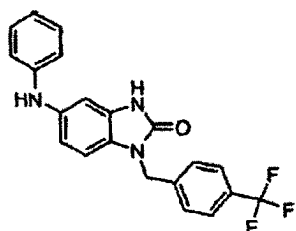


5-anilino-1-(2,5-dimetilben-  
cil)-1,3-dihidro-2H-benzimi-  
dazol-2-ona;

10

15

20

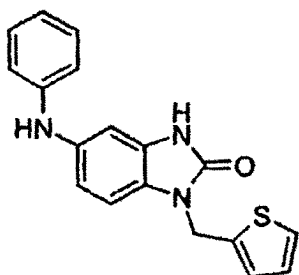


5-anilino-1-[4-(trifluorme-  
til)encil]-1,3-dihidro-2H-  
benzimidazol-2-ona;

25

30

35

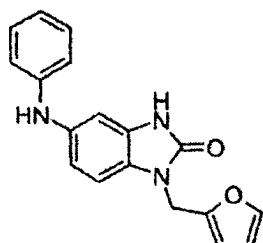


5-anilino-1-(tien-2-ilmetil)-  
1,3-dihidro-2H-benzimidazol-  
2-ona;

40

45

50

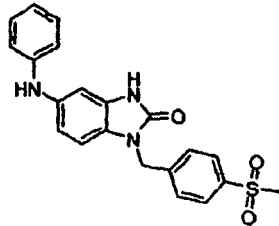
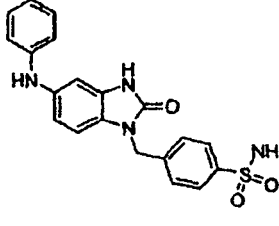
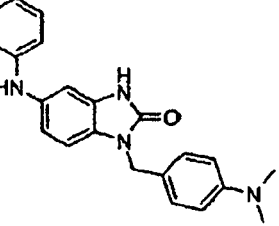
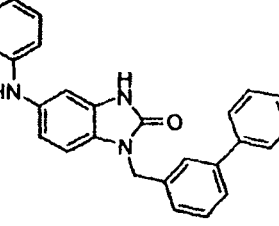
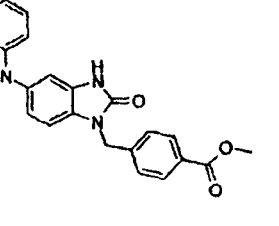


5-anilino-1-(2-furilmetil)-  
1,3-dihidro-2H-benzimidazol-  
2-ona;

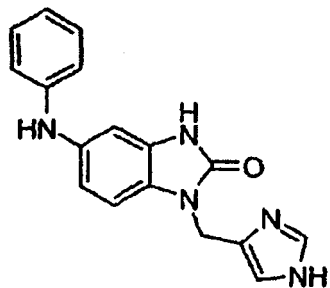
55

60

65

<p>5</p> <p>10</p> 	<p>5-anilino-1-[4-(metilsulfonyl) bencil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> 	<p>4-[(5-anilino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)metil]bencenosulfonamida;</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	<p>5-anilino-1-[4-(dimetilamino) bencil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>45</p> <p>50</p> 	<p>5-anilino-1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> 	<p>4-[(5-anilino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoato de metilo;</p>

5



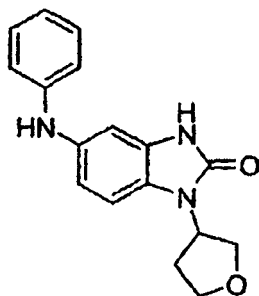
5-anilino-1-(1H-imidazol-4-  
ilmetil)-1,3-dihidro-2H-benz-  
imidazol-2-ona;

10

15

20

25



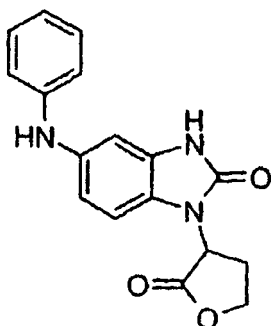
5-anilino-1-tetrahidrofuran-  
3-il-1,3-dihidro-2H-benzimi-  
dazol-2-ona;

30

35

40

45



5-anilino-1-(2-oxotetrahidro-  
furan-3-il)-1,3-dihidro-2H-  
benzimidazol-2-ona;

50

55

60

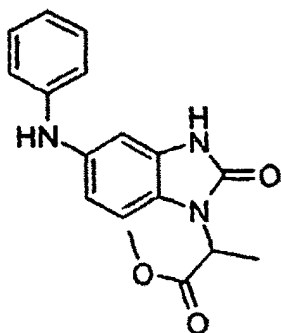
65

5

10

15

20

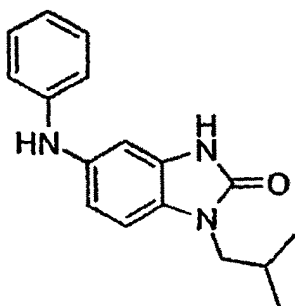


2-(5-anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-il) propanoato de metilo;

25

30

35



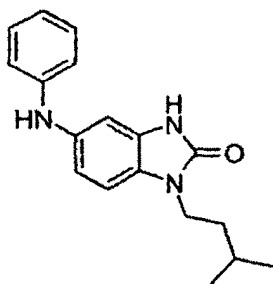
5-anilino-1-isobutil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

40

45

50

55

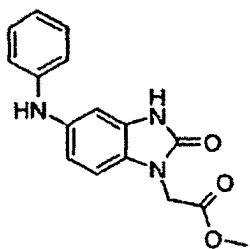


5-anilino-1-(3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

60

65

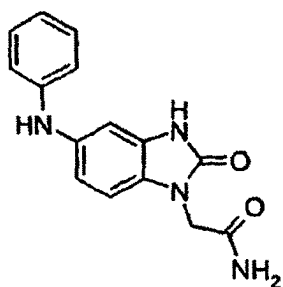
5



(5-anilino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)acetato de metilo;

10

15

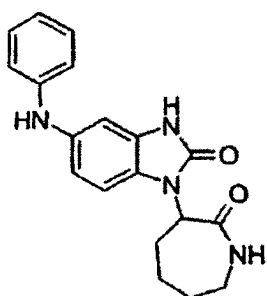


2-(5-anilino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

20

25

30

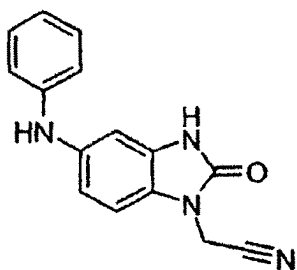


5-anilino-1-(2-oxoazepan-3-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

35

40

45



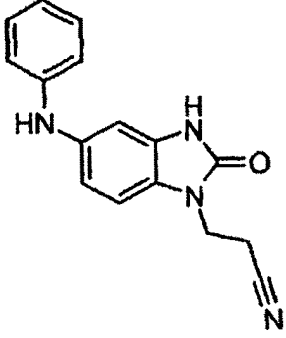
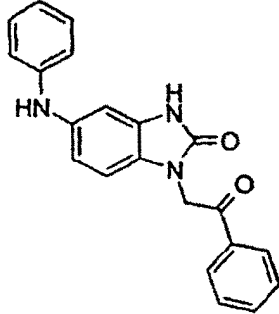
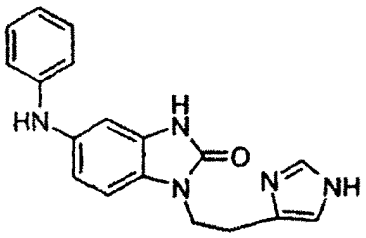
(5-anilino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)acetoni-trilo;

50

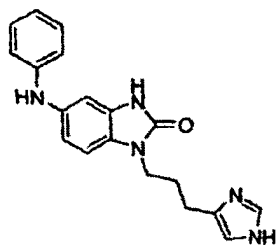
55

60

65

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p>  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a 3-cyanopropyl group at position 1. An anilino group is attached to the benzene ring at position 5.</p>	<p>3-(5-anilino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)propanonitrilo;</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a 2-oxo-2-phenylethyl group at position 1. An anilino group is attached to the benzene ring at position 5.</p>	<p>5-anilino-1-(2-oxo-2-fenil-etil)1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p>  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a 2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl group at position 1. An anilino group is attached to the benzene ring at position 5.</p>	<p>5-anilino-1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>

5

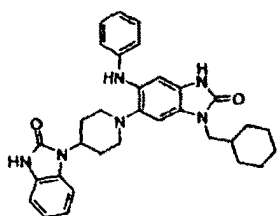


5-anilino-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)propil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

10

15

20

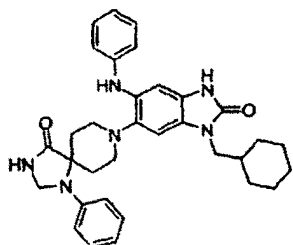


1-ciclohexilmetil-6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-il]-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

25

30

35

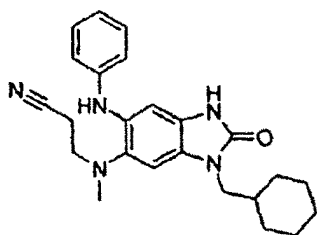


8-[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona;

40

45

50



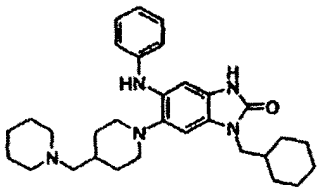
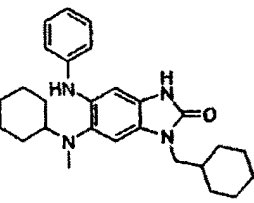
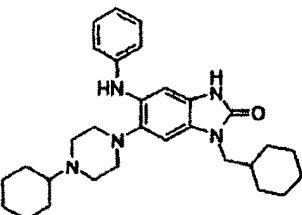
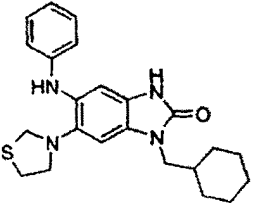
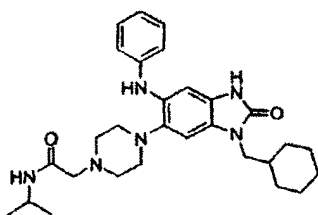
3-[(6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)(metil)amino]propanonitrilo;

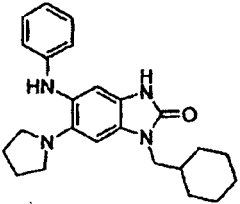
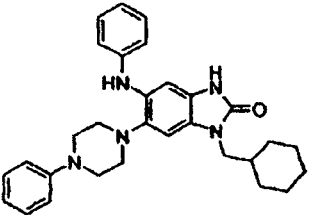
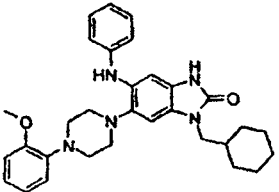
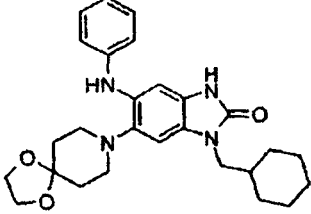
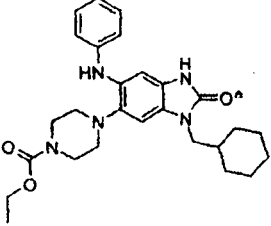
55

60

65

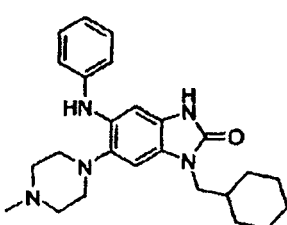
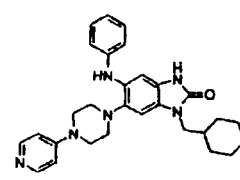
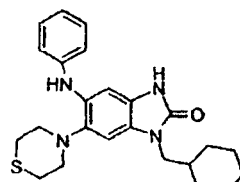
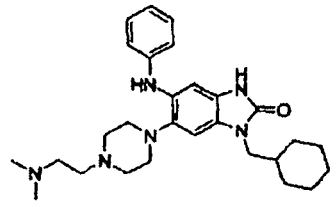
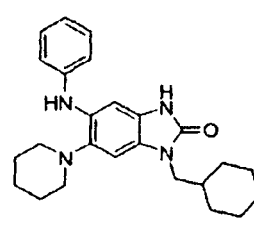
ES 2 297 265 T3

<p>5</p> <p>10</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-[4-(piperidin-1-ilmetil)pipe- ridin-1-il]-1,3-dihidro-2H-benz- imidazol-2-ona;</p>
<p>15</p> <p>20</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-[ciclohexil(metil)amino]-1,3- dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)- 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2- ona;</p>
<p>40</p> <p>45</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(1,3-tiazolidin-3-il)-1,3-di- hidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> 	<p>2{4-[6-anilino-3-(ciclohexil- metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H- benzimidazol-5-il]piperazin-1- il}-N-isopropilacetamida;</p>

<p>5</p> <p>10</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- - 2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>15</p> <p>20</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,3- dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>25</p> <p>30</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-[4-(2-metoxifenil)piperazin- 1-il]-1,3-dihidro-2H-benzimida- zol-2-ona;</p>
<p>35</p> <p>40</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5] dec-8-il)-1,3-dihidro-2H-benz- imidazol-2-ona;</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> 	<p>4-[6-anilino-3- (ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3- dihidro-1H-benzimi-dazol-5- il]piperazin-1-carboxi-lato de etilo;</p>

60

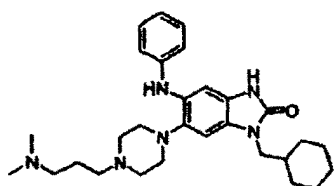
65

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3- dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(4-piridin-4-ilpiperazin-1- il)-1,3-dihidro-2H-benzimida- zol-2-ona;</p>
<p>30</p> <p>35</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-tiomorfolin-4-il-1,3-dihi- dro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>40</p> <p>45</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-{4-[2-(dimetilamino)etil]pi- perazin-1-il}-1,3-dihidro-2H- benzimidazol-2-ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-piperiridin-1-il-1,3-dihi- dro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>

ES 2 297 265 T3

5

10

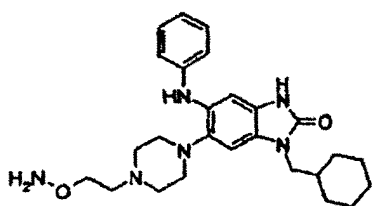


5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-{4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}-1,3-dihidro-12H-benzimidazol-2-ona;

15

20

25

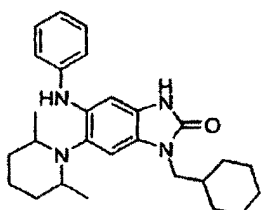


6-{4-[2-(aminooxi)etil]piperazin-1-il}-5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

30

35

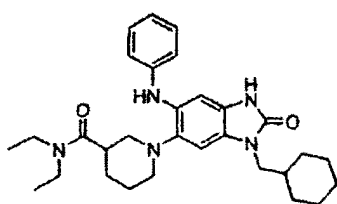
40



5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

45

50

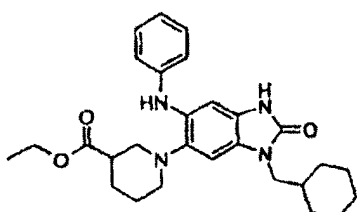


1-[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]-N,N-dietilpiperidin-3-carboxamida;

55

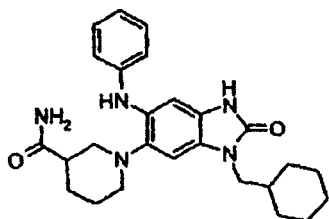
60

65



1-[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]piperidin-3-carboxilato de etilo;

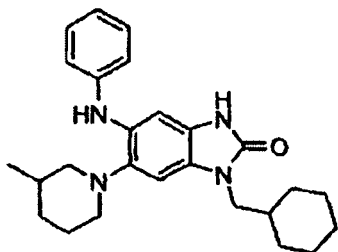
5



10

1-[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]piperidin-3-carboxamida;

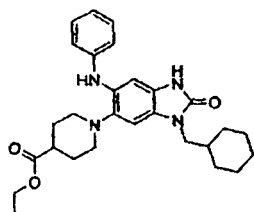
15



20

5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-(3-metilpiperidin-1-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

25

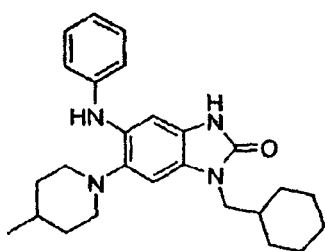


30

1-[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]piperidin-4-carboxilato de etilo;

35

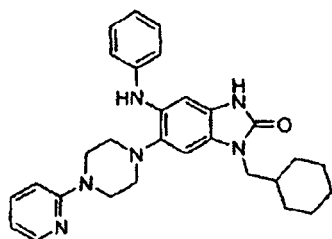
40



45

5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-(4-metilpiperidin-1-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

50

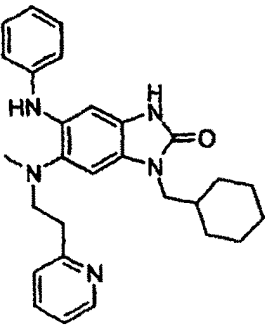
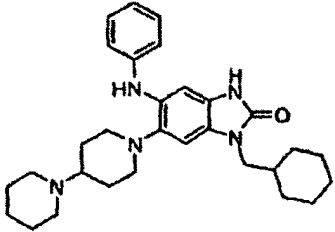
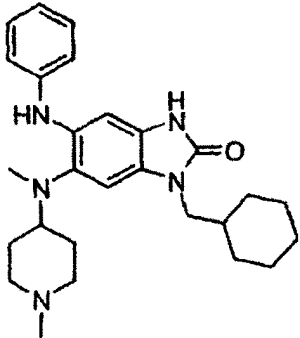
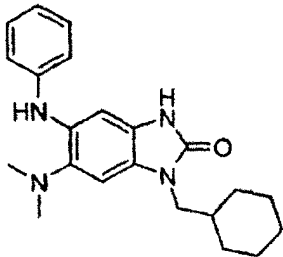


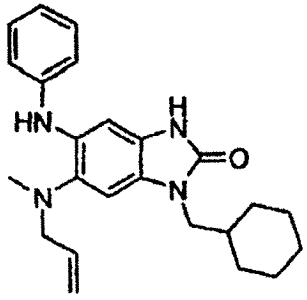
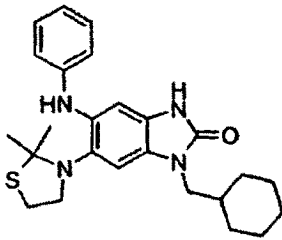
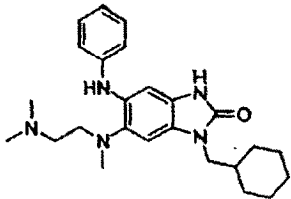
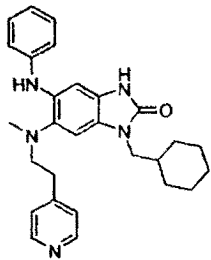
55

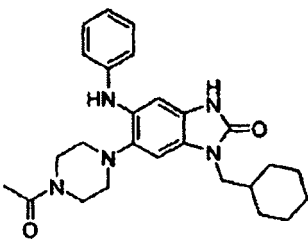
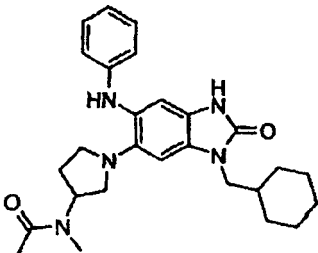
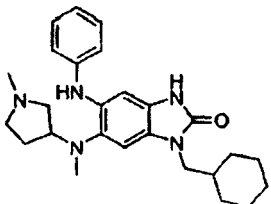
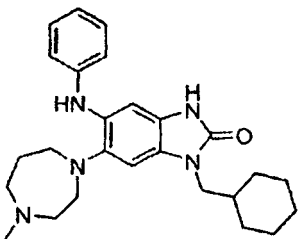
5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

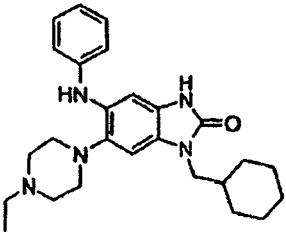
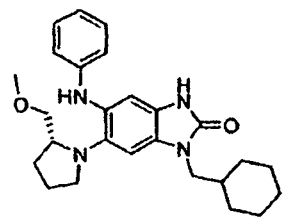
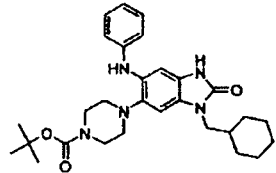
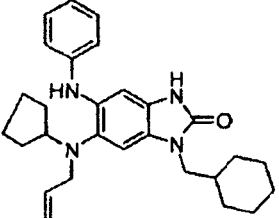
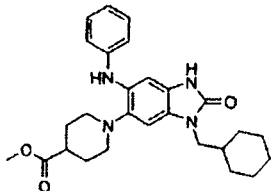
60

65

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilme- til)-6-[metil(2-piridin-2-il- etil)amino]-1,3-dihidro-2H- benzimidazol-2-ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>5-anilino-6-(1,4'-bipipe- ridin-1'-il)-1-(ciclohexilme- til)-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-[metil(1-metilpiperidin-4- il)amino]-1,3-dihidro-2H-benz- imidazol-2-ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(dimetilamino)-1,3-dihidro- 2H-benzimidazol-2-ona;</p>

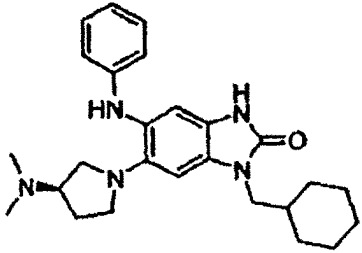
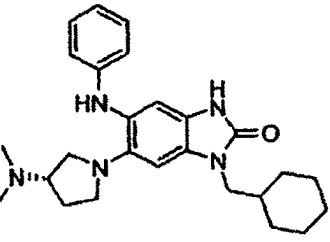
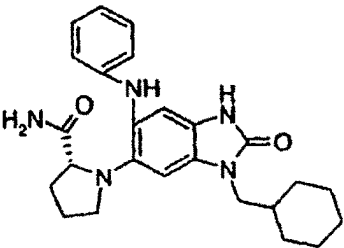
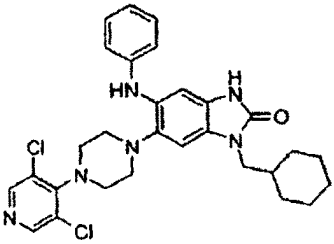
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>6-[alil(metil) amino]-5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-(2,2-dimetil-1,3-tiazolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>35</p> <p>40</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-[[2-(dimetilamino)etil](metil) amino]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-[metil(2-piridin-4-ilet)il] amino]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>6-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>N-(1-[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]pirrolidin-3-il)-N-metilacetamida;</p>
<p>35</p> <p>40</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>

<p>5</p> <p>10</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexil- metil)-6-(4-etil-piperazin-1- il)-1,3-dihidro-2H-benzimida- zol-2-ona;</p>
<p>15</p> <p>20</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilme- til)-6-[(2R)-2-(metoximetil) pirrolidin-1-il]-1,3-dihidro- 2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>25</p> <p>30</p> 	<p>4-[6-anilino-3-(ciclohexil- metil)-2-oxo-2,3-dihidro-2H- benzimidazol-5-il]piperazin-1- carboxilato de terc-butilo;</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>6-[alil(ciclopentil)amino]- 5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2- ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> 	<p>1-[6-anilino-3-(ciclohexilme- til)-2-oxo-2,3-dihidro-1H- benzimidazol-5-il]piperidin-4- carboxilato de metilo;</p>

60

65

<p>5</p> <p>10</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	<p>1-[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]-D-prolinamida;</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-[4-(3,5-dicloropiridin-4-il)piperazin-1-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>

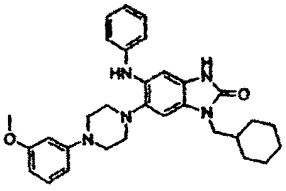
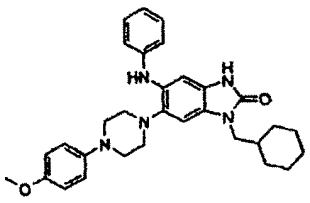
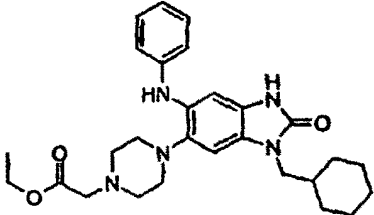
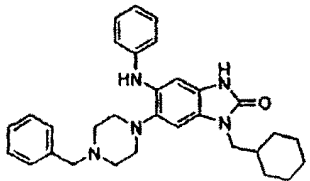
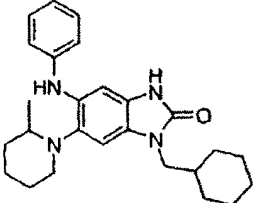
60

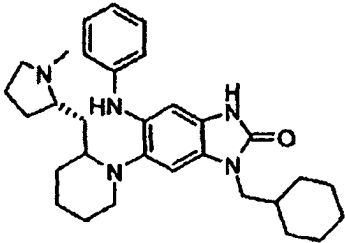
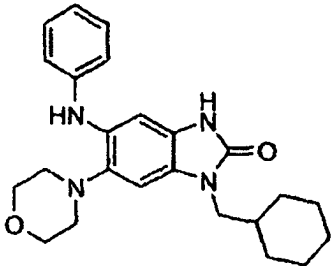
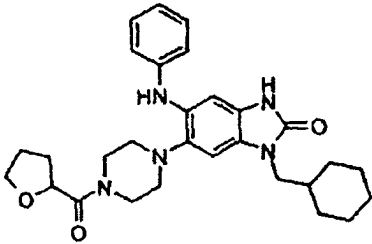
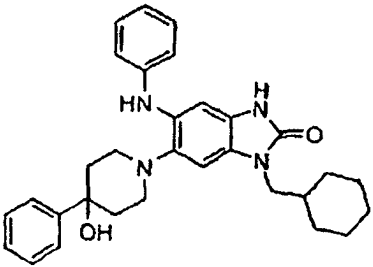
65

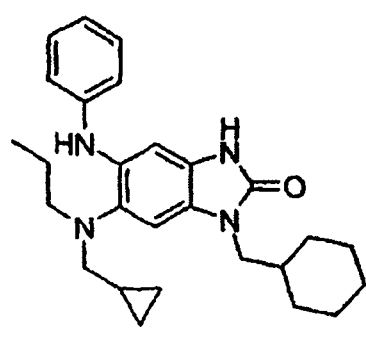
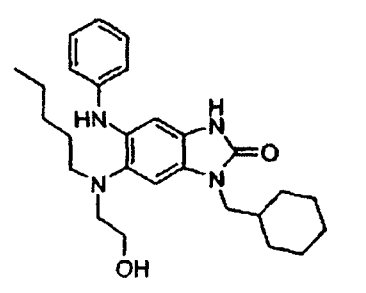
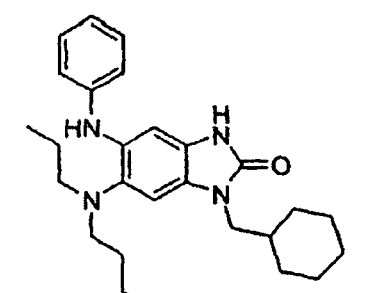
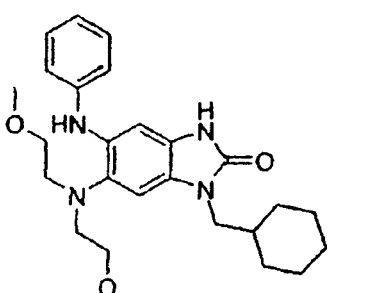
<p>5</p> <p>10</p>	<p>1-[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo;</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	<p>6-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>3-{4-[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]piperazin-1-il}pirazin-2-carbonitrilo;</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p>	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-(dietilamino)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>

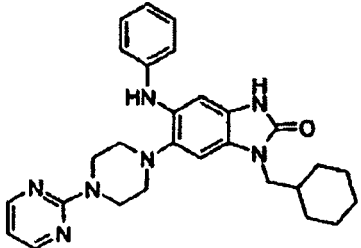
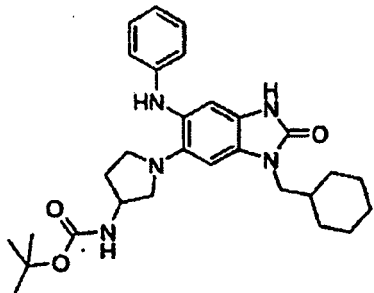
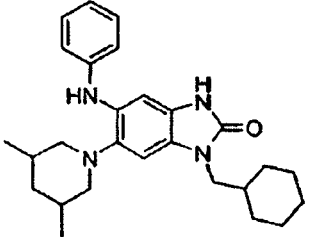
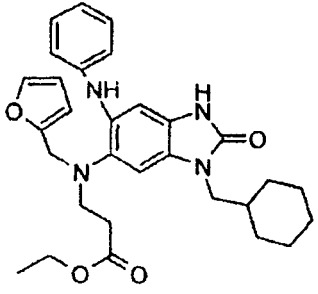
60

65

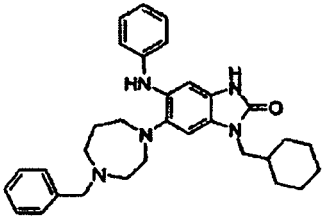
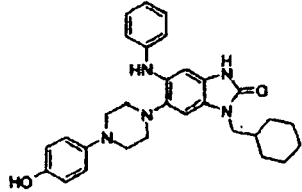
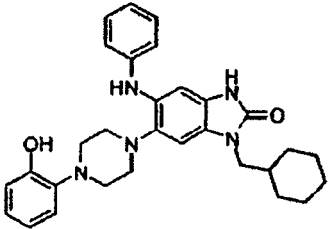
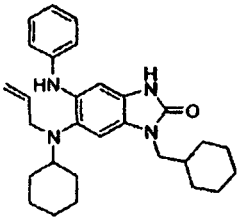
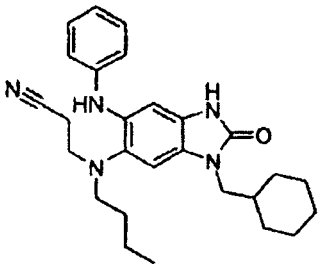
<p>5</p> <p>10</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-[4-(3-metoxifenil)piperazin- 1-il]-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>
<p>15</p> <p>20</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-[4-(4-metoxifenil)piperazin- 1-il]-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> 	<p>{4-[6-anilino-3-(ciclohexil- metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H- benzimidazol-5-il]piperazin-1- il}acetato de etilo;</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> 	<p>5-anilino-6-(4-bencilpiperaza- zin-1-il)-1-(ciclohexilmetil)- 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2- ona;</p>
<p>55</p> <p>60</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(2-metilpiperidin-1-il)-1,3- dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>

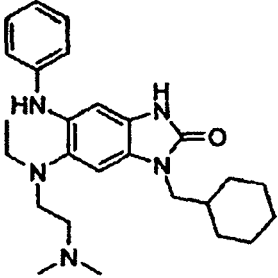
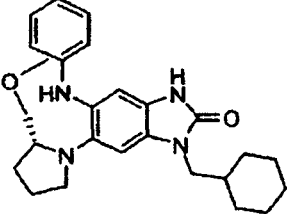
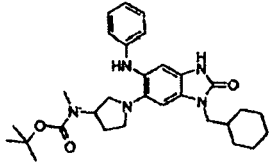
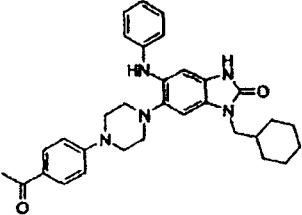
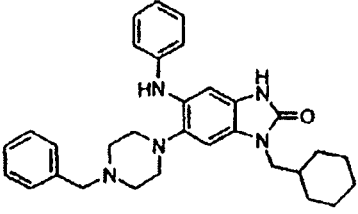
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(2{[(2S)-1-metilpirrolidin- 2-il]metil}piperidin-1-il)- 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2- ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilme- til)-6-morfolin-4-il)-1,3-di- hidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilme- til)-6-[4-(tetrahidrofuran- 2-ilcarbonyl)piperazin-1-il]- 1,3-dihidro-2H-benzimidazol- 2-ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin- 1-il)-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>

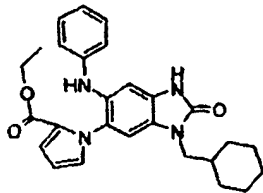
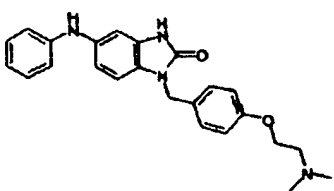
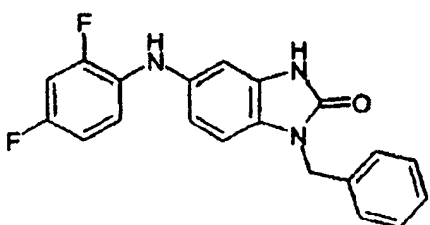
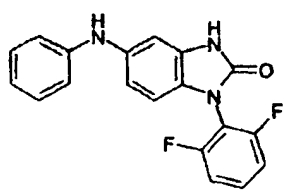
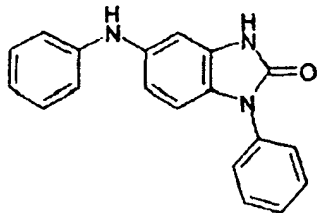
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-[(ciclopropilmetil) (propil) amino]-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-[(2-hidroxietyl) (pentil) ami- no]-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>5-anilino-6-[butil (propil) ami- no]-1-(ciclohexilmetil)-1,3- dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> 	<p>5-anilino-6-[bis (2-metoxietyl) amino]-1-ciclohexilmetil)-1,3- dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>

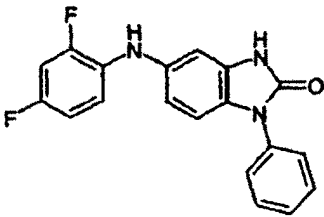
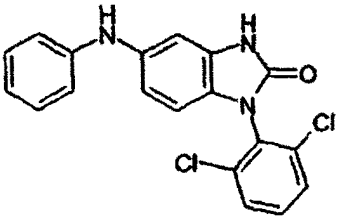
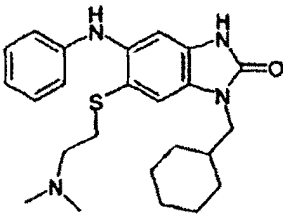
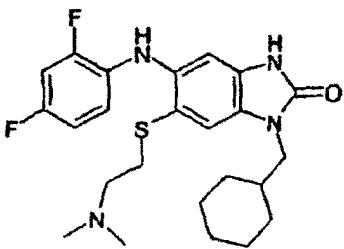
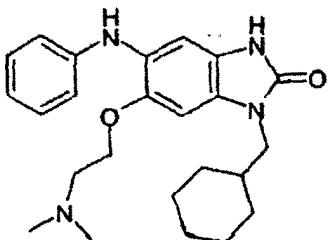
5 10	 <p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(4-pirimidin-2-il)piperazin- 1-il)-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>
15 20 25	 <p>1-[6-anilino-3-(ciclohexil- metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H- benzimidazol-5-il]pirrolidin- 3-ilcarbamato de terc-butilo;</p>
30 35 40	 <p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)- 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2- ona;</p>
45 50 55 60	 <p>N-[6-anilino-3-(ciclohexil- metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H- benzimidazol-5-il]-N-(2-furil- metil)-beta-alaninato de etilo</p>

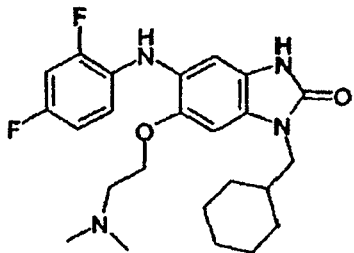
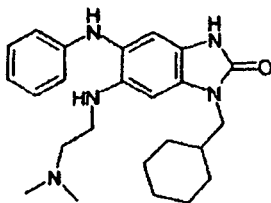
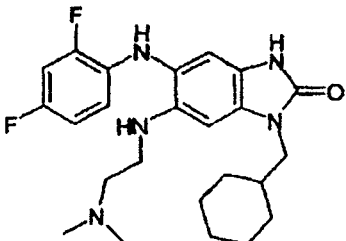
5 10 15	<p>The structure shows a benzimidazole core. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 3, there is a cyclohexylmethyl group (-CH2-C6H11). At position 2, there is a carbonyl group (=O). At position 6, there is a diazepane ring system attached via its nitrogen atom. The diazepane ring is further substituted with a tert-butyl ester group (-COO-C(CH3)3).</p>	4-[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo;
20 25 30	<p>The structure shows a benzimidazole core. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 1, there is a cyclohexylmethyl group (-CH2-C6H11). At position 6, there is a methylamino group (-NH-CH3) and a 2-phenylethylamino group (-NH-CH2-CH2-C6H5).</p>	5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-[metil(2-feniletil)amino]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;
35 40 45	<p>The structure shows a benzimidazole core. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 1, there is a cyclohexylmethyl group (-CH2-C6H11). At position 6, there is a propylamino group (-NH-CH2-CH2-CH3) and a 2-methoxyethylamino group (-NH-CH2-CH2-O-CH3).</p>	5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-[(2-metoxietil)(propil)amino]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;
50 55 60 65	<p>The structure shows a benzimidazole core. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 1, there is a cyclohexylmethyl group (-CH2-C6H11). At position 6, there is a piperazine ring system attached via its nitrogen atom. The piperazine ring is further substituted with a 4-nitrophenyl group (-C6H4-NO2).</p>	5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

<p>5</p> <p>10</p> 	<p>5-anilino-6-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-1-(ciclohexilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>15</p> <p>20</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-[4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>25</p> <p>30</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-6-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>6-[alil(ciclohexil)amino]-5-anilino-1-(ciclohexilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> 	<p>3-[[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il](butil)amino]propanonitrilo;</p>

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>5-anilino-1-(ciclohexilmetil)- 6-[[2-(dimetilamino)etil] (etil)amino]-1,3-dihidro-2H- benzimidazol-2-ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-6-((R)-2- metoximetil-pirrolidin-1-il)- 5-fenilamino-1,3-dihidro-benz- imidazol-2-ona;</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	<p>1-[6-anilino-3-(ciclohexilme- til)-2-oxo-2,3-dihidro-1H- benzimidazol-5-il]pirrolidin- 3-il(metil)carbamato de terc- butilo;</p>
<p>45</p> <p>50</p> 	<p>6-[4-(4-acetilfenil)piperazin- 1-il]-5-anilino-1-(ciclohexil- metil)-1,3-dihidro-2H-benzimi- dazol-2-ona;</p>
<p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> 	<p>6-(4-bencil-piperazin-1-il)- 1-ciclohexilmetil-5-fenilami- no-1,3-dihidro-benzimidazol- 2-ona;</p>

<p>5</p>  <p>10</p>	<p>1-[6-anilino-3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo;</p>
<p>15</p>  <p>20</p>	<p>1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>25</p>  <p>30</p> <p>35</p>	<p>5-(2,4-difluor-fenilamino)-1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>40</p>  <p>45</p>	<p>1-(2,6-difluor-fenil)-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>50</p>  <p>55</p> <p>60</p>	<p>1-fenil-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>

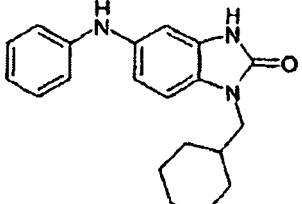
<p>5</p>  <p>10</p>	<p>5-(2,4-difluor-phenilamino)-1-fenil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>15</p>  <p>20</p>	<p>1-(2,6-dicloro-fenil)-5-fenil-amino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>25</p>  <p>30</p> <p>35</p>	<p>1-ciclohexilmetil-6-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>40</p>  <p>45</p> <p>50</p>	<p>1-ciclohexilmetil-5-(2,4-difluor-phenilamino)-6-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>55</p>  <p>60</p> <p>65</p>	<p>1-ciclohexilmetil-6-(2-dimetilamino-etoxi)-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>

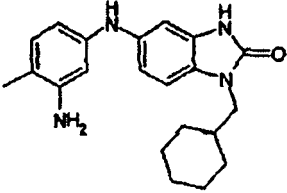
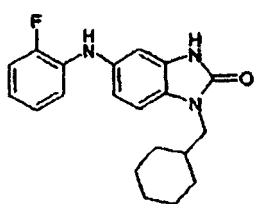
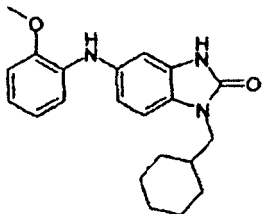
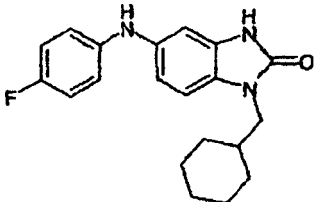
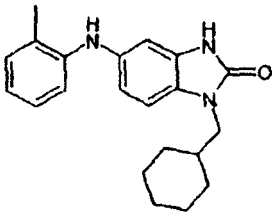
<p>5</p>  <p>10</p>	<p>1-ciclohexilmetil-5-(2,4-difluor-fenilamino)-6-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>15</p>  <p>20</p> <p>25</p>	<p>1-ciclohexilmetil-6-(2-dimetilamino-etilamino)-5-fenil-amino-1,3-dihidro-benzoimida-zol-2-ona;</p> <p>y</p>
<p>30</p>  <p>35</p> <p>40</p>	<p>1-ciclohexilmetil-5-(2,4-difluor-fenilamino)-6-(2-dime-tilamino-etilamino)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona;</p>

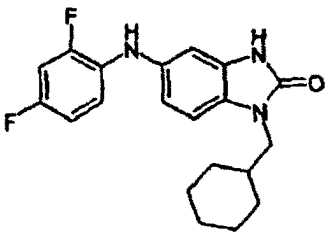
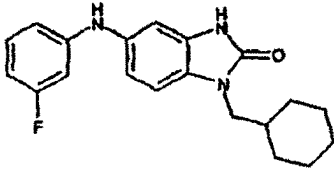
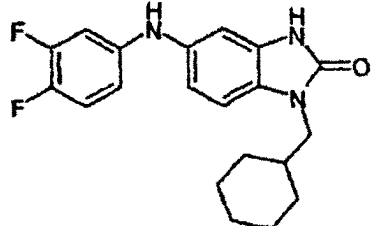
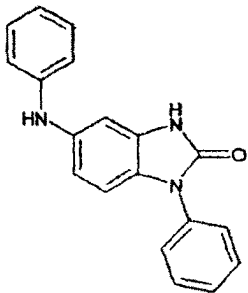
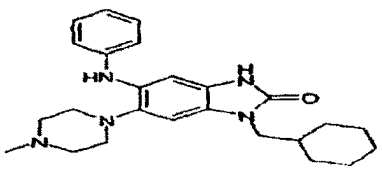
o los ácidos y sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

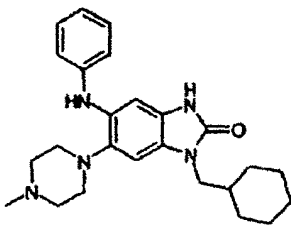
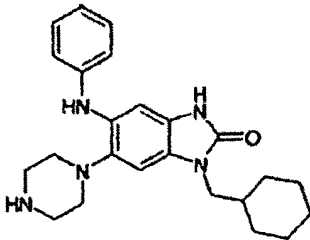
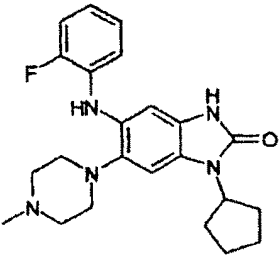
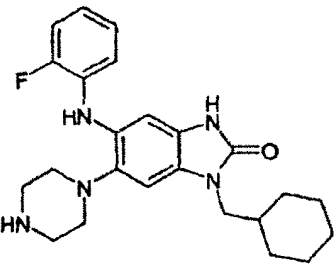
Los siguientes son compuestos preferidos de la invención:

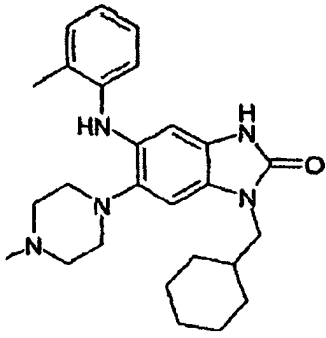
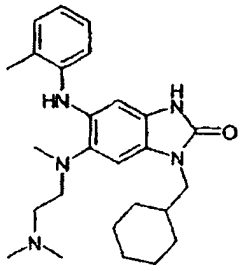
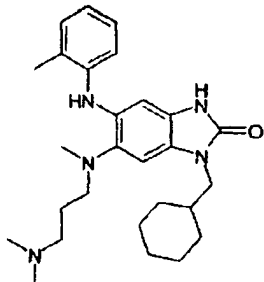
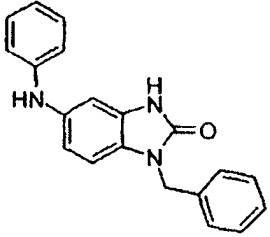
TABLA III

<p>50</p>  <p>55</p> <p>60</p>	<p>1-ciclohexilmetil-5-fenilami-no-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
---	---

5 10 	5-(3-amino-4-metil-fenilami- no)-1-ciclohexilmetil-1,3- dihidro-2H-benzoimidazol-2- ona;
15 20 	1-ciclohexilmetil-5-(2-fluor- fenilamino)-1,3-dihidro-ben- zoimidazol-2-ona;
25 30 35 	1-ciclohexilmetil-5-(2-meto- xi-fenilamino)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-ona;
40 45 	1-ciclohexilmetil-5-(4-fluor- fenilamino)-1,3-dihidro-ben- zoimidazol-2-ona;
50 55 60 	1-ciclohexilmetil-5-o-tolil- amino-1,3-dihidro-benzoimi- dazol-2-ona;

5		1-ciclohexilmetil-5-(2,4-di-fluor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
10		
15		1-ciclohexilmetil-5-(3-fluor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
20		
25		1-ciclohexilmetil-5-(3,4-di-fluor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
30		
35		
40		1-fenil-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
45		
50		
55		1-ciclohexilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
60		
65		

5 10 15	 <p>1-ciclohexilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
20 25 30	 <p>1-ciclohexilmetil-5-fenilamino-6-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
35 40 45	 <p>1-ciclopentil-5-(2-fluor-fenilamino)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
50 55 60	 <p>1-ciclohexilmetil-5-(2-fluor-fenilamino)-6-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>

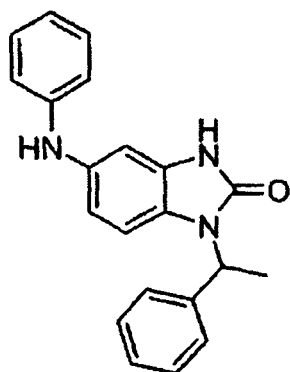
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-5-o-tolilami-no-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-6-[(2-dime-tilamino-etil)-metil-amino]-5-o-tolilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> 	<p>1-ciclohexilmetil-6-[(3-dime-tilamino-propil)-metil-amino]-5-o-tolilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> 	<p>5-anilino-1-bencil-1,3-dihi-dro-2H-benzimidazol-2-ona;</p>

5

10

15

20



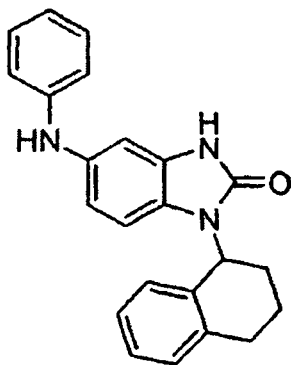
5-anilino-1-(1-phenyletil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

25

30

35

40



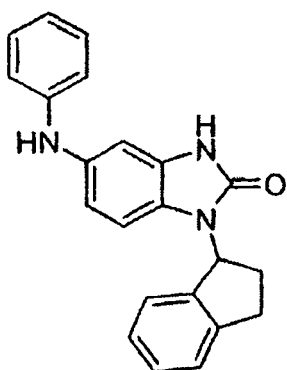
5-anilino-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

45

50

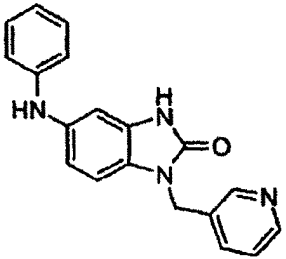
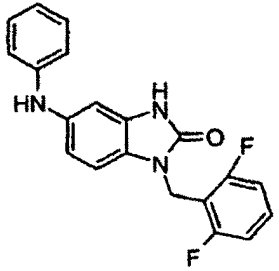
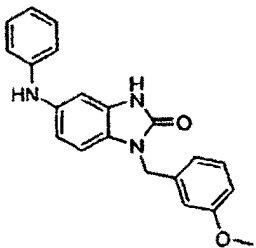
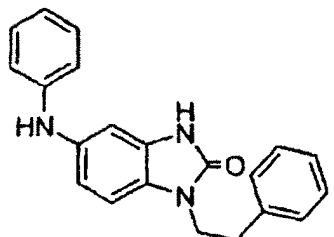
55

60

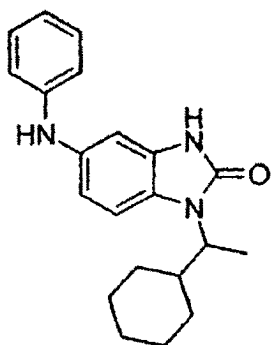
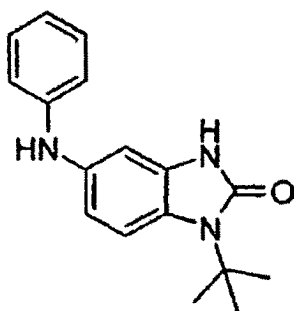
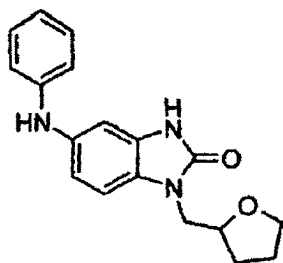


5-anilino-1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

65

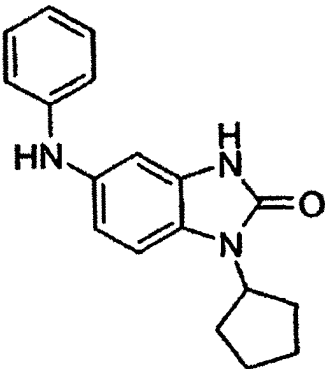
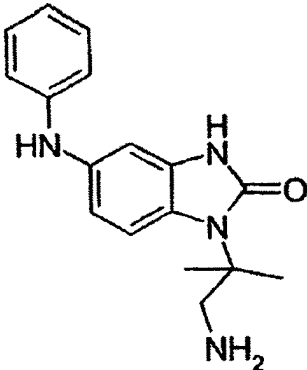
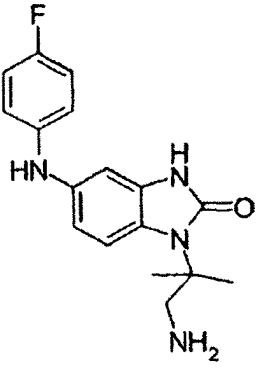
5 10 15	 <p>Chemical structure of 5-anilino-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one. It features a benzimidazole ring system with an anilino group at position 5 and a (3-pyridyl)methyl group at position 1. The 2-position is a carbonyl group.</p>	5-anilino-1-(piridin-3-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;
20 25 30	 <p>Chemical structure of 5-anilino-1-(2,6-difluorobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one. It features a benzimidazole ring system with an anilino group at position 5 and a (2,6-difluorophenyl)methyl group at position 1. The 2-position is a carbonyl group.</p>	5-anilino-1-(2,6-difluorobencil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;
35 40 45	 <p>Chemical structure of 5-anilino-1-(3-methoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one. It features a benzimidazole ring system with an anilino group at position 5 and a (3-methoxyphenyl)methyl group at position 1. The 2-position is a carbonyl group.</p>	5-anilino-1-(3-metoxibencil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;
50 55 60	 <p>Chemical structure of 5-anilino-1-(2-phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one. It features a benzimidazole ring system with an anilino group at position 5 and a (2-phenylethyl) group at position 1. The 2-position is a carbonyl group.</p>	5-anilino-1-(2-feniletil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

5 10 15	5-anilino-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;
20 25 30 35	5-anilino-1-ter-butil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;
40 45 50 55	5-anilino-1-(1-ciclohexil-etil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;



60

65

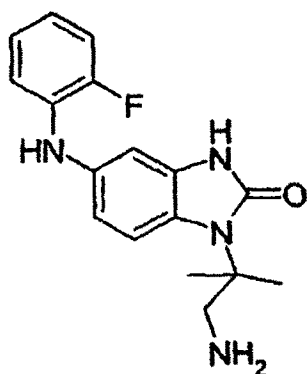
5 10 15 20	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a cyclopentyl group. At position 5, there is an anilino group (a benzene ring attached to an NH group).</p>	5-anilino-1-ciclopentil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;
25 30 35 40	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-amino-1,1-dimethyl-ethyl group. At position 5, there is a phenylamino group (a benzene ring attached to an NH group).</p>	1-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
45 50 55 60	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-amino-1,1-dimethyl-ethyl group. At position 5, there is a 4-fluorophenylamino group (a benzene ring with a fluorine atom at the para position, attached to an NH group).</p>	1-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-5-(4-fluor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

5

10

15

20



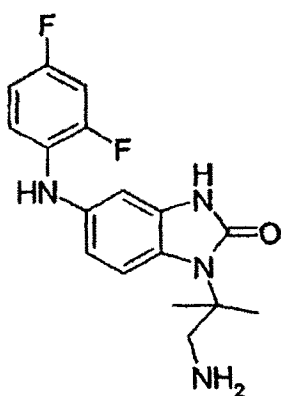
1-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-  
5-(2-fluor-fenilamino)-1,3-  
dihidro-benzoimidazol-2-ona;

25

30

35

40



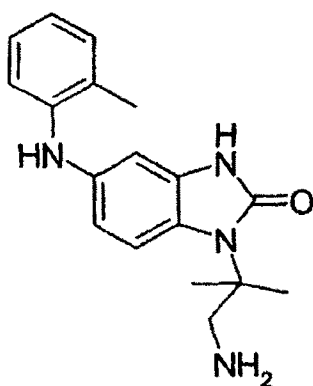
1-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-  
5-(2,4-difluor-fenilamino)-  
1,3-dihidro-benzoimidazol-2-  
ona;

45

50

55

60



1-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-  
5-o-tolilamino-1,3-dihidro-  
benzoimidazol-2-ona;

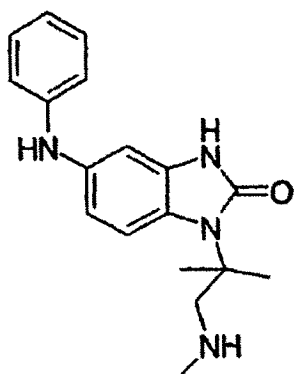
65

5

10

15

20



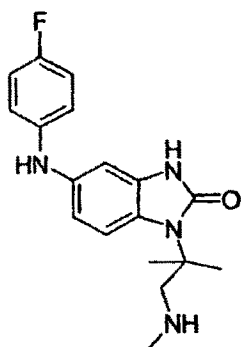
1-(1,1-dimetil-2-metilamino-  
etil)-5-fenilamino-1,3-dihidro-  
benzoimidazol-2-ona;

25

30

35

40



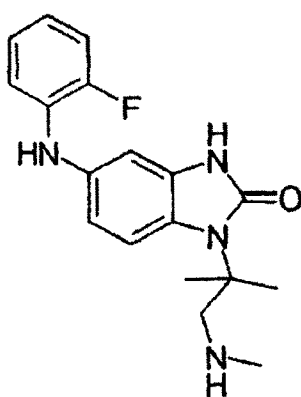
1-(1,1-dimetil-2-metilamino-  
etil)-5-(4-fluor-fenilamino)-  
1,3-dihidro-benzoimidazol-2-  
ona;

45

50

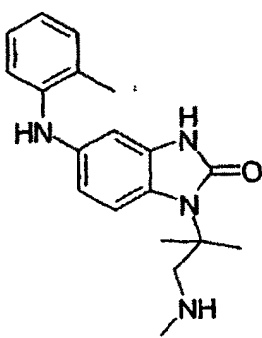
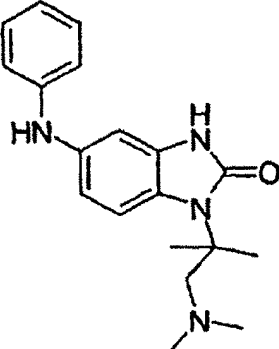
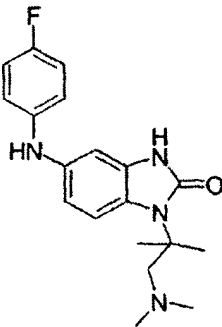
55

60



1-(1,1-dimetil-2-metilamino-  
etil)-5-(2-fluor-fenilamino)-  
1,3-dihidro-benzoimidazol-2-  
ona;

65

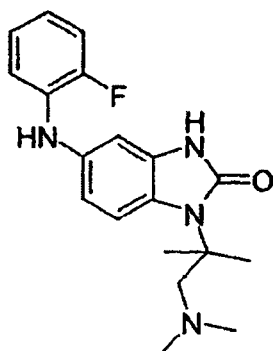
5 10 15 20	 <p>1-(1,1-dimetil-2-metilamino- etil)-5-o-tolilamino-1,3- dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
25 30 35 40	 <p>1-(2-dimetilamino-1,1-dimetil- etil)-5-fenilamino-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-ona;</p>
45 50 55 60 65	 <p>1-(2-dimetilamino-1,1-dimetil- etil)-5-((1E,3E)-4-fluor-1- vinil-penta-1,3-dienilamino)- 1,3-dihidro-benzoimidazol-2- ona;</p>

5

10

15

20



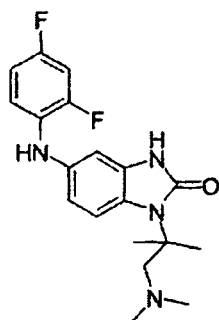
1-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-  
etil)-5-(2-fluor-fenilamino)-  
1,3-dihidro-benzoimidazol-2-  
ona;

25

30

35

40



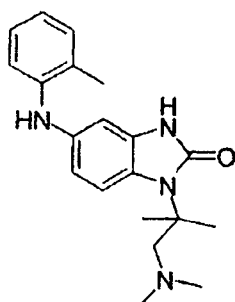
5-(2,4-difluor-fenilamino)-1-  
(2-dimetilamino-1,1-dimetil-  
etil)-1,3-dihidro-benzoimi-  
dazol-2-ona;

45

50

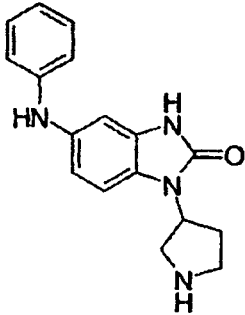
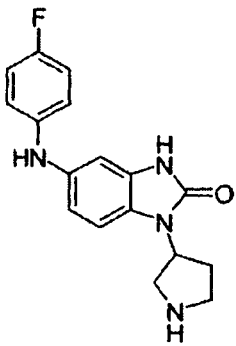
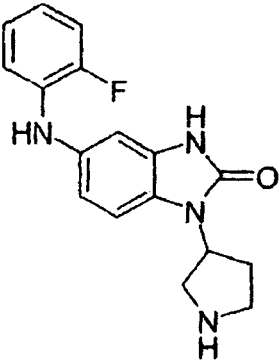
55

60



1-(2-dimetilamino-1,1-di-  
metil-etil)-5-o-tolilamino-  
1,3-dihidro-benzoimidazol-2-  
ona;

65

5 10 15	 <p>5-phenylamino-1-pyrrolidin-3-yl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one;</p>
25 30 35	 <p>5-(4-fluorophenylamino)-1-pyrrolidin-3-yl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one;</p>
40 45 50 55	 <p>5-(2-fluorophenylamino)-1-pyrrolidin-3-yl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one;</p>

60

65

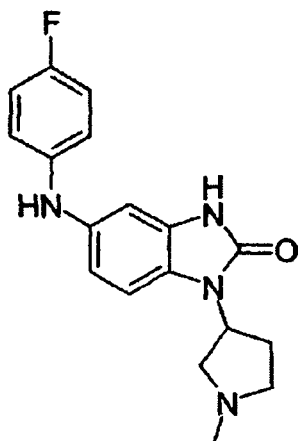
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an amino group (-NH-) attached to a 2,4-difluorophenyl ring. At position 1, there is a 3-pyrrolidinyl group (-N-CH2-CH2-CH2-CH2-).</p>	<p>5-(2,4-difluor-phenilamino)-1-pirrolidin-3-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an amino group (-NH-) attached to a 3-tolyl ring (a benzene ring with a methyl group at the 3-position). At position 1, there is a 3-pyrrolidinyl group (-N-CH2-CH2-CH2-CH2-).</p>	<p>1-pirrolidin-3-il-5-o-tolil-amino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an amino group (-NH-) attached to a phenyl ring. At position 1, there is a 3-(1-methylpyrrolidin-3-yl) group (-N(CH3)-CH2-CH2-CH2-CH2-).</p>	<p>1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>

5

10

15

20



5-(4-fluor-phenilamino)-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

25

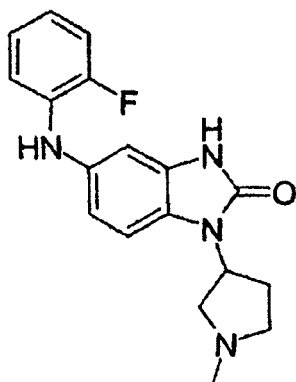
30

35

40

45

50

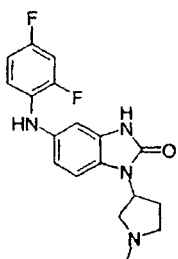


5-(2-fluor-phenilamino)-1-(1-metansulfonil-pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

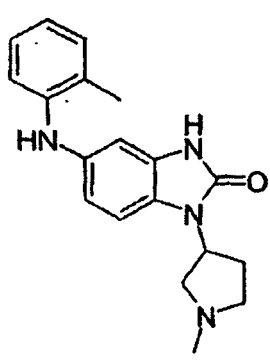
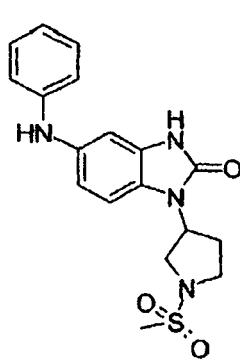
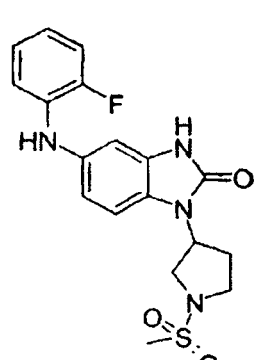
55

60

65



5-(2,4-difluor-phenilamino)-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

5 10 15 20	 <p>1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-5-o-tolilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
25 30 35 40	 <p>5-(4-fluor-fenilamino)-1-(1-metansulfonil-pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
45 50 55 60	 <p>5-(2-fluor-fenilamino)-1-(1-metansulfonil-pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>

5

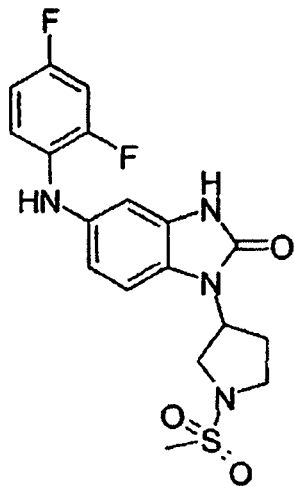
10

15

20

25

30



5-(2,4-difluor-phenilamino)-1-(1-metansulfonil-pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

35

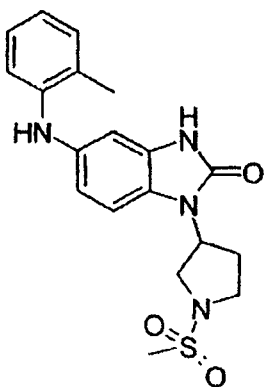
40

45

50

55

60



1-(1-metansulfonil-pirrolidin-3-il)-5-o-tolilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

65

5

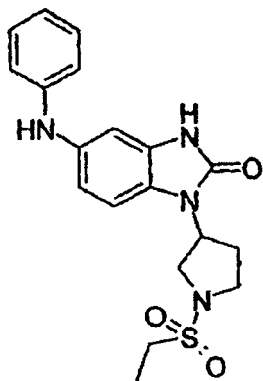
10

15

20

25

30



1-(1-etansulfonyl-pirrolidin-  
3-il)-5-fenilamino-1,3-  
dihidro-benzoimidazol-2-ona;

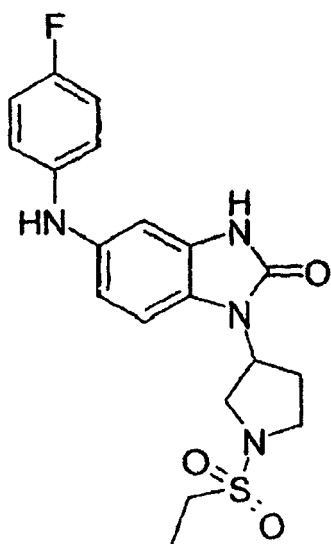
35

40

45

50

55



1-(1-etansulfonyl-pirrolidin-  
3-il)-5-(4-fluor-fenilamino)-  
1,3-dihidro-benzoimidazol-2-  
ona;

60

65

5

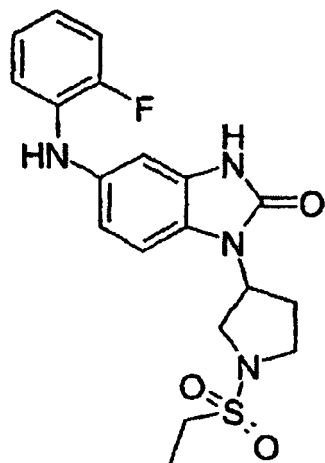
10

15

20

25

30



1-(1-etansulfonil-pirrolidin-3-il)-5-(2-fluor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

35

40

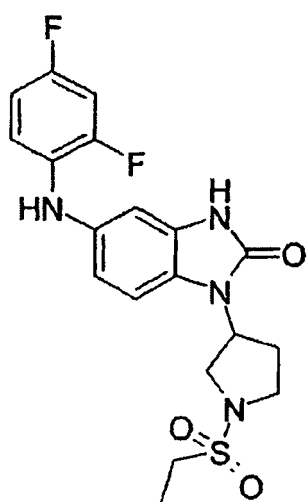
45

50

55

60

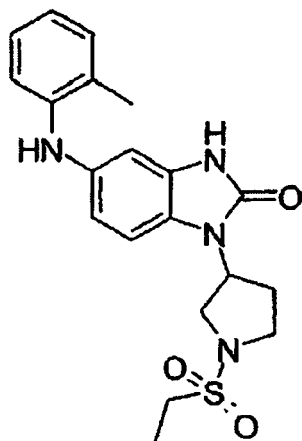
65



5-(2,4-difluor-fenilamino)-1-(1-etansulfonil-pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

y

5  
10  
15  
20  
25  
30



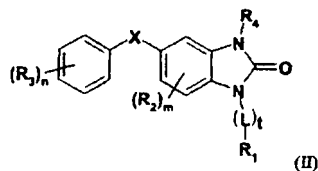
1-(1-etansulfonil-pirrolidin-3-il)-5-o-tolilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

o los ácidos y sales farmacéuticamente aceptables o los isómeros de los mismos.

35

En un segundo amplio aspecto genérico de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (II)

40



45

en donde:

X es 0;

50

m y n son independientemente entre sí, 0, 1 ó 2;

t es 0 - 10;

55

L es -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con alquilo o alcoxilo;

R<sub>1</sub> se escoge entre amino, alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>a</sub>;

60

R<sub>2</sub> se escoge entre mono o dialquilamino, alquiltio, alcoxilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>b</sub>;

65

cada R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se escogen independientemente entre sí, entre alquilo alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, alcocarbonilo, aciloxilo, acilamino, sulfonilamino, amino-sulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, oxo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino o guanidino, cada uno opcionalmente mono o disustituido con alquilo, acilo o alcocarbonilo, en donde cualquiera de los anteriores R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

## ES 2 297 265 T3

cada  $R_3$  se escoge entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, alcocarbonilo, aciloxilo, acilamino, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo, acilo o alcocarbonilo, en donde cualquiera de los  $R_3$  anteriores está opcionalmente halogenado cuando es posible;

5

y

$R_4$  se escoge entre hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

10 o los ácidos y sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

En una segunda versión se proporcionan compuestos de fórmula (II) como se acaba de describir más arriba, y en donde:

15

m es 0;

n es 0, 1 ó 2;

20

t es 0 - 5;

L es  $-CH_2-$  opcionalmente sustituido con metilo, etilo o propilo;

25

$R_1$  se escoge entre amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenil naftilo, heteroarilo escogido entre tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, dioxalanilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o tres  $R_a$ ;

30

$R_2$  se escoge entre mono o dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo escogido entre tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, dioxalanilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o tres  $R_b$ ;

35

cada  $R_a$  y  $R_b$  están independientemente escogidos entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, alquino de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde uno cualquiera de los anteriores  $R_a$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

45

cada  $R_3$  se escoge entre hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, alquino de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_3$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

55

y

$R_4$  se escoge entre hidrógeno y metilo.

60

En una tercera versión se proporcionan compuestos de fórmula (II) como se ha descrito inmediatamente más arriba, y en donde:

t es 0-3;

65

L es  $-CH_2-$  opcionalmente sustituido con metilo;

## ES 2 297 265 T3

$R_1$  se escoge entre alquilo de 3 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenil, naftilo, heteroarilo escogido entre isoxazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofurano, dioxalanilo, tetrahidropirano, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos  $R_a$ ;

cada  $R_a$  y  $R_b$  se escogen independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcoxicarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_a$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

cada  $R_3$  se escoge entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_3$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

$R_4$  es hidrógeno.

En una cuarta versión se proporcionan compuestos de fórmula (II) como se acaban de describir más arriba y en donde:

$R_1$  se escoge entre alquilo de 4 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo y dioxalanilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos  $R_a$ ;

Cada  $R_a$  y  $R_b$  se escogen independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcoxicarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_a$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

cada  $R_3$  se escoge entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_3$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

$R_4$  es hidrógeno.

En una quinta versión, se proporcionan compuestos de fórmula (II) como se acaba de describir, y en donde:

t es 0 ó 1;

$R_1$  se escoge entre alquilo de 4 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, tetrahidrofurano y piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos  $R_a$ ;

cada  $R_a$  se escoge independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 4 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino en donde cualquiera de los anteriores  $R_a$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

cada  $R_3$  se escoge entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino en donde cualquiera de los anteriores  $R_3$  está opcionalmente halogenado cuando es posible.

## ES 2 297 265 T3

En una sexta versión, se proporcionan compuestos de fórmula (II) como se acaban de describir más arriba, y en donde:

X es 0;

R<sub>1</sub> se escoge entre t-butilo, amino, cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, tetrahidrofurano y piperidinilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a dos R<sub>a</sub>;

Cada R<sub>a</sub> se escoge entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, metoxilo, terc-butoxicarbonilo, flúor, trifluormetilo y amino;

y

Cada R<sub>3</sub> se escoge entre metilo, metoxilo, flúor, trifluormetilo y amino.

En una séptima versión, se proporcionan compuestos de fórmula (II) como se acaban de describir más arriba, y en donde:

R<sub>1</sub> se escoge entre t-butilo, amino, ciclohexilo y fenilo, estando el fenilo opcionalmente substituido con uno o dos R<sub>a</sub>.

En una octava versión se proporcionan compuestos de fórmula (II) como se han descrito en la quinta versión más arriba, y en donde:

X es 0;

Cada R<sub>a</sub> se escoge entre metilo, metoxilo, terc-butoxicarbonilo, flúor, trifluormetilo y amino;

y

cada R<sub>3</sub> se escoge entre metilo y flúor.

En una novena versión se proporcionan compuestos de fórmula (II) como se acaban de describir más arriba, y en donde:

R<sub>1</sub> es ciclohexilo.

En una décima versión se proporcionan compuestos de fórmula (II) como se han descrito en la segunda versión más arriba, y en donde:

R<sub>2</sub> es alquilamino de 1 a 5 átomos de carbono mono o disubstituido además con mono o di alquilamino de 1 a 5 átomos de carbono.

En una onceava versión se proporcionan compuestos de fórmula (II) como se han descrito en la segunda versión más arriba, y en donde:

R<sub>2</sub> se escoge entre alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono ó alcóxilo de 1 a 3 átomos de carbono cada uno substituido además con mono o di alquilamino de 1 a 5 átomos de carbono.

ES 2 297 265 T3

Los siguientes son compuestos representativos de fórmula (II) y pueden obtenerse mediante los esquemas y ejemplos generales descritos en la presente:

TABLA IV

5

10

15

20

25

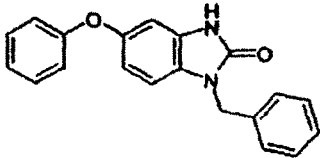
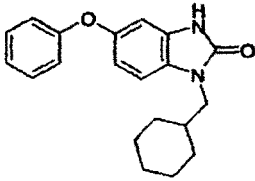
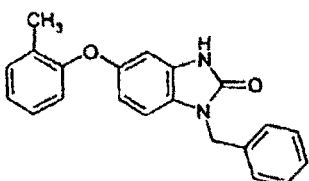
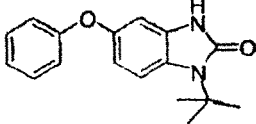
30

35

40

45

50

	<p>1-bencil-5-fenoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
	<p>1-ciclohexilmetil-5-fenoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
	<p>1-bencil-5-o-toliloxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
	<p>1-terc-butil-5-fenoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>

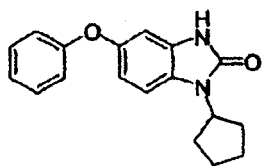
55

60

65

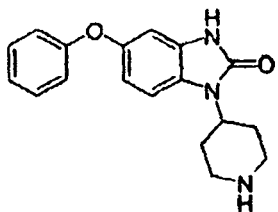
ES 2 297 265 T3

5



1-ciclopentil-5-fenoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

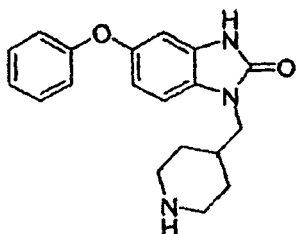
10



5-fenoxi-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

15

20

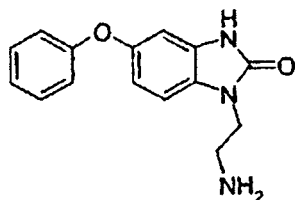


5-fenoxi-1-piperidin-4-ilme-til-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

25

30

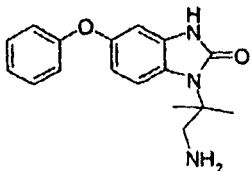
35



1-(2-amino-etil)-5-fenoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

40

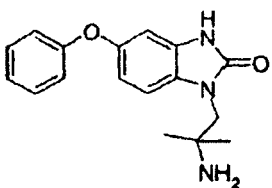
45



1-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-5-fenoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

50

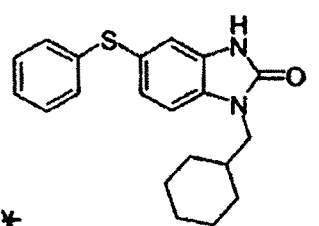
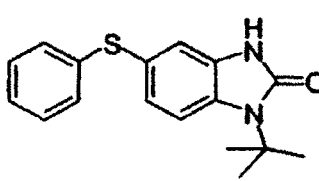
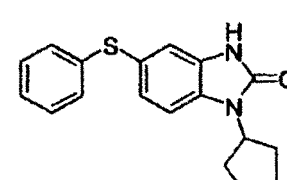
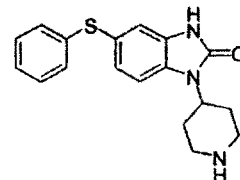
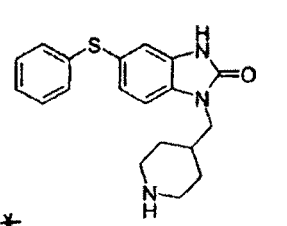
55

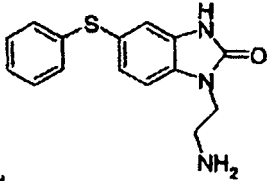
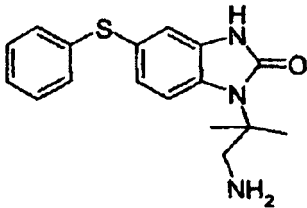
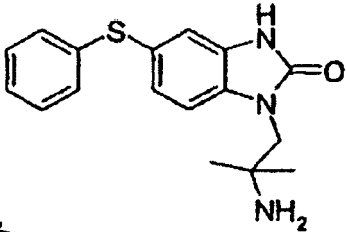


1-(2-amino-2-metil-propil)-5-fenoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

60

65

5 10 15	 *	1-ciclohexilmetil-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
20 25	 *	1-terc-butil-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
30 35 40	 *	1-ciclopentil-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
45 50	 *	5-fenilsulfanil-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
55 60 65	 *	5-fenilsulfanil-1-piperidin-4-ilmetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

<p>5</p>  <p>10</p> <p>*</p>	<p>1-(2-amino-etil)-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>15</p>  <p>20</p> <p>25</p> <p>*</p>	<p>1-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>
<p>30</p>  <p>35</p> <p>40</p> <p>*</p>	<p>1-(2-amino-2-metil-propil)-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;</p>

45 o los ácidos y sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

(los compuestos marcados con \* no forman parte de la invención).

50 De particular importancia de acuerdo con la invención, son los compuestos mencionados más arriba para emplear como composiciones farmacéuticas con actividad anti-citoquina.

La invención se refiere a compuestos como se han descrito en la presente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o condición inducida por una citoquina.

55 La invención se refiere también a preparaciones farmacéuticas, que contienen como sustancia activa uno o más componentes como se han descrito en la presente, o los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente combinados con excipientes convencionales y/o soportes.

60 En todos los compuestos descritos más arriba en esta solicitud, en el caso de que la nomenclatura esté en desacuerdo con la estructura, debe entenderse que el compuesto está definido por la estructura.

La invención incluye el empleo de cualquiera de los compuestos descritos más arriba, los cuales contienen uno o más átomos asimétricos de carbono, y pueden encontrarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede estar en la configuración R ó S ó una combinación de configuraciones.

## ES 2 297 265 T3

Algunos de los compuestos de las fórmulas (I)/(II) pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos que emplean todos estos tautómeros.

5 Todos los términos empleados en esta especificación, a no ser que se indique otra cosa, deberán entenderse en su significado ordinario como se conocen en la técnica. Por ejemplo “alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono” es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono con un oxígeno terminal, tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo. Todos los grupos alquilo, alqueno y alquino deben entenderse que son ramificados o sin ramificar cuando es estructuralmente posible y a no ser que se especifique otra cosa. Otras definiciones más específicas son como sigue:

10 El término “arilo” tal como se emplea en la presente especificación debe entenderse que significa “benzoilo” o “naftoilo”.

15 El término “carbociclo” debe entenderse que significa un radical de hidrocarburo alifático que contiene de tres a doce átomos de carbono. Los carbociclos incluyen anillos de hidro-carburos que contienen de tres a diez átomos de carbono. Estos carbociclos puede ser sistemas de anillos o bien aromáticos o bien no aromáticos. Los sistemas de anillos no aromáticos pueden ser mono o poli no saturados. Los carbociclos preferidos incluyen pero no están limitados a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptano, cicloheptenilo, fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutano, dihidronaftilo, tetrahidro-naftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptano y benzocicloheptenilo. Ciertos términos para cicloalquilo tales como ciclobutano y ciclobutilo se emplearán indistintamente.

20 El término “heterociclo” se refiere a un radical heterociclo estable monocíclico no aromático de 4-8 miembros (pero de preferencia, 5 ó 6 miembros), o un radical heterociclo bicíclico no aromático de 8-11 miembros, que puede ser o bien saturado o bien no saturado. Cada heterociclo consta de átomos de carbono y uno o más, de preferencia de 1 a 4 heteroátomos, escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido por cualquier átomo del anillo lo cual da por resultado la creación de una estructura estable. A no ser que se especifique otra cosa, los heterociclos incluyen pero no están limitados a por ejemplo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomofolinilo, tiomorfolinilo sulfóxido, tiomorfolinilo sulfona, dioxalano, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, 1-oxo- $\lambda$ 4-tiomorfolinilo, 13-oxa-11-aza-triciclo[7.3.1.0-2,7]trideca-2,4,6-trieno, tetrahidropirano, 2-oxo-2H-pirano, tetrahidrofuranilo, 30 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, piperidinilo, tetra-hidropirimidinilo, sulfuro de pentametileno, sulfóxido de pentametileno, pentametileno sulfona, sulfuro de tetra-metileno, sulfóxido de tetrametileno y tetrametileno sulfona.

35 El término “heteroarilo” se entenderá que significa un anillo monocíclico aromático de 5-8 miembros o un anillo bicíclico de 8-11 miembros que contiene 1-4 heteroátomos tales como N, O y S. A no ser que se especifique otra cosa, dichos heteroarilos incluyen aziridinilo, tienilo, furano, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirano, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, bezoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, indazolilo, triazolilo, pirazolo[3,4-b]pirimidinilo, purinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, tubercidinilo, oxazo 40 [4,5-*b*]piridinilo e imidazo[4,5-*b*]piridinilo.

El término “heteroátomo” como se emplea en la presente, significa átomos distintos del carbono, tales como O, N, S y P.

45 El término “arilo” como se emplea en la presente significa carbociclo aromático o heteroarilo como se define en la presente. Cada arilo o heteroarilo a no ser que se especifique otra cosa incluye su derivado parcial o totalmente hidrogenado. Por ejemplo, el quinolinilo puede incluir el decahidroquinolinilo y el tetrahidroquinolinilo, el naftilo puede incluir sus derivados hidrogenados tales como el tetrahidronaftilo. Otros derivados parcial o totalmente hidrogenados de los compuestos arilo y heteroarilo descritos en la presente serán fácilmente patentes para un experto habitual en la 50 técnica.

Los términos que son análogos de los grupos cíclicos de más arriba, tales como ariloxilo o heteroaril amina, se entenderá que significan un arilo, heteroarilo, heterociclo como han sido definidos más arriba, unidos a su grupo respectivo.

55 Como se emplean en la presente, “nitrógeno” y “azufre” incluyen cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, para un radical -S-alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, a no ser que se especifique otra cosa, debe entenderse que incluye el -S(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

60 El término “halógeno”, como se emplea en la presente especificación, significa bromo, cloro, flúor o yodo, de preferencia, flúor. Las definiciones “parcial o completamente halogenado”; parcial o completamente fluorado; “sustituido con uno o más átomos de halógeno”, incluyen por ejemplo, los mono, di o tri haloderivados sobre uno o más átomos de carbono. Para el alquilo, un ejemplo no limitante sería p. ej., el -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, etc.

65 Los compuestos de la invención son solamente aquellos que poseen la consideración de “químicamente estables”, como comprenderán los expertos en la técnica. Por ejemplo, compuestos que tuvieran una “valencia colgante” o un “carbanión” no serán compuestos contemplados por los métodos de la invención descritos en la presente.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, p-toluensulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metansulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfúrico y bencenosulfónico. Otros ácidos tales como el ácido oxálico, aunque ellos mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como productos intermedios para la obtención de compuestos y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen los metales alcalinos (*p. ej.*, el sodio), metales alcalinotérreos (*p. ej.*, el magnesio), sales de amonio y N-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

## 10 Métodos de empleo

De acuerdo con la invención, se proporcionan nuevos métodos de empleo de los compuestos de fórmulas (I) y (II). Los compuestos descritos en la presente bloquean eficazmente la producción de citoquinas inflamatorias de las células. La inhibición de la producción de citoquinas es un método atractivo para la prevención y tratamiento de una variedad de enfermedades o condiciones inducidas por las citoquinas asociadas con un exceso de producción de citoquinas, *p. ej.*, enfermedades y condiciones patológicas que implican una inflamación. Por consiguiente, los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades y condiciones como se describen en la sección "Fundamentos" incluyendo las siguientes condiciones y enfermedades:

Osteoartritis, aterosclerosis, dermatitis de contacto, enfermedades de resorción de los huesos, lesiones de la reperfusión, asma, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, enfermedad del anfitrión contra el injerto, lupus sistémico eritematoso y diabetes mellitus insulina dependiente, artritis reumatoide, síndrome del shock tóxico, enfermedad de Alzheimer, síndrome del shock tóxico, diabetes, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor agudo y crónico así como los síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular, apoplejía, infarto de miocardio, solo o después de una terapia trombolítica, lesiones térmicas, síndrome de dolor respiratorio adulto (ARDS), dolor múltiple en órganos a consecuencia de un trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, síndromes asociados con la hemodiálisis, leucoferisis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos, y enterocolitis necrotizante, complicaciones incluyendo la restenosis que sigue a la angioplastia coronaria percutánea transluminal, artritis traumática, sepsis, enfermedad obstructiva pulmonar crónica y fallo congestivo del corazón. Los compuestos de la invención pueden también ser útiles para la terapia anticoagulante o fibrinolítica (y las enfermedades o condiciones relacionadas con dicha terapia) como se describe en la patente WO 2004/016267.

Para el empleo terapéutico, los compuestos pueden ser administrados en cualquier forma de dosificación convencional, de la manera convencional. Las rutas de administración incluyen pero no están limitadas a la intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasinovial, mediante infusión, sublingual, transdermal, oral, tópica o por inhalación. Los modos preferidos de administración son el oral y el intravenoso.

Los compuestos pueden administrarse solos o en combinación con coadyuvantes que potencian la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas versiones, proporcionan una mayor disolución o dispersión, aumentan la actividad inhibidora, proporcionan una terapia adjunta, y similar, incluyendo otros ingredientes activos. Ventajosamente, estas terapias de combinación utilizan dosificaciones más bajas que los productos terapéuticos convencionales, evitando con ello una posible toxicidad y efectos secundarios adversos que aparecen cuando dichos agentes se emplean como monoterapias. Los compuestos descritos más arriba pueden combinarse físicamente con los productos terapéuticos convencionales u otros coadyuvantes en una composición farmacéutica única. Véase como referencia a Chapola *et al.*: patente US 6.565,880, WO02/07772 y US 2003/068340. Ventajosamente, los compuestos pueden entonces administrarse juntos en una forma de dosificación única. En algunas versiones, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichas combinaciones de compuestos contienen por los menos aproximadamente el 5%, pero con mayor preferencia por lo menos aproximadamente el 20%, de un compuesto de fórmula (I)/(II) (p/p) ó una combinación de los mismos. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y se determina de acuerdo con el criterio de los expertos en la técnica. Alternativamente, los compuestos pueden administrarse separadamente (bien sea en serie o bien sea en paralelo). La dosificación separada permite una mayor flexibilidad en el régimen de dosificación.

Como se ha mencionado más arriba, las formas de dosificación de los compuestos descritos en la presente incluyen soportes y coadyuvantes farmacéuticamente aceptables ya conocidos por los expertos en la técnica. Estos soportes y coadyuvantes incluyen por ejemplo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, substancias tampón, agua, sales o electrolitos y substancias basadas en la celulosa. Formas preferidas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, "caplets", líquidos, solución, suspensión, emulsión, obleas, jarabe, polvo para reconstituir, gránulos, supositorios y parches transdérmicos. Métodos para la preparación de dichas formas de dosificación son ya conocidas (véase por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* ("Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de administración de fármacos"), 5ª edición, Lea y Febiger (1990)). Los niveles de dosificación y los requisitos son ya conocidos en la técnica y pueden seleccionarse por los expertos habituales en la técnica a partir de métodos y técnicas adecuadas, para un paciente particular. En algunas versiones, los niveles de dosificación oscilan aproximadamente entre 1-1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. Aunque una dosis por día puede ser suficiente, pueden administrarse hasta 5 dosis por día. Para una dosis oral pueden ser necesarios hasta 2000 mg/día. Se hace referencia a este respecto a la patente US 2003/118575. Como apreciará el médico especialista, pueden ser necesarias dosis mayores o menores en función de factores particulares.

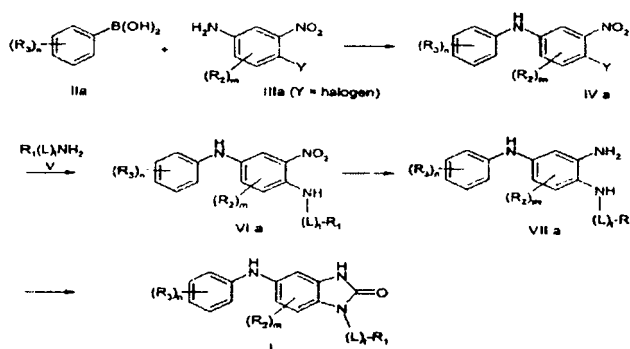
Por ejemplo, regímenes de dosificación y tratamiento específicos dependerán de factores tales como el perfil de salud general del paciente, gravedad y curso del transtorno del paciente o disposición del mismo, y criterio del médico que lo trata.

5 *Métodos sintéticos generales*

La invención proporciona adicionalmente métodos para la obtención de los compuestos de las fórmulas (I) y (II). Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los métodos y ejemplos generales presentados más adelante, y métodos ya conocidos por los expertos habituales en la técnica. En los esquemas que siguen, a no ser que se especifique otra cosa,  $R^1$ ,  $R^5$ , L, X, n, m y t en las fórmulas que siguen, tienen los significados definidos para estos grupos en la definición de las fórmulas (I) y (II) de la invención, descrita más arriba. Los productos intermedios empleados en las síntesis que siguen son o bien adquiribles comercialmente o pueden prepararse fácilmente mediante métodos ya conocidos por los expertos en la técnica. El curso de las reacciones puede monitorizarse mediante métodos convencionales tales como la cromatografía en capa fina (TLC). Los intermedios y productos pueden purificarse por métodos ya conocidos en la técnica, incluyendo la cromatografía de columna HPLC, o recristalización.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el método descrito en el esquema (I).

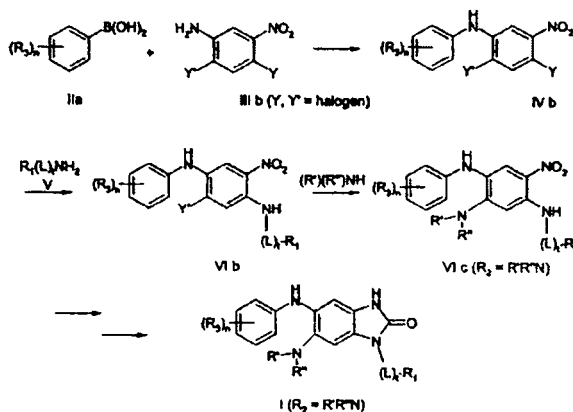
Esquema I



Como se indica más arriba, un ácido arilborónico (IIa) se copula con una 4-halo-3-nitroanilina (IIIa), de preferencia una 4-flúor-3-nitroanilina en presencia de una sal de cobre, de preferencia acetato de cobre (II), y una base adecuada como la trietilamina, en un disolvente como el diclorometano. De preferencia, un agente para eliminar el agua que se forma en la reacción como p. ej., tamices moleculares 4 Å, está presente en la mezcla de reacción. El producto IVa se hace reaccionar con una amina Va en presencia de una base como la N,N'-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado como el DMF para formar el producto VIa. El grupo nitro de VIa se reduce mediante métodos ya conocidos en la técnica, por ejemplo agitando en un disolvente adecuado como THF en atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón para formar el producto VII. El benzimidazol-2-ona puede formarse a continuación mediante la reacción del producto VII con una fuente de carbonilo como el carbonildiimidazol en un disolvente adecuado como el THF para proporcionar el I deseado.

Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $R_2$  es una amina, pueden prepararse como se describe en el esquema II.

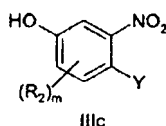
Esquema II



## ES 2 297 265 T3

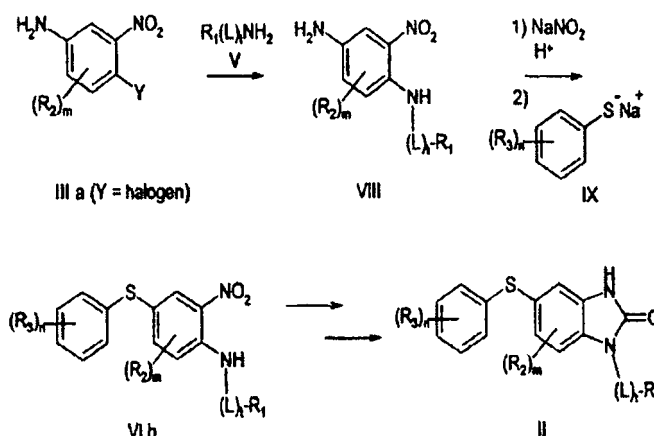
La reacción de IIa con IIIb (Y e Y' son halógeno, de preferencia flúor), empleando el procedimiento descrito en el esquema I, proporciona el dihalobenceno intermedio IVb. Los halógenos son desplazados secuencialmente, en primer lugar mediante la reacción con V como se describe en el esquema I para formar VIb, y a continuación mediante reacción con una amina R'NH<sub>2</sub>, empleando el mismo procedimiento para formar VIc. La subsiguiente reacción del grupo nitro y la formación de la 2-benzimidazolona como se describe en el esquema I, proporciona el deseado compuesto de fórmula (I) en el cual R<sub>2</sub> es una amina o un heterociclo que contiene nitrógeno (R'R''N).

Los compuestos de fórmula (II) que tienen X = O pueden prepararse empleando el procedimiento descrito en el esquema I reemplazando el intermedio IIIa con el 4-halo-3-nitro-fenol (IIIc).



Los compuestos de fórmula (II) que tienen X = S, los cuales no forman parte de la invención, pueden prepararse mediante el método ilustrado en el esquema III

Esquema III

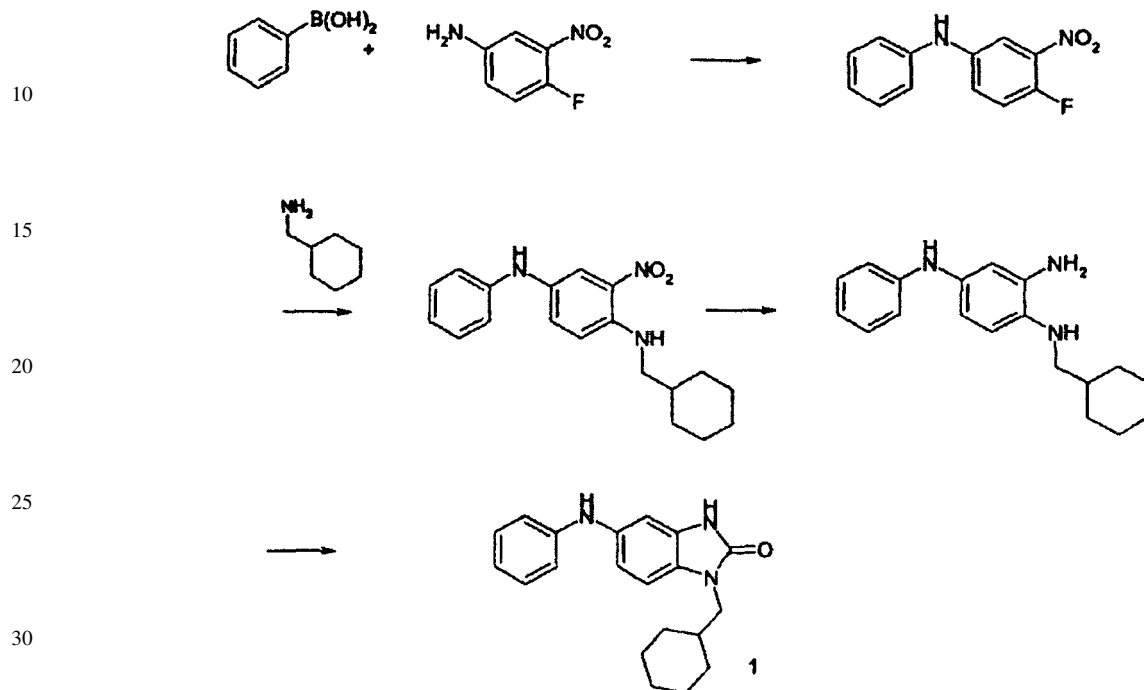


Como se ilustra en el esquema III, se hace reaccionar una 4-halo-3-nitroanilina (IIIa) con una amina R<sub>1</sub>(L)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub> (V) en presencia de una base tal como la N,N'-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como el DMF para formar VIII. El producto intermedio VIII se hace reaccionar con NaNO<sub>2</sub> en presencia de un ácido acuoso tal como el HBF<sub>4</sub> 48% para formar una sal de diazonio la cual a continuación se hace reaccionar con la sal de mercaptano IX para formar VIb. El producto intermedio VIb se reduce a continuación y se cicla como se ha descrito para el VIa en el esquema I para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (II) que tiene X = S. El grupo tioéter de II ó uno de los productos intermedios que contienen tioéter pueden ser oxidados por métodos ya conocidos en la técnica, por ejemplo mediante tratamiento con ácido *m*-cloro-peroxibenzoico para proporcionar compuestos de fórmula (II) que tienen X = S(O)<sub>2</sub> ó peróxido de hidrógeno para proporcionar los compuestos de fórmula (II) que tienen X = S(O).

## Ejemplos de síntesis

## Ejemplo 1

## 5 Síntesis de 1-ciclohexilmetil-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona



Una mezcla de 4-flúor-3-nitroanilina (5,00 g, 32,03 mmoles), ácido fenilborónico (7,81 g, 64,05 mmoles), acetato de cobre (II) (5,82 g, 32,03 mmoles) y tamices moleculares 4 Å (5,00 g) en diclorometano (200,0 ml) y trietilamina (22,3 ml, 160 mmoles), se colocó en un matraz de fondo redondo. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de ambiente seco durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa. El residuo resultante se redisolvió en EtOAc, se adsorbió sobre sílica gel y se sometió a cromatografía flash (15% EtOAc/hexanos) para dar la 4-flúor-3-nitro-N-fenilanilina en forma de un sólido de color naranja (5,24 g, 70,5% de rendimiento).  $M^+$ , 231.

Una solución de 4-flúor-3-nitro-N-fenilanilina (0,30 g, 1,29 mmoles), ciclohexanometilamina (0,50 ml, 3,88 mmoles) y  $N,N'$ -diisopropiletilamina (0,68, 3,88 mmoles) en DMF (10 ml) se agitó a 100°C en atmósfera inerte durante 17 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contenía HCl 2N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, sal muera y se secó con  $MgSO_4$ . La solución se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa. El residuo resultante de color rojo oscuro se trató por cromatografía flash (10% EtOAc/hexanos) para dar  $N^1$ -ciclohexilmetil-2-nitro- $N^4$ -fenilbenceno-1,4-diamina en forma de un sólido de color púrpura (0,27 g, 64,1% de rendimiento).  $M^+$ , 326.

A una solución de  $N^1$ -ciclohexilmetil-2-nitro- $N^4$ -fenilbenceno-1,4-diamina (0,06 g, 0,18 mmoles) en THF (5,00 ml) se añadió paladio 10% sobre carbón activado (60 mg). El matraz de reacción se equipó con un septum y se colocó al vacío durante 3 minutos. El matraz se colocó a continuación en atmósfera de hidrógeno (balón hinchado con hidrógeno) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. El paladio se filtró y eliminó a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa. El residuo resultante se trató por cromatografía flash (30% EtOAc/hexanos) proporcionando la  $N^1$ -ciclohexilmetil- $N^4$ -fenilbenceno-1,2,4-triamina en forma de una espuma de color púrpura (0,04 g, 75,6% de rendimiento).  $M^+$ , 294.

Una solución de  $N^1$ -ciclohexilmetil- $N^4$ -fenilbenceno-1,2,4-triamina (0,04 g, 0,14 mmoles) y 1,1'-carbonil-diimidazol (0,07 g, 0,41 mmoles) en THF (3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa. El residuo resultante se trató con cromatografía flash (45% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,03 g, 65,0% de rendimiento).  $M^+$ , 322.

Los siguientes compuestos fueron también preparados empleando el procedimiento descrito en el ejemplo de más arriba:

1-ciclohexilmetil-5-(3,5-dicloro-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

## ES 2 297 265 T3

- 5-(3-amino-4-metil-fenilamino)-1-ciclohexilmetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
1-ciclohexilmetil-5-(2-flúor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
5 1-ciclohexilmetil-5-(2-metoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
1-ciclohexilmetil-5-(3-trifluormetil-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
1-ciclohexilmetil-5-(4-flúor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
10 1-ciclohexilmetil-5-o-tolilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
1-ciclohexilmetil-5-(2,4-diflúor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
15 1-ciclohexilmetil-5-(3-flúor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
1-ciclohexilmetil-5-(3,4-diflúor-fenilamino)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
1-fenil-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
20 1-ciclohexilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-5-fenil-amino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
1-ciclohexilmetil-5-fenilamino-6-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;  
25 1-ciclopentil-5-(2-flúor-fenilamino)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona;  
1-bencil-5-fenilamino-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
5-fenilamino-1-(1-feniletíl)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
30 5-fenilamino-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
5-fenilamino-1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
35 5-fenilamino-1-(piridin-3-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
1-(2,6-difluorbencil)-5-fenilamino-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
5-fenilamino-1-(2-feniletíl)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
40 1-(3-metoxibencil)-5-fenilamino-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
5-fenilamino-1-(2-feniletíl)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
45 5-fenilamino-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
1-terc-butíl-5-fenilamino-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
1-(1-ciclohexiletíl)-5-fenilamino-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;  
50 1-ciclopentil-5-fenilamino-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona.

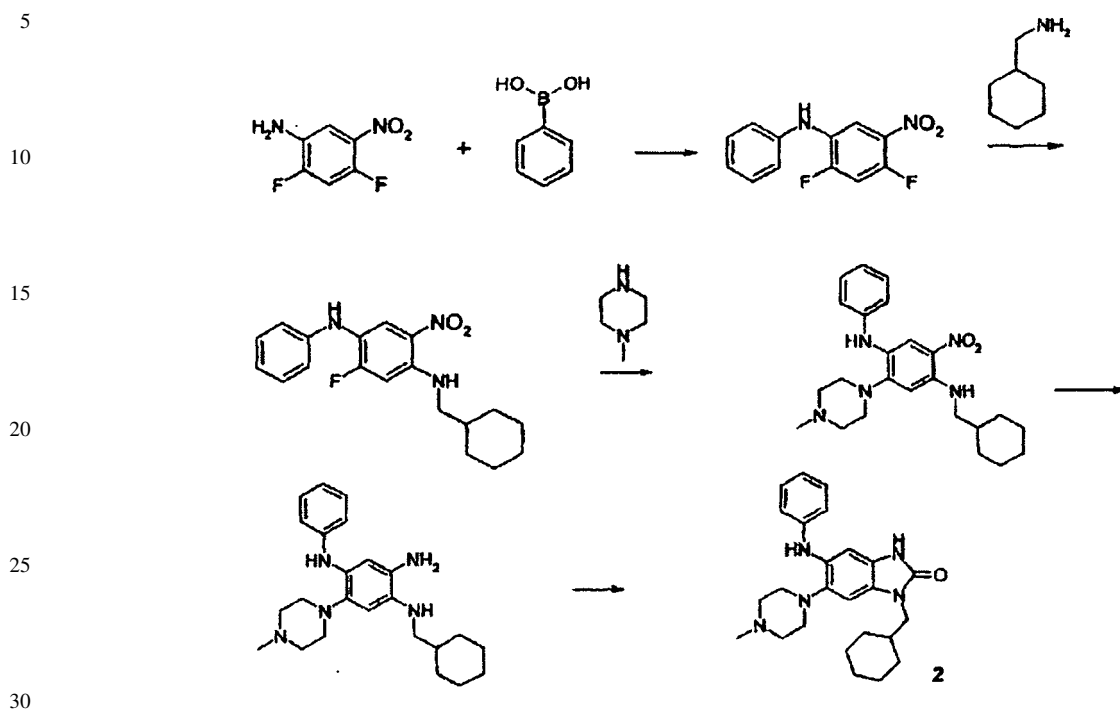
55

60

65

## Ejemplo 2

## Síntesis de la 1-ciclohexilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-5-fenilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona



Una mezcla de 2,4-difluoro-5-nitroanilina (3,00 g, 17,23 mmoles) (véase la patente EP0379894 A3), ácido fenilborónico (6,30 g, 51,69 mmoles), acetato de cobre (II) (3,13 g, 17,23 mmoles) y tamices moleculares 4 Å (3,0 g) en diclorometano (170,0 ml) y trietilamina (12,01 ml, 43,08 mmoles), se colocó en un matraz de fondo redondo. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de ambiente seco durante 50 horas. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó. Se añadió ácido fenilborónico (6,30 g, 51,69 mmoles), acetato de cobre (II) (3,13 g, 17,23 mmoles), tamices moleculares (3,00 g), trietilamina (12,01 ml, 43,08 mmoles) y diclorometano (170,00 ml), y la suspensión se agitó durante 12 horas. La mezcla se filtró de nuevo a través de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se redisolvió en EtOAc, se adsorbió sobre silica gel y se sometió a cromatografía flash (15% EtOAc/hexanos) para dar la 2,4-difluoro-5-nitro-N-fenil-anilina en forma de un sólido de color naranja (3,92 g, 91% de rendimiento).

Una solución de 2,4-difluoro-5-nitro-N-fenil-anilina (1,00 g, 4,00 mmoles), ciclohexanometilamina (0,57 ml, 4,40 mmoles) y *N,N'*-diisopropil-etilamina (0,77, 4,40 mmoles) en DMF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera inerte durante 18,5 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contenía HCl 2N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, sal muera y se secó con  $MgSO_4$ . La solución se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó. El residuo resultante de color rojo oscuro se trató por cromatografía flash (10% EtOAc/hexanos) para dar la *N*<sup>4</sup>-ciclohexilmetil-2-flúor-5-nitro-*N*<sup>1</sup>-fenil-benceno-1,4-diamina en forma de un sólido de color rojo oscuro (0,48 g, 34,9% de rendimiento).  $M^+$ , 344.

Una solución de *N*<sup>4</sup>-ciclohexilmetil-2-flúor-5-nitro-*N*<sup>1</sup>-fenil-benceno-1,4-diamina (0,23 g, 0,66 mmoles), *N*-metil-piperazina (0,22 ml, 1,97 mmoles) y *N,N'*-diisopropil-etilamina (0,34, 1,97 mmoles) en DMF (3,0 ml) se agitó a 100°C en atmósfera inerte durante 16 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contenía agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, sal muera y se secaron con  $MgSO_4$ . La solución se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó. El residuo rojo oscuro resultante se trató por cromatografía flash (5% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) para dar *N*<sup>4</sup>-ciclohexilmetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-nitro-*N*<sup>1</sup>-fenil-benceno-1,4-diamina en forma de una espuma de color rojo (0,22 g, 80,7% de rendimiento).  $M^+$ , 424.

A una solución de *N*<sup>4</sup>-ciclohexilmetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-nitro-*N*<sup>1</sup>-fenil-benceno-1,4-diamina (0,22 g, 0,53 mmoles) en THF (5,00 ml) se añadió paladio 10% sobre carbón activado (0,22 g). El matraz de reacción se equipó con un septum y se colocó al vacío durante 3 minutos. El matraz se colocó a continuación en atmósfera de hidrógeno (balón hinchado con hidrógeno) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El paladio se filtró y eliminó a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa. El residuo resultante se trató por cromatografía flash (5% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) proporcionando la *N*<sup>1</sup>-ciclohexilmetil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*<sup>4</sup>-fenil-benceno-1,2,4-triamina (0,10 g, 49,5% de rendimiento).  $M^+$ , 392.

## ES 2 297 265 T3

Una solución de N<sup>1</sup>-ciclohexilmetil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-N<sup>4</sup>-fenil-benceno-1,2,4-triamina (0,10 g, 0,25 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,12 g, 0,76 mmoles) en THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se trató por cromatografía (FCC, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,07 g, 61,6% de rendimiento). M<sup>+</sup>, 420.

Los siguientes compuestos fueron también preparados empleando el procedimiento descrito en el ejemplo de más arriba:

1-ciclohexilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-5-fenil-amino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

1-ciclohexilmetil-5-fenilamino-6-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

1-ciclopentil-5-(2-flúor-fenilamino)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona;

1-ciclohexilmetil-5-(2-fluoro-fenilamino)-6-piperazin-1-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

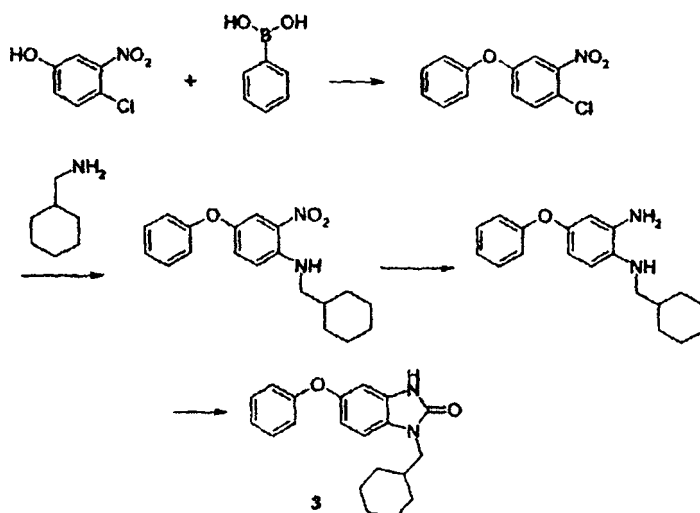
1-ciclohexilmetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-5-o-tolil-amino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

1-ciclohexilmetil-6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-5-o-tolilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

1-ciclohexilmetil-6-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-5-o-tolilamino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona.

### Ejemplo 3

#### Síntesis de 1-ciclohexilmetil-5-fenoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona



Una mezcla de 4-cloro-3-nitrofenol (5,00 g, 28,81 mmoles), ácido fenilborónico (7,03 g, 57,62 mmoles), acetato de cobre (II) (5,23 g, 28,81 mmoles) y tamices moleculares 4 Å (0,5 g) en diclorometano (200 ml) y trietilamina (20,08 ml, 144,04 mmoles), se colocó en un matraz de fondo redondo. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de ambiente seco durante 4 días. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se redisolvió en EtOAc, se adhirió a silica gel y se sometió a cromatografía flash (2% EtOAc/hexanos) para dar el 1-cloro-2-nitro-4-fenoxi-benceno en forma de un aceite de color amarillo (1,53 g, 22,0% de rendimiento).

Una solución de 1-cloro-2-nitro-4-fenoxi-benceno (0,60 g, 2,58 mmoles), (aminometil)ciclohexano (1,0 ml, 7,76 mmoles) y N,N'-diisopropiletilamina (1,36, 7,76 mmoles) en DMF (20,00 ml) se agitó a 100°C en atmósfera inerte durante 18,5 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contenía HCl (2,0 N). La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, sal muera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó. El residuo resultante de color rojo oscuro se trató por cromatografía flash (10% EtOAc/hexano) para dar la ciclohexilmetil-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-amina en forma de un sólido de color rojo oscuro (0,55 g, 65,6% de rendimiento).

A una solución de ciclohexilmetil-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-amina (0,55 g, 1,69 mmoles) en THF (50 ml) se añadió paladio 10% sobre carbón activado (0,55 g). El matraz de reacción se equipó con un septum y se colocó al vacío durante 3 minutos. El matraz se colocó a continuación en atmósfera de hidrógeno (balón hinchado con hidrógeno) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El paladio se filtró y eliminó a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa proporcionando la N<sup>1</sup>-

## ES 2 297 265 T3

ciclohexilmetil-4-fenoxi-benceno-1,2-diamina (0,50 g, 99% de rendimiento), la cual se empleó en el próximo paso sin posterior purificación.

Una solución de la diamina de más arriba (0,50 g, 1,69 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,82 g, 5,06 mmoles) en THF (30,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se trató por cromatografía flash (45% EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,14 g, 25,6% de rendimiento).

El siguiente compuesto se preparó también empleando el procedimiento descrito en el ejemplo de más arriba:

1-bencil-5-fenoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona.

### Valoración de las propiedades biológicas

La inhibición de la p38 MAP quinasa y la inhibición de la producción de citoquinas, se midieron como sigue:

#### Inhibición de la P38 MAP quinasa

Para determinar las afinidades de unión de los compuestos a la p38 MAP quinasa, se emplea un ensayo de unión de fluorescencia, como se ha descrito por [Pargellis, C., Tong, L., Churchill, L., Cirillo, P.F., Gilmore, T., Graham, A.G., Grob, P.M., Hickey, E.R., Moss, N., Pav, S. & Regan, J. Inhibición de la p38 MAP quinasa, mediante la utilización de un nuevo sitio de unión alostérico. *Nature Structural Biology* ("Biología estructural de la naturaleza") **9**, 268-272 (2002)]. Los estudios de unión se efectúan en soluciones acuosas preparadas empleando el tampón de unión: 20 mM de Bis-TRIS propano (pH 7,0), 2 mM de EDTA, 0,01% de NaN<sub>3</sub>, y 0,15% de n-octilglucósido. Los datos cinéticos para la asociación de SK&F 86002 a p38 MAP quinasa se recogen en un sistema detector de fluorescencia Kintech equipado con un controlador de flujo bloqueado. Los datos se ajustan simultáneamente a una ecuación apropiada que describe la unión cinética para un mecanismo de unión de 1 solo paso [Morelock, M.M., Pargellis, C.A., Graham, E.T., Lamarre, D. & Jung, G. Reacciones de intercambio de ligando resueltas en función del tiempo: modelos cinéticos para inhibidores competitivos con renina humana recombinante. *J. Med. Chem.* **38**, 1751-1761 (1995)]. Los ensayos de curvas de intercambio se efectúan como dos medias reacciones empleando un detector de fluorescencia SLM Aminco Bowman serie 2 modelo SQ-340. El equilibrio preliminar se ajusta con dos medias reacciones que difieren en el orden de adición de los dos inhibidores p38 MAP quinasa. En la primera media reacción la p38 MAP quinasa y el SK&F 86002 se preincubaban durante 3 minutos. En la segunda media reacción la p38 MAP quinasa se preincuba con BIRB 796 durante 60 minutos. Se observa una clara disociación de la sonda fluorescente, SK&F 86002 durante la primera media reacción, y una clara asociación se observa para la segunda media reacción. Los datos en bruto de ambas medias reacciones se ajustan simultáneamente a una ecuación que describe una inhibición competitiva única [Morelock, M.M., Pargellis, C.A., Graham, E.T., Lamarre, D. & Jung, G. Reacciones de intercambio de ligando resueltas en función del tiempo: modelos cinéticos para inhibidores competitivos con renina humana recombinante. *J. Med. Chem.* **38**, 1751-1761 (1995)] BIRB 796 (nombre químico: 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-urea) se sintetizó como ha descrito [Cirillo, P., Gilmpre, T.A. Hickey, E., Regan, J & Zhang, L.H. Compuestos aromáticos heterocíclicos como agentes antiinflamatorios. (patente WO 0043384) 12-9-1999].

Los compuestos preferidos se evaluaron y se encontró IC<sub>50</sub> < 1 μM en este ensayo, confirmando la inhibición de la p38 MAP quinasa.

#### Inhibición de la producción de TNF en células THP

La inhibición de la producción de citoquinas puede observarse midiendo la inhibición del TNFα en células THP estimuladas por lipopolisacáridos (por ejemplo, véase W. Prichett *et al.*, 1995, *J. Inflammation*, 45, 97). Todas las células y reactivos se diluyeron en RPMI 1640 con rojo fenol y L-glutamina, suplementado con L-glutamina adicional (total: 4 mM), penicilina y estreptomycin (50 unidades/ml cada uno) y suero bovino fetal (FBS, 3%) (GIBCO, toda conc. final). El ensayo se realizó en condiciones estériles; solamente la preparación del compuesto del ensayo fue no estéril. Se efectuaron soluciones stock iniciales en DMSO seguidas de dilución en RPMI 1640 2 veces más alta que la concentración deseada al final del ensayo. Se añadieron células confluentes THP.1 (2x10<sup>6</sup> células/ml de conc. final; American Type Culture Company ("Compañía americana de cultivos tipo"), Rockville, MD) a placas de cultivo de 96 pocillos de polipropileno de fondo redondo (Costar 3790; estériles) que contenían 125 μl de compuesto de ensayo (2 veces concentrado) ó vehículo DMSO (controles, blancos). La concentración del DMSO no excedió el 0,2% final. La mezcla de células se preincubó durante 30 minutos, 37°C, con el 5% de CO<sub>2</sub> antes de la estimulación con lipopolisacárido (LPS; 1 μg/ml final; Siga L-2630, a partir de *E. coli* serotipo 0111.B4; se almacenó como stock 1 mg/ml en H<sub>2</sub>O destilada tamizada de endotoxinas, a -80°C). Los blancos (no estimulados) recibieron H<sub>2</sub>O como vehículo; el volumen de la incubación final fue de 250 μl. La incubación durante la noche (18-24 horas) se efectuó como se ha descrito más arriba. El ensayo se terminó mediante la centrifugación de las placas durante 5 minutos, temperatura ambiente, 1600 rpm (400 x g); los sobrenadantes se transfirieron para limpiar las placas de 96 pocillos y se guardaron a 80°C hasta que fueron analizados para detectar el TNFα humano mediante un kit ELISA comercialmente adquirible (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA). Los datos se analizaron mediante una regresión no lineal (ecuación de Hill) para generar una curva de respuesta de dosis empleando un SAS Software System (SAS Institute, Inc., Cary, NC). El valor IC<sub>50</sub> calculado, es la concentración del compuesto del ensayo que causó un descenso del 50% en la producción máxima de TNFα.

## ES 2 297 265 T3

Los compuestos preferidos tienen un  $IC_{50} < 10 \mu M$  en este ensayo.

### *Inhibición de otras citoquinas*

- 5      Mediante métodos similares empleando células monocitos de sangre periférica, estímulos apropiados y kits ELISA comercialmente adquiribles (u otro método de detección como p. ej., radioinmunoensayo), puede demostrarse para una citoquina particular, la inhibición de IL-1beta, GM-CSF, IL-6 e IL-8 para compuestos preferidos (véase por ejemplo, J.C. Lee *et al.*, 1988, *Int. J. Immunopharmacol.*, 10, 835).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

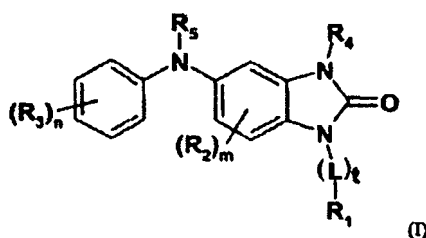
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



m y n son independientemente entre sí, 0, 1 ó 2;

t es 0-10;

L es -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con alquilo o alcoxilo;

R<sub>1</sub> se escoge entre amino, alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro R<sub>a</sub>;

R<sub>2</sub> se escoge entre mono o dialquilamino, alquiltio, alcoxilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro R<sub>b</sub>;

Cada R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se escogen independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, alcocarbonilo, aciloxilo, acilamino, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, oxo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino o guanidino, cada uno opcionalmente mono o disustituido con alquilo, acilo o alcocarbonilo, en donde cualquiera de los anteriores R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

cada R<sub>3</sub> se escoge entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, alcocarbonilo, aciloxilo, acilamino, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo, acilo o alcocarbonilo, en donde cualquiera de los R<sub>3</sub> anteriores está opcionalmente halogenado cuando es posible;

y

R<sub>4</sub> es hidrógeno, y

R<sub>5</sub> se escoge entre hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o los ácidos y sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

t es 0-5;

L es -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con metilo, etilo o propilo;

R<sub>1</sub> se escoge entre amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenil naftilo, heteroarilo escogido entre tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydrofuranilo, dioxalanilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o tres R<sub>a</sub>;

R<sub>2</sub> se escoge entre mono o dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo escogido entre tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydrofuranilo, dioxalanilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o tres R<sub>b</sub>;

## ES 2 297 265 T3

5 cada  $R_a$  y  $R_b$  están independientemente escogidos entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, alquino de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_a$  ó  $R_b$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

10 cada  $R_3$  se escoge entre hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, alquino de 2 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde uno cualquiera de los anteriores  $R_3$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

y

20  $R_4$  es hidrógeno y

$R_5$  se escoge entre hidrógeno y metilo.

25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

30 t es 0-3;

L es  $-CH_2-$  opcionalmente sustituido con metilo;

35  $R_1$  se escoge entre alquilo de 3 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, heteroarilo escogido entre isoxazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofurano, dioxalanilo, tetrahidropirano, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos  $R_a$ ;

40  $R_2$  se escoge de heteroarilo escogido entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo y heterociclilo escogido de morfolinilo, tiomorfolinilo, pirano, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos  $R_b$ ;

45 cada  $R_a$  y  $R_b$  se escogen independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_a$  ó  $R_b$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

55 cada  $R_3$  se escoge entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_3$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

60  $R_4$  es hidrógeno; y

$R_5$  es hidrógeno o metilo.

65 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde

t es 0-2;

## ES 2 297 265 T3

$R_1$  se escoge entre alquilo de 4 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo y dioxalanilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a dos  $R_a$ ;

5  $R_2$  se escoge entre heteroarilo escogido entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo y heterociclilo escogido entre morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente substituido con  $R_b$ ;

10 cada  $R_a$  y  $R_b$  se escogen independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disubstituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_a$  ó  $R_b$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

15 cada  $R_3$  se escoge entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disubstituido con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores  $R_3$  está opcionalmente halogenado cuando es posible.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

25 t es 0 ó 1;

30  $R_1$  se escoge entre alquilo de 4 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, tetrahydrofuranilo y piperidinilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a dos  $R_a$ ;

$R_2$  se escoge entre morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente substituido con  $R_b$ ;

35 cada  $R_a$  y  $R_b$  se escogen independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 4 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino en donde cualquiera de los anteriores  $R_a$  ó  $R_b$  está opcionalmente halogenado cuando es posible;

40 cada  $R_3$  se escoge entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino en donde cualquiera de los anteriores  $R_3$  está opcionalmente halogenado cuando es posible.

6. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

45 n es 1 ó 2;

m es 0;

50  $R_1$  se escoge entre amino, ciclohexilo, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, tetrahydrofuranilo y piperidinilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a dos  $R_a$ .

7. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

55 cada  $R_a$  y  $R_b$  se escogen independientemente entre metilo, metoxilo, terc-butoxicarbonilo, flúor, trifluormetilo y amino;

y

60 cada  $R_3$  se escoge entre metilo, metoxilo, flúor, trifluormetilo y amino.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:

65 y  $R_1$  se escoge entre t-butilo, amino, ciclohexilo y fenilo, el fenilo está opcionalmente substituido con uno o dos  $R_a$ ,

$R_3$  se escoge entre metilo y flúor.

## ES 2 297 265 T3

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

t es 0;

5 m es 0 ó 1;

R<sub>1</sub> se escoge entre ciclopentilo opcionalmente sustituido con uno o dos R<sub>a</sub>.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

cada R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se escogen independientemente entre metilo, metoxilo, terc-butoxicarbonilo, fluoro, trifluormetilo y amino.

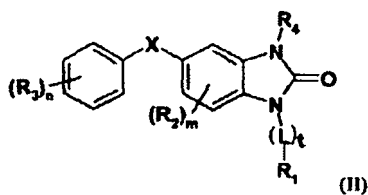
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

R<sub>2</sub> es mono o dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono sustituido además con mono o dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde:

R<sub>2</sub> se escoge entre alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono cada uno de ellos sustituido además con mono o dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono.

13. Un compuesto de fórmula (II)



en donde:

X es O;

40 m y n son independientemente entre sí, 0, 1 ó 2;

t es 0 - 10;

L es -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con alquilo o alcoxilo;

45 R<sub>1</sub> se escoge entre amino, alquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>a</sub>;

50 R<sub>2</sub> se escoge entre mono o dialquilamino, alquiltio, alcoxilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>b</sub>;

55 cada R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se escogen independientemente entre sí, entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, alcocarbonilo, aciloxilo, acilamino, sulfonilamino, amino-sulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, oxo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino o guanidino, cada uno opcionalmente mono o disustituido con alquilo, acilo o alcocarbonilo, en donde cualquiera de los anteriores R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

60 cada R<sub>3</sub> se escoge entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, alcocarbonilo, aciloxilo, acilamino, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo, acilo o alcocarbonilo, en donde cualquiera de los R<sub>3</sub> anteriores está opcionalmente halogenado cuando es posible;

y

65 R<sub>4</sub> se escoge entre hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o los ácidos y sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

## ES 2 297 265 T3

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde:

m es 0;

5 n es 0, 1 ó 2;

t es 0 - 5;

10 L es -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con metilo, etilo o propilo;

R<sub>1</sub> se escoge entre amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenil naftilo, heteroarilo escogido entre tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofurano, dioxalanilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o tres R<sub>a</sub>;

20 R<sub>2</sub> se escoge entre mono o dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo escogido entre tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofurano, dioxalanilo, piranilo, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o tres R<sub>b</sub>;

25 cada R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> están independientemente escogidos entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, alquino de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde uno cualquiera de los anteriores R<sub>a</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

35 cada R<sub>3</sub> se escoge entre hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, alquino de 2 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores R<sub>3</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

y

45 R<sub>4</sub> se escoge entre hidrógeno y metilo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde:

50 t es 0-3;

L es -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con metilo;

55 R<sub>1</sub> se escoge entre alquilo de 3 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, heteroarilo escogido entre isoxazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo e indazolilo y heterociclilo escogido entre pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofurano, dioxalanilo, tetrahidropirano, piperidinilo y piperazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos R<sub>a</sub>;

60 cada R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se escogen independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores R<sub>a</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

## ES 2 297 265 T3

5 cada R<sub>3</sub> se escoge entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores R<sub>3</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

R<sub>4</sub> es hidrógeno.

10 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde:

15 R<sub>1</sub> se escoge entre alquilo de 4 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo y dioxalanilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a dos R<sub>a</sub>;

20 cada R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se escogen independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, ariloxilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, aciloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono ó alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores R<sub>a</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

25 cada R<sub>3</sub> se escoge entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono, acilo de 1 a 5 átomos de carbono, acilamino de 1 a 5 átomos de carbono, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carboxilo, carboxamida, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde cualquiera de los anteriores R<sub>3</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

30 R<sub>4</sub> es hidrógeno.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde:

35 t es 0 ó 1;

40 R<sub>1</sub> se escoge entre alquilo de 4 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, tetrahidrofurano y piperidinilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a dos R<sub>a</sub>;

45 cada R<sub>a</sub> se escoge independientemente entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcocarbonilo de 4 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino en donde cualquiera de los anteriores R<sub>a</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible;

50 cada R<sub>3</sub> se escoge entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, trifluormetilo, nitro, nitrilo y amino en donde cualquiera de los anteriores R<sub>3</sub> está opcionalmente halogenado cuando es posible.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde:

X es O;

55 R<sub>1</sub> se escoge entre t-butilo, amino, cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, indanilo, indenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, tetrahidrofurano y piperidinilo, cada uno opcionalmente substituido con uno a dos R<sub>a</sub>,

60 cada R<sub>a</sub> se escoge entre alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, metoxilo, terc-butoxicarbonilo, flúor, trifluorometilo y amino;

y

65 cada R<sub>3</sub> se escoge entre metilo, metoxilo, flúor, trifluormetilo y amino.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde:

R<sub>1</sub> se escoge entre t-butilo, amino, ciclohexilo y fenilo, estando el fenilo opcionalmente substituido con uno o dos R<sub>a</sub>.

## ES 2 297 265 T3

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde:

X es O;

cada R<sub>a</sub> se escoge entre metilo, metoxilo, terc-butoxicarbonilo, flúor, trifluormetilo y amino;

y

cada R<sub>3</sub> se escoge entre metilo y flúor.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde:

R<sub>1</sub> es ciclohexilo.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde:

R<sub>2</sub> es alquilamino de 1 a 5 átomos de carbono mono o disustituido además con mono o di alquilamino de 1 a 5 átomos de carbono.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde:

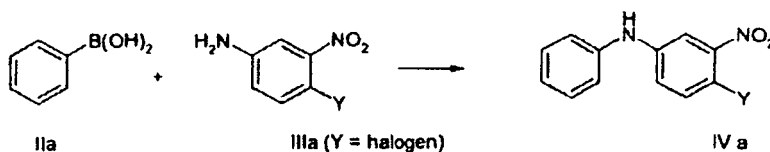
R<sub>2</sub> se escoge entre alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono cada uno sustituido además con mono o di alquilamino de 1 a 5 átomos de carbono.

24. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 13, y uno o más soportes farmacéuticamente aceptables y/o coadyuvantes.

25. Empleo de uno o más compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 13, para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o condición escogida entre la osteoartritis, aterosclerosis, dermatitis de contacto, enfermedades de resorción de los huesos, lesiones de la reperfusión, asma, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, enfermedad del anfitrión contra el injerto, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus insulina dependiente, artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, síndrome del shock tóxico, diabetes, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor agudo y crónico, apoplejía, infarto de miocardio solo o después de una terapia trombolítica, lesiones térmicas, síndrome del dolor respiratorio adulto (ARDS), dolor en múltiples órganos a consecuencia de un trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, síndromes asociados con la hemodiálisis, leucoferisis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos, y enterocolitis necrotizante, complicaciones incluyendo la restenosis después de la angioplastia coronaria percutánea transluminal, artritis traumática, sepsis, enfermedad obstructiva pulmonar crónica y fallo congestivo del corazón.

26. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende:

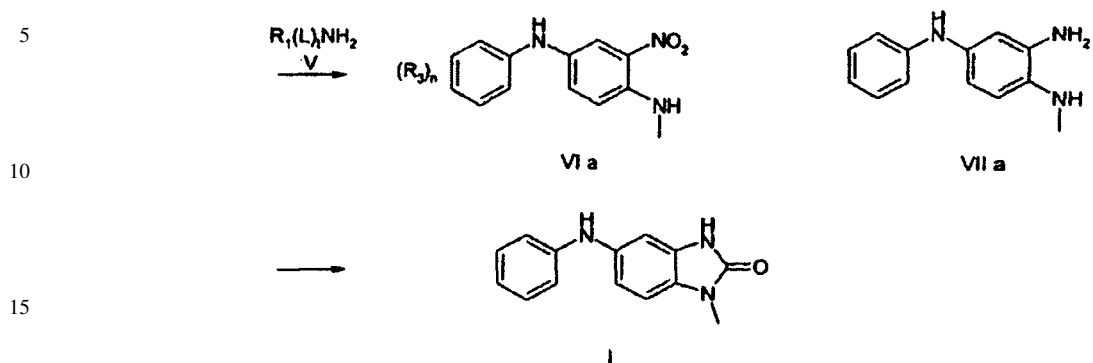
copulación en condiciones adecuadas de un ácido arilborónico (IIa) con una 4-halo-3-nitroanilina (IIIa), en presencia de una sal de cobre y una base adecuada en un disolvente añadiendo opcionalmente un agente para eliminar el agua formada en la reacción, formándose el producto intermedio IVa:



haciendo reaccionar IVa con la amina V en presencia de una base en un disolvente adecuado para formar VIa; reduciendo en condiciones adecuadas el grupo nitro de VIa en un disolvente apropiado en atmósfera de hidrógeno en

# ES 2 297 265 T3

presencia de un catalizador para formar VIIa; haciendo reaccionar el VIIa con un reactivo fuente de carbonilo, en un disolvente adecuado como p. ej., THF para proporcionar la fórmula (I):



y en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $L$ ,  $n$ ,  $m$  y  $t$  son como se ha definido en las reivindicaciones precedentes.