

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
05. April 2018 (05.04.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/060072 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 413/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/074016

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. September 2017 (22.09.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

16191315.7 29. September 2016 (29.09.2016) EP

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

(72) Erfinder: BOTHE, Ulrich; Kavalierstraße 15, 13187 Berlin (DE). RING, Sven; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). NUBBEMEYER, Reinhard; Moorweg 96, 13509 Berlin (DE). ULF, Bömer; Leipziger Str. 49, 16548 Glienicke (DE). NIEHUES, Michael; Albestraße 19, 12159 Berlin (DE). SCHMIDT, Nicole; c/o Bayer HealthCare LLC 100 Bayer Road, Whippany, NJ 07981 (US). WERBECK, Nicolas; Paul-Robeson Str. 8 II, 10439 Berlin (DE). CLEVE, Arwed; Konstanzer Str. 8, 10707 Berlin (DE). SUTTER, Andreas; Pistoriusstr. 7, 13086 Berlin (DE). PETERS, Michael; Heinrich-Roller Str. 1, 10405 Berlin (DE). LAUX-BIEHLMANN, Alexis; Bernauer Str. 44, 10435 Berlin (DE).

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

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

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

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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: NEW SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES, METHODS FOR THE PRODUCTION OF SAME, PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING SAME, AND USE OF SAME TO PRODUCE DRUGS

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

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

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



WO 2018/060072 A1

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

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

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

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

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

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

Chemokinen und COX-2 (Cyclooxygenase-2), und zu einer erhöhten mRNA Stabilität von inflammationsassoziierten Genen wie beispielsweise COX-2, IL-6 (Interleukin-6)-, IL-8 (Holtmann, Enninga, et al., Journal of Biological Chemistry, 2001; Datta, Novotny, et al., The Journal of Immunology, 2004). Des Weiteren können diese Prozesse mit der Proliferation und der

5 Differenzierung von bestimmten Zelltypen, wie z.B. Monozyten, Makrophagen, Dendritischen Zellen, T-Zellen und B-Zellen einhergehen (Wan, Chi, et al., Nat Immunol, 2006; McGettrick and J. O'Neill, British Journal of Haematology, 2007).

Die zentrale Rolle von IRAK4 in der Pathologie von unterschiedlichen inflammatorischen

10 Erkrankungen konnte bereits durch den direkten Vergleich von Wildtyp (WT) Mäusen mit genetisch veränderten Tieren mit einer Kinase-inaktiven Form des IRAK4 (IRAK4 KDKI) gezeigt werden. IRAK4 KDKI Tiere weisen ein verbessertes Krankheitsbild im Tiermodell für Multiple Sklerose, Atherosklerose, Herzinfarkt und Alzheimer auf (Rekhter, Staschke, et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, 2008; Maekawa, Mizue, et al., Circulation, 2009; Staschke,

15 Dong, et al., The Journal of Immunology, 2009; Kim, Febbraio, et al., The Journal of Immunology, 2011; Cameron, Tse, et al., The Journal of Neuroscience, 2012). Des Weiteren zeigte sich, dass die Deletion von IRAK4 im Tiermodell vor einer viral-induzierten Myokarditis infolge einer verbesserten anti-viralen Reaktion bei gleichzeitig verringerter systemischer Inflammation schützt (Valaperti, Nishii, et al., Circulation, 2013). Außerdem wurde gezeigt, dass die Expression von IRAK4 mit dem

20 Ausmaß des Vogt-Koyanagi-Harada-Syndroms korreliert (Sun, Yang, et al., PLoS ONE, 2014). Zudem konnte die hohe Relevanz von IRAK4 für die Immunkomplex-vermittelte IFN α (Interferon-alpha) Produktion durch plasmazytoide Dendritische Zellen, ein Schlüsselprozess bei der Pathogenese des Systemischen Lupus Erythematoses (SLE), gezeigt werden (Chiang et al., The Journal of Immunology, 2010). Des Weiteren ist der Signalweg mit Fettleibigkeit (Adipositas) assoziiert

25 (Ahmad, R., P. Shihab, et al., Diabetology & Metabolic Syndrome, 2015)

Neben der essentiellen Rolle von IRAK4 bei der angeborenen Immunität gibt es auch Hinweise, dass IRAK4 die Differenzierung der sogenannten Th17 T-Zellen, Komponenten der adaptiven Immunität, beeinflusst. In Abwesenheit der IRAK4 Kinaseaktivität werden weniger IL-17 produzierende T-Zellen (Th17 T-Zellen) im Vergleich zu WT Mäusen generiert. Durch die Inhibition von IRAK4 ist die

30 Prophylaxe und/oder Behandlung von Atherosklerose, Diabetes mellitus Typ 1, Rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritis (insbesondere Spondyloarthritis psoriatica und Morbus Bechterew), Lupus erythematoses, Psoriasis, Vitiligo, Riesenzellerteritis, chronisch entzündlicher Darmerkrankung und Viruserkrankungen, wie z.B. HIV (Humane Immundefizienz-Virus), Hepatitis Virus möglich (Staschke, et al., The Journal of Immunology, 2009; Marquez, et al., Ann Rheum Dis,

35 2014; Zambrano-Zaragoza, et al., International Journal of Inflammation, 2014; Wang, et al., Experimental and Therapeutic Medicine, 2015; Ciccia, et al., Rheumatology, 2015).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

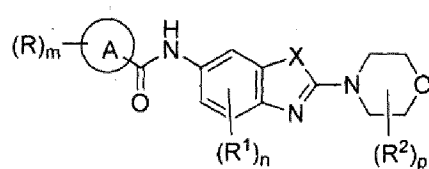
Aus dem Stand der Technik sind eine Vielzahl von IRAK4 Inhibitoren bekannt (siehe beispielsweise Expert Opinion on Therapeutic Patents (2016) 26:8, 917 – 932).

WO2015091426 beschreibt Indazole wie Beispiel WO2015091426-64, die an der Position 2 mit einer Carboxamidseitenkette substituiert sind und IRAK-4 inhibieren. WO2016083433 beschreibt weitere Indazolderivate mit einer Alkylgruppe an der 2-Position. Sowohl WO2015091426 als auch WO2016083433 beschreiben jedoch keine Benzimidazole.

Die unveröffentlichte Anmeldung EP16172162.6 (Anmeldetag 31. Mai 2016) beschreibt Benzimidazole, welche an Position 5 mit 2-Hydroxypropan-2-yl substituiert sind.

In WO2003030902 und in Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 2842–2845 sind 2-Amino-Imidazolderivate als IRAK4 Inhibitoren beschrieben worden. Imidazolderivate, die an der 2-Position einen Substituenten aufweisen, der über ein Kohlenstoffatom mit dem Imidazol verknüpft vorliegen, werden nicht beschrieben.

WO13042137 beschreibt Benzimidazole (vergleiche die Generische Struktur WO 13042137) als IRAK4-Inhibitoren, die an Position 2 mit Morpholin substituiert sind, wobei das Morpholin über den Ringstickstoff mit dem Benzimidazol verknüpft ist. Des Weiteren sind die Benzimidazole an Position 1 nicht substituiert (vergleiche die Generische Struktur WO 13042137: X ist ausgewählt aus O, S, NH). Der Substituent R¹ aus WO 13042137 ist ausgewählt aus Wasserstoff, Cyano, Halogen, Hydroxy, -NO₂, -NR³R⁴, optional substituiertes Alkyl, Heterocycloalkyl oder Heteroaryl. R¹ hat jedoch nicht die Bedeutung Alkoxy oder substituiertes Alkoxy. WO 13042137-48 (6'-amino-N-(2-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-[2,3'-bipyridine]-6-carboxamide) wird als einziges Benzimidazol-Derivat explizit offenbart.



Generische Struktur WO 13042137

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

WO2004072069 beschreibt Benzimidazolyloxycarboxamide als Vanilloid Rezeptor (VR1) Antagonisten für die Schmerzbehandlung, welche an der Carboxamidgruppe mit substituiertem Heteroaryl substituiert sein können. Als mögliche Heteroaryle sind Pyridyl, bevorzugt 3-Pyridyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Pyrazolyl genannt. Des Weiteren können sie an Position 1 mit C₁-C₁₂-Alkyl und an Position 5 mit Alkoxy substituiert sein. Es werden jedoch keine Alkoxyderivate an Position 5 explizit beschrieben. Explizit werden nur zwei Benzimidazole offenbart: WO2004072069-11 (*N*-(1*H*-Benzimidazol-6-yl)-6-(4-fluorophenyl)-2-methyl-nicotinamide) und WO2004072069-12 (6-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-*N*-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)nicotinamide).

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

- C₁-C₈-Alkyl, welches jedoch nicht substituiert ist,
- C₁-C₈-OR¹⁰, wobei R¹⁰ H sein kann,
- C₁-C₈-C(=O)OR¹⁰, wobei R¹⁰ H oder Methyl sein kann

Es werden keine Alkylsubstituenten an Position 2 beschrieben, die mit einer Sulfongruppe substituiert sind.

WO2010042785 beschreibt die Verwendung von Benzimidazolen für negative Chemotaxis. Die beschriebenen Benzimidazole können an Position 5 mit Alkoxy substituiert sein.

In WO2013186229 werden TNF-alpha modulierende Benzimidazole beschrieben. 1-Methyl substituierte Benzimidazole werden jedoch nicht offenbart.

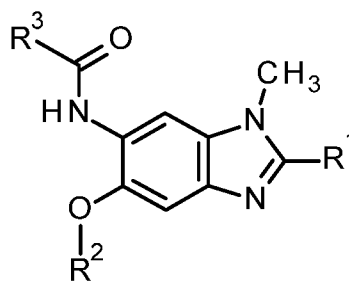
WO2007076092 beschreibt Benzimidazole als Raf-Kinase Modulator, welche an Position 5 jedoch nicht mit Alkoxy substituiert sind.

In WO2007020050 wird über Insektizide berichtet, wobei die beschriebenen Benzimidazole zwei Carboxamid-Strukturen aufweisen.

Es werden also im Stand der Technik keine Benzimidazolderivate als IRAK4-Inhibitoren beschrieben, die gleichzeitig einen Alkoxyrest an Position 5, einen Acylaminorest an Position 6 und einen 1-Methylrest aufweisen.

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

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

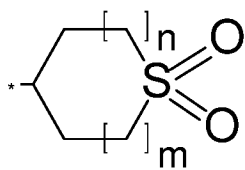


(I)

10

in der:

R¹ für eine Gruppe der allgemeinen Formel (II) steht



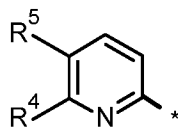
(II)

wobei

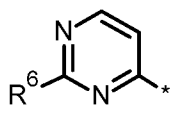
- 15 * für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;
 m für 0 oder 1 steht und
 n für 1 oder 2 steht;

- 20 R² für Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, Methyl oder C₂-C₆-Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor oder einfach mit C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, steht und

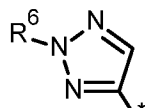
R³ für eine Gruppe steht, ausgewählt aus den folgenden allgemeinen Formeln (III) bis (X):



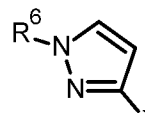
(III)



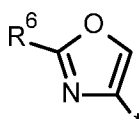
(IV)



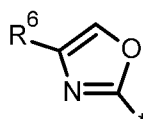
(V)



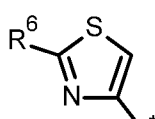
(VI)



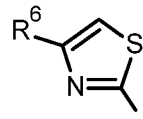
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

5 R⁴ für Wasserstoff, Cyclopropyl oder C₁-C₆-Alkyl, welches einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Cyclopropyl oder Hydroxy substituiert sein kann, steht;

R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht und

10 R⁶ für C₃-C₆-Cycloalkyl, Cyclopropyl-C₁-C₆-alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann, oder C₁-C₆-Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann, steht;

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

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

20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der
- 20 erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie 2H (Deuterium), 3H (Tritium), 13C , 14C , 15N , 17O , 18O , 32P , 33P , 33S ,
- 25 34S , 35S , 36S , 18F , 36Cl , 82Br , 123I , 124I , 129I und 131I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoffverteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit 3H - oder 14C -Isotopen markierte
- 30 Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung
- 35 darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den für die Ausführungsbeispiele angegebenen Vorschriften, indem

entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

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

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

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

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

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

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, 1-Methylpropoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, 1-Ethylpropoxy, 1-Methylbutoxy, 2-Methylbutoxy, 3-Methylbutoxy und n-Hexoxy genannt.

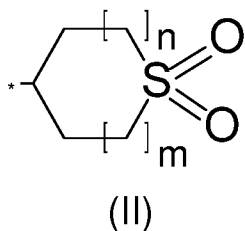
Cyclopropyl-C₁-C₆-alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit ein bis 6 Kohlenstoffatomen der mit einer Cyclopropylgruppe substituiert ist. Die Verknüpfung zum Rest des Moleküles erfolgt über ein Kohlenstoffatom des Alkylrestes. Beispielsweise
30 seien Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl und 1-Cyclopropylethyl genannt.

Hydroxy steht im Rahmen der Erfindung für OH.

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

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

- 5 Eine weitere Ausführungsform für R^1 ist eine Gruppe der allgemeinen Formel (II)



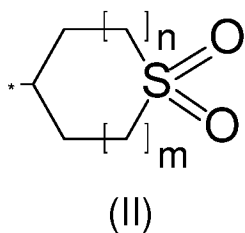
wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

m für 0 steht und

10 n für 1 oder 2 steht.

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^1 ist eine Gruppe der allgemeinen Formel (II)



wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

15 m für 1 steht und

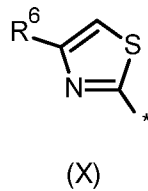
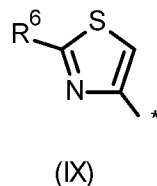
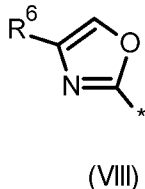
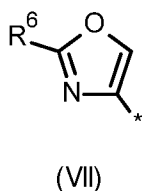
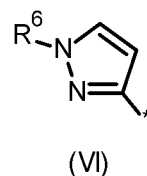
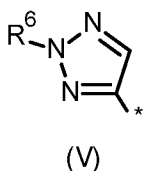
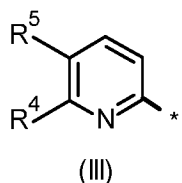
n für 1 steht.

Eine weitere Ausführungsform für R^2 ist Cyclopropylmethyl, Methyl oder C_2 - C_6 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann.

20 Eine ebenfalls weitere Ausführungsform von R^2 ist Cyclopropylmethyl, Methyl, Isopropyl, Ethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 2,2-Difluorethyl.

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform von R^2 ist Methyl.

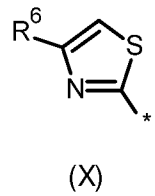
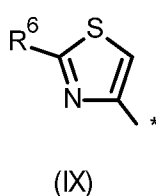
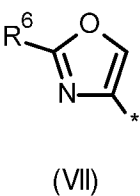
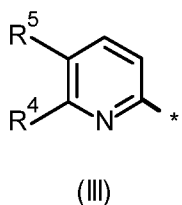
Eine weitere Ausführungsform für R^3 ist eine Gruppe, ausgewählt aus den folgenden allgemeinen Formeln (III) und (V) bis (X)



wobei

- 5 * für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;
- R^4 für Wasserstoff, Cyclopropyl oder C_1 - C_6 -Alkyl, welches einfach oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit Fluor, Cyclopropyl oder Hydroxy substituiert sein kann,
steht;
- R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht und
- 10 R^6 für C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Cyclopropyl- C_1 - C_6 -alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor
substituiert sein kann, oder C_1 - C_6 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor
substituiert sein kann, steht.

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^3 ist eine Gruppe, ausgewählt aus den folgenden allgemeinen Formeln (III), (VII), (IX) und (X)

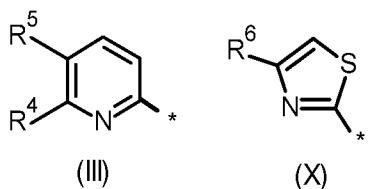


15

wobei

- * für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;
- R^4 für Wasserstoff, Cyclopropyl oder C_1 - C_6 -Alkyl, welches einfach oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit Fluor, Cyclopropyl oder Hydroxy substituiert sein kann,
steht;
- 20 R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht und
- R^6 für C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Cyclopropyl- C_1 - C_6 -alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor
substituiert sein kann, oder C_1 - C_6 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor
substituiert sein kann, steht.

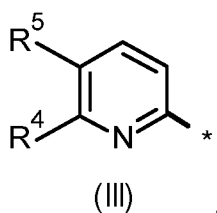
Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^3 ist eine Gruppe, ausgewählt aus den folgenden allgemeinen Formeln (III) und (X)



wobei

- 5 * für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;
- R^4 für Wasserstoff, Cyclopropyl oder C_1 - C_6 -Alkyl, welches einfach oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit Fluor, Cyclopropyl oder Hydroxy substituiert sein kann,
steht;
- R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht und
- 10 R^6 für C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Cyclopropyl- C_1 - C_6 -alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor
substituiert sein kann, oder C_1 - C_6 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor
substituiert sein kann, steht.

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^3 ist eine Gruppe der folgenden allgemeinen Formel (III)



- 15 wobei
- * für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;
- R^4 für Wasserstoff, Cyclopropyl oder C_1 - C_6 -Alkyl, welches einfach oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit Fluor, Cyclopropyl oder Hydroxy substituiert sein kann,
steht und
- 20 R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht.

Eine weitere Ausführungsform für R^4 ist C_1 - C_6 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann.

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^4 ist C_1 - C_4 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert ist.

- 25 Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^4 ist Trifluormethyl oder 1,1-Difluorethyl.

Eine ebenfalls weitere Ausführungsform für R^4 ist 1,1-Difluorethyl.

Eine weitere Ausführungsform für R^5 ist Wasserstoff.

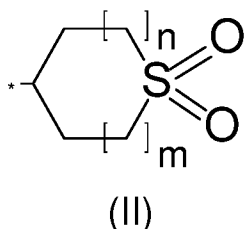
Eine weitere Ausführungsform für R^6 ist C_1 - C_6 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann.

Eine weitere Ausführungsform für R^6 ist C_1 - C_2 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann.

- 5 Eine weitere Ausführungsform für R^6 ist Methyl oder Trifluormethyl.

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

R^1 für eine Gruppe der allgemeinen Formel (II) steht



10 wobei

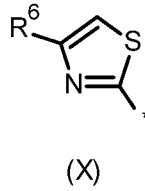
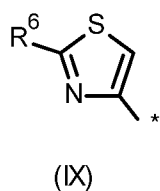
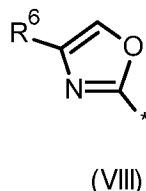
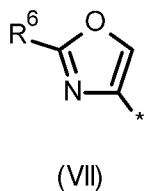
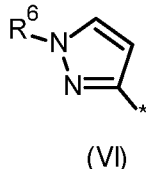
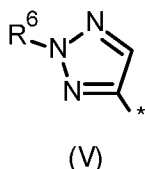
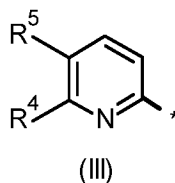
* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht und

m für 0 oder 1 steht, wenn n für 1 steht oder

m für 0 steht, wenn n für 2 steht;

R^2 für Cyclopropylmethyl, Methyl, Ethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 2,2-Difluorethyl steht und

- 15 R^3 für eine Gruppe steht, ausgewählt aus den folgenden allgemeinen Formeln (III) und (V) bis (X)



wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

- 20 R^4 für ein ein- bis dreifach mit Fluor substituiertes C_1 - C_4 Alkyl steht;

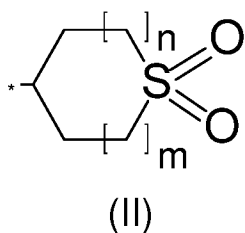
R^5 für Wasserstoff steht und

R^6 für C_1 - C_2 -Alkyl steht, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann;

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

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

5 R^1 für eine Gruppe der allgemeinen Formel (II) steht



wobei

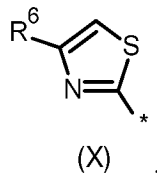
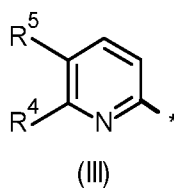
* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht und

m für 0 oder 1 steht, wenn n für 1 steht oder

10 m für 0 steht, wenn n für 2 steht;

R^2 für Cyclopropylmethyl, Methyl, Ethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 2,2-Difluorethyl steht und

R^3 für eine Gruppe steht, ausgewählt aus den folgenden allgemeinen Formeln (III) und (X)



15 wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

R^4 für ein ein- bis dreifach mit Fluor substituiertes C_1 - C_4 Alkyl steht

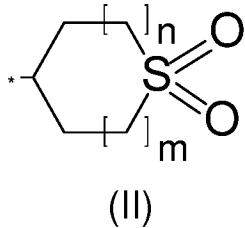
R^5 für Wasserstoff steht und

R^6 für C_1 - C_2 -Alkyl steht, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann;

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

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

R^1 für eine Gruppe der allgemeinen Formel (II) steht



5 wobei

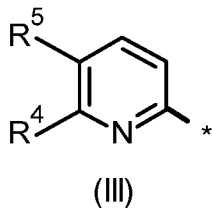
* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht und

m für 0 oder 1 steht, wenn n für 1 steht oder

m für 0 steht, wenn n für 2 steht;

R^2 für Cyclopropylmethyl, Methyl, Ethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 2,2-Difluorethyl steht und

10 R^3 für eine Gruppe der allgemeinen Formel (III) steht



wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

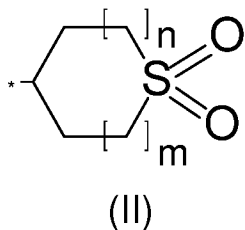
R^4 für ein ein- bis dreifach mit Fluor substituiertes C_1 - C_4 Alkyl steht und

15 R^5 für Wasserstoff steht;

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

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

20 R^1 für eine Gruppe der allgemeinen Formel (II) steht



wobei

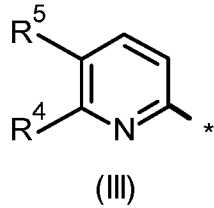
* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht und

m für 0 oder 1 steht, wenn n für 1 steht oder

m für 0 steht, wenn n für 2 steht;

R² für Methyl steht und

R³ für eine Gruppe der allgemeinen Formel (III) steht



5 wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

R⁴ für ein ein- bis dreifach mit Fluor substituiertes C₁-C₄ Alkyl steht und

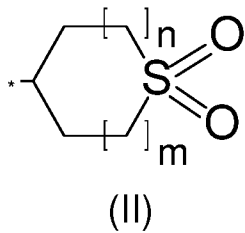
R⁵ für Wasserstoff steht;

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

10 Salze.

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

R¹ für eine Gruppe der allgemeinen Formel (II) steht



15 wobei

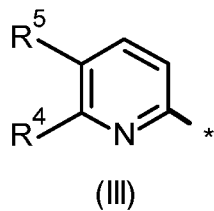
* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht und

m für 0 oder 1 steht, wenn n für 1 steht oder

m für 0 steht, wenn n für 2 steht;

20 R² für Methyl steht und

R³ für eine Gruppe der allgemeinen Formel (III) steht



wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

R⁴ für Trifluormethyl oder 1,1-Difluorethyl steht und

R⁵ für Wasserstoff steht.

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere die folgenden Verbindungen:

- 1 (±)-*N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 1-1 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 1-2 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 2 (±)-6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-1 (+)-6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 2-2 (-)-6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 3 (±)-*N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 3-1 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 3-2 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 4 (±)-*N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 4-1 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 4-2 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 5 (±)-6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 5-1 6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 5-2 6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 6 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 7 6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid

- 8 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 9 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-1-methyl-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 10 *N*-[5-(2,2-Difluorethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 11 *N*-[5-(2,2-Difluorethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-carboxamid
- 12 *N*-[5-(Cyclopropylmethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 13 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-(2-methoxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 14 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-1-ethyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamid
- 15 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-5-fluor-6-methylpyridin-2-carboxamid
- 16 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)pyrimidin-4-carboxamid
- 17 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-ethylpyridin-2-carboxamid

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

- 2 (±)-6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-1 (+)-6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 2-2 (-)-6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wirken als Inhibitoren der IRAK4
- 5 Kinase, und zeigen ein überraschendes, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Insbesondere inhibieren die Substanzen schwach oder gar nicht die Kinase Trk (tropomyosin-related kinase)-A, eine Kinase, deren Inhibition mit möglichen Nebenwirkungen assoziiert werden kann (vergleiche Abschnitt „Inhibition der IKAK4 Kinaseaktivität und Selektivität gegenüber TrkA“). Darüberhinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen keinen Hinweis auf mutagenes Potential (vergleiche hierzu den
 - 10 Abschnitt „in vitro Mikrokerntest“).

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

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

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

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

Aufgrund des Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) sind sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung der TLR-vermittelten Erkrankungen Behçet-Krankheit, Gicht, Endometriose sowie von Endometriose-assoziierten Schmerzen und anderen Endometriose-assoziierten Symptomen wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie geeignet. Des Weiteren sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zur Prophylaxe und/oder
30 Behandlung bei Transplantatabstoßung, von Lupus erythematoses, Adult Morbus Still-Krankheit und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Kolitis ulcerosa und Morbus Crohn geeignet.

Neben den bereits aufgeführten Erkrankungen ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) auch zur Behandlung und/oder Prävention folgender Erkrankungen geeignet: Augenerkrankungen wie Keratitis, allergisch bedingte Konjunktivitis, Keratoconjunctivitis
35 sicca, Makuladegeneration und Uveitis; kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, myokardialer Reperfusionsschaden, Myokardinfarkt, Hypertonie und neurologische Erkrankungen wie Alzheimer, Schlaganfall und Parkinson.

Der Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) ermöglicht ferner die Prophylaxe und/oder Behandlung von TLR- und IL-1 Rezeptorfamilie vermittelten Lebererkrankungen, insbesondere NAFLD, NASH, ASH, Leberfibrose und Leberzirrhose.

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

Weiterhin ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Juckreiz und Schmerz, insbesondere von akutem, chronischem, entzündlichem und neuropathischem Schmerz durch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) gegeben.

10 Aufgrund des Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) sind sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung von onkologischen Erkrankungen wie Lymphome, chronisch lymphatische Leukämie, Melanoma und Leberzellkarzinom, Brustkrebs, Prostatakrebs und Ras-abhängige Tumore geeignet.

Außerdem sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) geeignet zur Behandlung
15 und/oder Prävention von Erkrankungen, die über die IL-1 Rezeptorfamilie vermittelt sind. Diese Erkrankungen umfassen CAPS (Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome) inklusive FCAS (familiäre Kälteurtikaria), MWS (Muckle-Wells-Syndrom), NOMID- (neonatal-onset multisystem inflammatory disease) und CONCA- (chronic infantile, neurological, cutaneous, and articular) Syndrom, FMF (familiäres Mittelmeerfieber), HIDS (Hyper-IgD-Syndrom), TRAPS
20 (Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Syndrom), juvenile idiopathische Arthritis, Adult Morbus Still-Krankheit, Morbus Adamantiades-Behçet, Rheumatoide Arthritis, Psoriasis Arthritis, Morbus Bechterew, Osteoarthritis, Keratoconjunctivitis sicca und Sjögren Syndrome, Multiple Sklerose, Lupus erythematoses, Alopecia areata, Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2 und die Folgen eines Myokardinfarktes. Pulmonale Erkrankungen wie Asthma, COPD,
25 idiopathische interstitielle Pneumonie und ARDS, gynäkologische Erkrankungen wie Endometriose sowie Endometriose-assoziierte Schmerzen und andere Endometriose-assoziierte Symptome wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Kolitis ulcerosa sind mit einer Dysregulation der IL-1 Rezeptorfamilie assoziiert und für den therapeutischen und/oder prophylaktischen Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen
30 der Formel (I) geeignet.

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

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

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

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

Die Begriffe "Prävention", "Prophylaxe" oder "Vorbeugung" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym verwendet und bezeichnen das Vermeiden oder Vermindern des Risikos, eine Krankheit, ein Leiden, eine Erkrankung, eine Verletzung oder eine gesundheitliche Störung, eine Entfaltung oder ein Fortschreiten solcher Zustände und/oder die Symptome solcher Zustände zu bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

Allgemein sind Wirkstoffe wie antibakterielle (z.B. Penicilline, Vancomycin, Ciprofloxacin), antivirale (z.B. Aciclovir, Oseltamivir) und antimykotische (z.B. Naftifin, Nystatin) Substanzen und Gammaglobuline, immunomodulatorische und immunsuppressive Verbindungen wie Cyclosporin, Methotrexat®, TNF-Antagonisten (z.B. Humira®, Etanercept, Infliximab), IL-1 Inhibitoren (z.B.

Anakinra, Canakinumab, Rilonacept), Phosphodiesterasehemmer (z.B. Apremilast), Jak/STAT Inhibitoren (z.B. Tofacitinib, Baricitinib, GLPG0634), Leflunomid, Cyclophosphamid, Rituximab, Belimumab, Tacrolimus, Rapamycin, Mycophenolate mofetil, Interferone, Corticosteroide (z.B. Prednisone, Prednisolone, Methylprednisolone, Hydrocortisone, Betamethason), Cyclophosphamide, Azathioprine und Sulfasalazine; Paracetamol, non-steroidale anti-inflammatorische Substanzen (NSAIDS) (z.B. Aspirin, Ibuprofen, Naproxen, Etodolac, Celecoxib, Colchicine) zu nennen.

Für die Tumorthherapie seien zu nennen: Immunotherapie (z.B. Aldesleukin, Alemtuzumab, Basiliximab, Catumaxomab, Celmoleukin, Denileukin-Diftitox, Eculizumab, Edrecolomab, Gemtuzumab, Ibritumomab-Tiuxetan, Imiquimod, Interferon-alpha, Interferon-beta, Interferon-gamma, Ipilimumab, Lenalidomid, Lenograstim, Mifamurtid, Ofatumumab, Oprelvekin, Picibanil, Plerixafor, Polysaccharid-K, Sargramostim, Sipuleucel-T, Tasonermin, Tecleukin, Tocilizumab), antiproliferative Substanzen wie beispielsweise aber nicht ausschließlich Amsacrin, Arglabin, Arsentrioxid, Asparaginase, Bleomycin, Busulfan, Dactinomycin, Docetaxel, Epirubicin, Peplomycin, Trastuzumab, Rituximab, Obinutuzumab, Ofatumumab, Tositumomab, Aromatase Inhibitoren (z.B. Exemestan, Fadrozol, Formestan, Letrozol, Anastrozol, Vorozol), Antiestrogene (z.B. Chlormadinon, Fulvestrant, Mepitiostan, Tamoxifen, Raloxifen, Toremifen), Estrogene (z.B. Estradiol, Polyestradiolphosphat), Gestagene (z.B. Medroxyprogesteron, Megestrol), Topoisomerase I Inhibitoren (z.B. Irinotecan, Topotecan), Topoisomerasen II Inhibitoren (z.B. Amrubicin, Daunorubicin, Elliptiniumacetat, Etoposid, Idarubicin, Mitoxantron, Teniposid), Mikrotubuli-aktive Substanzen (z.B. Cabazitaxel, Eribulin, Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin), Telomeraseinhibitoren (z.B. Imetelstat), alkylierende Substanzen und Histon-Deacetylasen Inhibitoren (z.B. Bendamustin, Carmustin, Chlormethin, Dacarbazin, Estramustin, Ifosfamid, Lomustin, Mitobronitol, Mitolactol, Nimustin Prednimustin, Procarbazine, Ranimustin, Streptozotocin, Temozolomid, Thiotepa, Treosulfan, Trofosfamid, Vorinostat, Romidepsin, Panobinostat); Substanzen, die Prozesse der Zelldifferenzierung beeinflussen wie Abarelix, Aminoglutethimid, Bexaroten, MMP Inhibitoren (Peptidmimetika, Nicht-Peptidmimetika und Tetracycline wie z.B. Marimastat, BAY 12-9566, BMS-275291, Clodronate, Prinomastat, Doxycycline), mTOR Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus, Zotarolimus), Antimetabolite (z.B. Clofarabin, Doxifluridin, Methotrexat, 5-Fluoruracil, Cladribin, Cytarabin, Fludarabin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pemetrexed, Raltitrexed, Tegafur, Tioguanin), Platinverbindungen (z.B. Carboplatin, Cisplatin, Cisplatinum, Etoposid, Lobaplatin, Miriplatin, Nedaplatin, Oxaliplatin); Antiangiogene Verbindungen (z.B. Bevacizumab), antiandrogene Verbindungen (z.B. Bevacizumab, Enzalutamid, Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid, Cyproteron, Cyproteronacetat), Proteasomeinhibitoren (z.B. Bortezomib, Carfilzomib, Oprozomib, ONYX0914), Gonadoliberein-Agonisten und -Antagonisten (z.B. Abarelix, Buserelin, Deslorelin, Ganirelix, Goserelin, Histrelin, Triptorelin, Degarelix, Leuprorelin), Methionine Aminopeptidase Inhibitoren (z.B. Bengamid-Derivate, TNP-470, PPI-2458), Heparanaseinhibitoren (z.B. SST0001, PI-88); Inhibitoren gegen genetisch verändertes Ras-Protein

(z.B. Farnesyl-Transferase Inhibitoren wie Lonafarnib, Tipifarnib), HSP90 Inhibitoren (z.B. Geldamycin-Derivate wie 17-Allylaminogeldanamycin, 17-demethoxygeldanamycin (17AAG), 17-DMAG, Retaspimycin Hydrochloride, IPI-493, AUY922, BIIB028, STA-9090, KW-2478), Kinesin Spindleprotein Inhibitoren (z.B. SB715992, SB743921, Pentamidine/Chlorpromazine), MEK

5 (mitogen-activated protein kinase kinase) Inhibitoren (z.B. Trametinib, BAY 86-9766 (Refametinib), AZD6244), Kinase-Inhibitoren (z.B.: Sorafenib, Regorafenib, Lapatinib, Sutent, Dasatinib, Cetuximab, BMS-908662, GSK2118436, AMG 706, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Nilotinib, Pazopanib, Roniciclib, Sunitinib, Vandetanib, Vemurafenib), Hedgehog Signalinhibitoren (z.B. Cyclopamin, Vismodegib), BTK (Bruton's Tyrosine Kinase) Inhibitor (z.B. Ibrutinib), JAK/pan-JAK

10 (Janus Kinase) Inhibitor (z.B. SB-1578, Baricitinib, Tofacitinib, Pacritinib, Momelotinib, Ruxolitinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348), PI3K Inhibitor (z.B. BAY 1082439, BAY 80-6946 (Copanlisib), ATU-027, SF-1126, DS-7423, GSK-2126458, Buparlisib, PF-4691502, BYL-719, XL-147, XL-765, Idelalisib), SYK (Spleen Tyrosine Kinase) Inhibitor (z.B. Fostamatinib, Excellair, PRT-062607), p53-Gentherapie, Bisphosphonate (z.B. Etridonat, Clodronat, Tiludronat, Pamidronat, Alendronsäure,

15 Ibandronat, Risedronat, Zoledronat). Zur Kombination sind außerdem beispielhaft, aber nicht ausschließlich folgende Wirkstoffe zu nennen: Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Doxorubicin in Kombination mit Estron, Vincristine, Chlorambucil, Fludarabin, Dexamethasone, Cladribin, Prednisone, 131I-chTNT, Abirateron, Aclarubicin, Alitretinoin, Bisantren, Calciumfolinat, Calciumlevofofinat, Capecitabin, Carmofur, Clodronsäure, Romiplostim, Crisantaspase, Darbepoetin-

20 alfa, Decitabin, Denosumab, Dibrospidiumchlorid, Eltrombopag, Endostatin, Eritriostanol, Epoetin-alfa, Filgrastim, Fostemustin, Galliumnitrat, Gemcitabin, Glutoxim, Histamindihydrochlorid, Hydroxycarbamid, Improsulfan, Ixabepilon, Lanreotid, Lentinan, Levamisol, Lisurid, Lonidamin, Masoprocol, Methyltestosteron, Methoxsalen, Methylaminolevulinat, Miltefosin, Mitoguazon, Mitomycin, Mitotan, Nelarabin, Nimotuzumab, Nitracrin, Omeprazol, Palifermin, Panitumumab,

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

30 Glasmikrokugeln, Zinostatin, Zinostatin-Stimalamer.

Für die Tumorthherapie geeignet ist auch eine Kombination aus nicht-medikamentöser Therapie wie Chemotherapie (z.B. Azacitidin, Belotecan, Enocitabine, Melphalan, Valrubicin, Vinflunin, Zorubicin), Radiotherapie (z.B. I-125-Seeds, Palladium-103-Seed, Radium-223-chlorid) oder

35 Phototherapie (z.B. Temoporfin, Talaporfin), die von einer medikamentösen Behandlung mit den erfindungsgemäßen IRAK4 Inhibitoren begleitet werden oder die nach Beendigung der nicht-

medikamentösen Tumorthherapie wie Chemotherapie, Radiotherapie oder Phototherapie durch eine medikamentöse Behandlung mit den erfindungsgemäßen IRAK4 Inhibitoren ergänzt werden.

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

- 5 Wirkstoffe für die Alzheimertherapie wie beispielsweise Acetylcholinesterase-Hemmern (z.B. Donepezil, Rivastigmine, Galantamin, Tacrin), NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptorantagonisten (z.B. Memantine); L-DOPA/Carbidopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin), COMT (Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmer (z.B. Entacapon), Dopaminagonisten (z.B. Ropinrol, Pramipexol, Bromocriptin), MAO-B (Monoaminoxidase-B)-Hemmer (z.B. Selegilin), Anticholinergika (z.B. Trihexyphenidyl) und NMDA-Antagonisten (z.B. Amantadin) zur Behandlung von Parkinson; Beta-Interferon (IFN-beta) (z.B. IFN beta-1b, IFN beta-1a Avonex® und Betaferon®), Glatirameracetat, Immunglobuline, Natalizumab, Fingolimod und Immunsuppressiva wie Mitoxantron, Azathioprin und Cyclophosphamid zur Behandlung der Multiplen Sklerose; Substanzen zur Behandlung von pulmonalen Erkrankungen wie beispielsweise Beta-2-Sympathomimetika (z.B. Salbutamol),
15 Anticholinergika (z.B. Glycopyrronium), Methylxanthine (z.B. Theophyllin), Leukotrienrezeptor-Antagonist (z.B. Montelukast), PDE-4 (Phosphodiesterase Typ 4)-Hemmer (z.B. Roflumilast), Methotrexat, IgE Antikörper, Azathioprin und Cyclophosphamid, Kortisolhaltige Präparate; Substanzen zur Behandlung von Osteoarthritis wie non-steroidale anti-inflammatorische Substanzen (NSAIDs). Neben den zwei genannten Therapien sind für rheumatoide Erkrankungen wie
20 beispielsweise rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritis und juvenile idiopathische Arthritis Methotrexat Leflunomid, Jak/STAT Inhibitoren (z.B. Tofacitinib, Baricitinib, GLPG0634), TNF-Antagonisten (z.B. Humira®, Etanercept, Infliximab), IL-1 Inhibitoren (z.B. Anakinra, Canakinumab, Rilonacept), und Biologika zur B-Zell- und T-Zell-Therapie (z.B. Rituximab, Abatacept) zu nennen. Neurotrophe Substanzen wie Acetylcholinesterase Inhibitoren (z.B. Donepezil), MAO
25 (Monoaminoxidase) Inhibitoren (z.B. Selegilin), Interferone und Antikonvulsivum (z.B. Gabapentin); Wirkstoffe zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beta-Blocker (z.B. Metoprolol), ACE Inhibitoren (z.B. Benazepril), Angiotensin-Rezeptorblocker (z.B. Losartan, Valsartan), Diuretika (z.B. Hydrochlorothiazid), Calciumkanal-Blocker (z.B. Nifedipin), Statine (z.B. Simvastatin, Fluvastatin); Anti-Diabetika wie z.B. Metformin, Glinide (z.B. Nateglinid), DPP-4
30 (Dipeptidyl-Peptidase-4)-Inhibitoren (z.B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin), SGLT2 (sodium/glucose cotransporter 2)-Inhibitoren/ Gliflozin (z.B. Dapagliflozin, Empagliflozin), Inkretinmimetika (Hormone Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP)- und Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1)-Analoga/Agonisten) (z.B. Exenatid, Liraglutid, Lixisenatide), α -Glucosidase-Hemmer (z.B. Acarbose, Miglitol, Voglibiose) und Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid,
35 Tolbutamid), Insulin-Sensitizer (z.B. Pioglitazon) und Insulintherapie (z.B. NPH-Insulin, Insulin lispro), Substanzen zur Behandlung einer Hypoglykämie zur Behandlung von Diabetes und metabolischem Syndrom. Lipidsenker wie beispielsweise Fibrate (z.B. Bezafibrat, Etofibrat,

- Fenofibrat, Gemfibrozil), Nikotinsäurederivate (z.B. Nicotinsäure/Laropiprant), Ezetimib, Statine (z.B. Simvastatin, Fluvastatin), Anionenaustauscher (z.B. Colestyramin, Colestipol, Colesevelam). Wirkstoffe wie Mesalazin, Sulfasalazin, Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat, probiotische Bakterien (Mutaflor, VSL#3®, Lactobacillus GG, Lactobacillus plantarum, L. acidophilus, L. casei, Bifidobacterium infantis 35624, Enterococcus fecium SF68, Bifidobacterium longum, Escherichia coli Nissle 1917), Antibiotika wie beispielsweise Ciprofloxacin und Metronidazol, Antidiarrhoika wie z.B. Loperamid oder Laxativa (Bisacodyl) zur Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Immunsuppressiva wie Glucocorticoide und non-steroidale anti-inflammatorische Substanzen (NSAIDs), Cortison, Chloroquin, Cyclosporin, Azathioprin, Belimumab, Rituximab, Cyclophosphamid zur Behandlung von Lupus erythematoses. Beispielhaft aber nicht ausschließlich Calcineurinhemmer (z.B. Tacrolimus und Cyclosporin), Zellteilungshemmer (z.B. Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Mycophenolsäure, Everolimus oder Sirolimus), Rapamycin, Basiliximab, Daclizumab, Anti-CD3-Antikörper, Anti-T-Lymphozytenglobulin/Anti-Lymphozytenglobulin bei Organtransplantation. Vitamin D3-Analoga wie beispielsweise Calcipotriol, Tacalcitol oder Calcitriol; Salicylsäure, Harnstoff, Cyclosporin, Methotrexat, Efalizumab bei dermatologischen Erkrankungen. Glucocorticoide (z.B. Prednisone), immunsuppressive Substanzen wie beispielsweise Azathioprine, Cyclophosphamid, Mycophenolat Mofetil; Hydroxychloroquin, ACE Inhibitoren (z.B. Captopril, Benazepril, Enalapril, Fosinopril), Angiotensin-Rezeptorblocker (z.B. Losartan, Valsartan), beta-Blocker (z.B. Metoprolol), Calciumkanal-Blocker (z.B. Nifedipin), und Immunsuppressiva wie z.B. Cyclosporin zur Behandlung von Nierenerkrankungen, Nephropathien und glomeruläre Krankheiten.

- Weiterhin seien Arzneimittel genannt, die mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, insbesondere EP4-Inhibitoren (Prostaglandin E2 Receptor 4 Inhibitoren), P2X3-Inhibitoren (P2X Purinoceptor 3), PTGES-Inhibitoren (Prostaglandin E Synthase Inhibitoren) oder AKR1C3-Inhibitoren (Aldo-keto reductase family 1 member C3 Inhibitoren), zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

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

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

- Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen,

die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

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

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxyorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

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

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

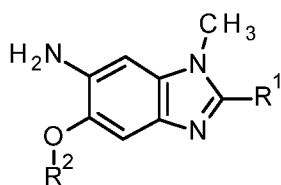
- 5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in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

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

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

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

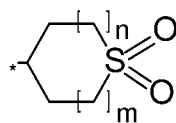
- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindungen der
- 20 allgemeinen Formel (XII),



(XII)

wobei

R¹ für eine Gruppe der allgemeinen Formel (II) steht



(II)

25

wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

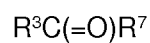
m für 0 oder 1 steht und

n für 1 oder 2 steht;

R² für Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, Methyl oder C₂-C₆-Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor oder einfach mit C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, steht;

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIII),

5

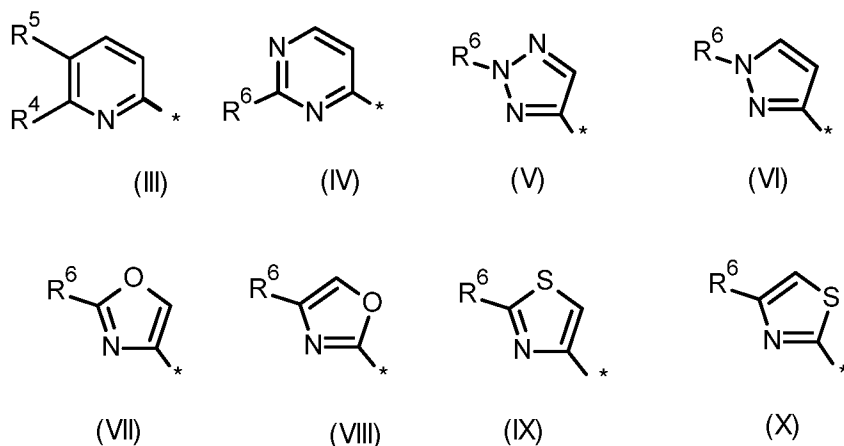


(XIII),

wobei

R⁷ für OH oder Chlor steht und

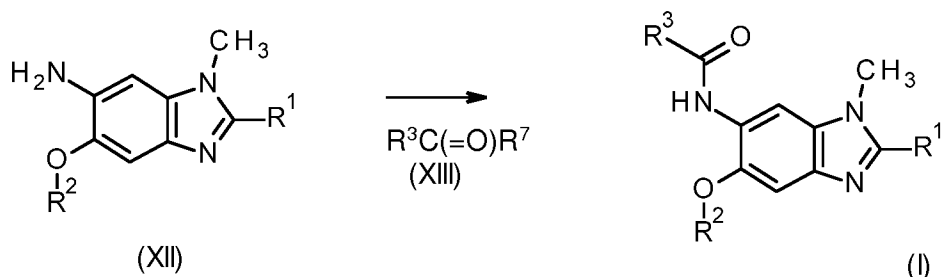
R^3 für eine Gruppe steht, ausgewählt aus den folgenden allgemeinen Formeln (III) bis (X):



wobei

- 5 * für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;
- R^4 für Wasserstoff, Cyclopropyl oder C_1 - C_6 -Alkyl, welches einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Cyclopropyl oder Hydroxy substituiert sein kann, steht;
- R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht und
- 10 R^6 für C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Cyclopropyl- C_1 - C_6 -alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann, oder C_1 - C_6 -Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann, steht;

wie in Syntheschema 1 verdeutlicht umgesetzt wird.



Syntheschema 1

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) werden durch Acylierung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) mit geeigneten Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) erhalten. Bei der Verwendung von Carbonsäuren (R^7 in Formel (XIII) bedeutet OH) können verschiedene in der Literatur bekannte Kupplungsreagenzien eingesetzt werden (Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol.3-Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, Kapitel 12 - Peptide-Coupling Reagents, 407-442; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606). Beispielsweise können 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (in Kombination mit 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol Hydrat (HOBt, WO2012107475; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18,

2093)), (1*H*-Benzotriazol-1-yloxy)(dimethylamino)-*N,N*-dimethylmethaniminiumtetrafluoroborat (TBTU, CAS-RN 125700-67-6), (Dimethylamino)-*N,N*-dimethyl(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methaniminiumhexafluoro-phosphat (HATU, CAS-RN 148893-10-1), Propanphosphonsäureanhydrid (als Lösung in Ethylacetat oder DMF, CAS-RN 68957-94-8) oder Di-
5 1*H*-imidazol-1-ylmethanon (CDI) als Kupplungsreagenzien verwendet werden, wobei jeweils zur Reaktionsmischung noch eine Base wie Triethylamin oder *N*-Ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amin gegeben wird. Bevorzugt ist das Kupplungsreagenz HATU in Kombination mit der Base Triethylamin. Als Lösemittel eignen sich beispielsweise THF oder DMF. Bevorzugt ist das Lösemittel DMF.

10 Gegebenenfalls können Verbindungen der Formel (XII) auch mit Carbonsäurechloriden (R^7 in Formel (XIII) hat die Bedeutung Chor) zu den erfindungsgemäßen Verbindungen (I) umgesetzt werden. Hierfür eignen sich die dem Fachmann geeigneten Methoden (vergleiche zum Beispiel *Journal of Medicinal Chemistry*, 1984, Vol. 27, # 2 p. 125 – 128 für die Verwendung von Triethylamin und DMF).

15

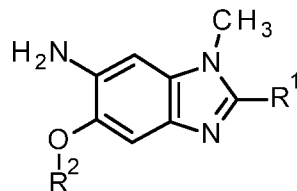
In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Verbindungen der Formel (XII) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII), wobei R^7 OH ist, im Rahmen einer Amidsynthese zu Verbindungen der Formel (I) überführt. Dabei wird in einer weiteren Ausführungsform des Verfahrens HATU in Kombination mit der Base Triethylamin verwendet.

20

Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) sind kommerziell erhältlich oder können auf literaturbekannten oder analog zu literaturbekannten Wegen hergestellt werden (siehe beispielsweise Syntheschema 1 in WO2016083433).

25

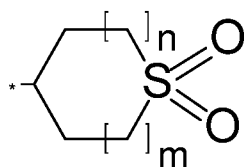
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (XII),



(XII)

in der

R¹ für eine Gruppe der allgemeinen Formel (II) steht



(II)

5

wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

m für 0 oder 1 steht und

n für 1 oder 2 steht;

- 10 R² für Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, Methyl oder C₂-C₆-Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor oder einfach mit C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, steht sowie ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere die folgenden Verbindungen:

- (XII)-1 (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
- (XII)-1-1 (+)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
- (XII)-1-2 (-)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
- (XII)-2 (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
- (XII)-2-1 (+)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
- (XII)-2-2 (-)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
- (XII)-3 2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
- (XII)-4 2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-

- benzimidazol-6-amin
- (XII)-5 5-(2,2-Difluorethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
- (XII)-6 5-(Cyclopropylmethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
- (XII)-7 2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-methoxyethoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere die folgenden Verbindungen:

- (XII)-2 ($\pm$)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
- (XII)-2A (+)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
- (XII)-2B (-)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) sind geeignet zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (XII) können nach Syntheschema 2 oder 3 hergestellt werden.

Syntheschema 2:

Intermediate 1 können durch Alkylierung der Phenolgruppe von 2-Amino-4-chlor-5-nitrophenol (CAS-RN 6358-07-2) nach den dem Fachmann bekannten Methoden (vergleiche zum Beispiel *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag) hergestellt werden. Die Alkylierung kann mit Alkylhalogeniden oder Alkylsulfonaten erfolgen. Bevorzugt ist dabei die Verwendung der Alkylierungsreaktion mit Alkylbromiden/Alkyljodiden und Kaliumcarbonat in DMF (siehe auch *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16 (2006) 2293–2298).

Intermediate 2 werden aus den Intermediaten 1 durch Einführung einer „Boc“ (*tert*-Butoxycarbonyl Gruppe) Aminoschutzgruppe erhalten. Die *tert*-Butoxycarbonyl Gruppe kann nach den dem Fachmann bekannten Methoden (vergleiche auch P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, ISBN: 9780471697541) eingeführt werden. Vorzugsweise erfolgt die Einführung der *tert*-Butoxycarbonyl Gruppe durch Behandlung mit Di-*tert*-butyldicarbonat, 4-Dimethylaminopyridin und Triethylamin in Dichlormethan.

Die Intermediate 3 werden aus den Intermediaten 2 durch Reaktion mit Methylamin erhalten (siehe auch WO2008/5457). Vorzugsweise wird die Reaktion in Ethanol mit Methylamin (beispielsweise im verschlossenen Gefäß unter Druck bei einer Badtemperatur von 70°C) durchgeführt.

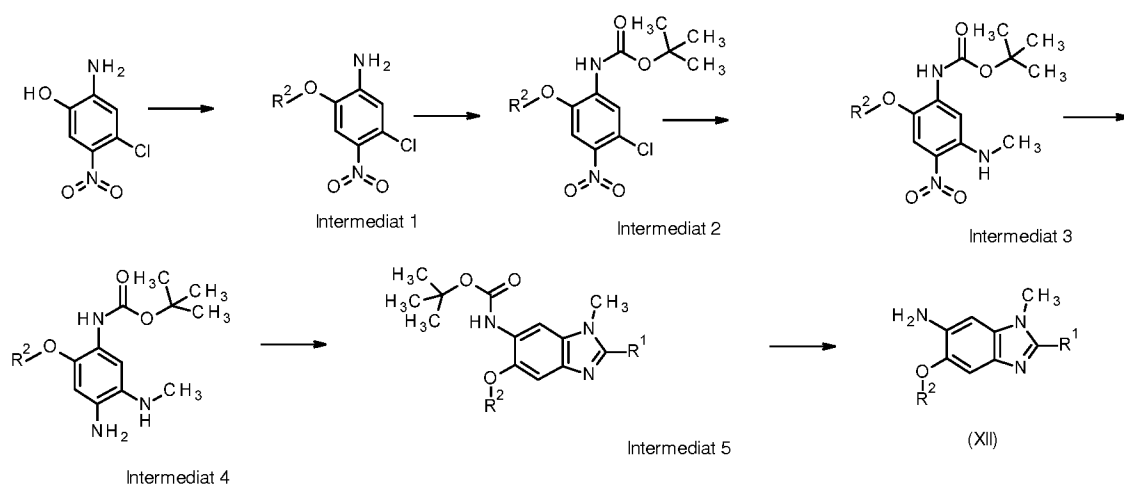
Die Intermediate 4 werden durch Reduktion der Nitrogruppe aus den Intermediaten 3 erhalten. Die Reduktion kann nach den, dem Fachmann bekannten, Methoden (vergleiche zum Beispiel *Science of*

Synthesis, Georg Thieme Verlag) erfolgen. Beispielsweise kann die Nitrogruppe mit Palladium auf Kohlenstoff unter einer Wasserstoffatmosphäre, durch die Verwendung von Eisen und Ammoniumchlorid in Wasser und Ethanol bzw. Methanol (Journal of the Chemical Society, 1955, 2412 -2419) oder in bevorzugter Weise durch die Verwendung von Palladium auf Kohlenstoff und Ammoniumformiat in Methanol bzw. Ethanol reduziert werden.

Die Intermediate 5 werden in zwei Stufen ausgehend von den Intermediaten 4 erhalten. Zuerst erfolgt eine Acylierung mit einer Carbonsäure HOOC-R^1 (wobei R^1 die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Definition hat). Die Carbonsäuren HOOC-R^1 sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder nach den dem Fachmann bekannten Methoden herstellbar. Für die Acylierung können verschiedene in der Literatur bekannte Kupplungsreagenzien eingesetzt werden (Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol.3-Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, Kapitel 12, Peptide-Coupling Reagents, 407-442; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606). Beispielsweise können 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (in Kombination mit 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol Hydrat (HOBt, WO2012107475; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 2093)), (1*H*-Benzotriazol-1-yloxy)(dimethylamino)-*N,N*-dimethylmethaniminiumtetrafluoroborat (TBTU, CAS-RN 125700-67-6), (Dimethylamino)-*N,N*-dimethyl(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methaniminiumhexafluorophosphat (HATU, CAS-RN 148893-10-1), Propanphosphonsäureanhydrid (als Lösung in Ethylacetat oder DMF, CAS-RN 68957-94-8) oder Di-1*H*-imidazol-1-ylmethanon (CDI) als Kupplungsreagenzien verwendet werden, wobei jeweils zur Reaktionsmischung noch eine Base wie Triethylamin oder *N*-Ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amin gegeben wird. Bevorzugt ist das Kupplungsreagenz HATU in Kombination mit Triethylamin in DMF.

Danach erfolgt eine Behandlung mit Säuren, optional unter Erwärmen (siehe auch Chem. Rev., 1951, 48 (3), 397-541). Vorzugsweise wird Essigsäure verwendet. Die Säure kann als Lösungsmittel verwendet oder gegebenenfalls kann die Reaktion auch in einem Lösemittel wie Dichlormethan durchgeführt werden.

Durch Abspaltung der *tert*-Butoxycarbonyl Gruppe erhält man aus den Intermediaten 5 die Verbindungen der allgemeinen Formel (XII). Hierfür kommen dem Fachmann bekannte Methoden (vergleiche auch P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, ISBN: 9780471697541) in Betracht. Vorzugsweise kann die Abspaltung durch Behandlung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan erfolgen.



Die Substituenten R^1 und R^2 haben die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Definitionen.

5 Syntheschema 3:

Alternativ können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (XII) nach Syntheschema 3 hergestellt werden:

Die Intermediate 8 werden in zwei Stufen ausgehend von den Intermediaten 7 erhalten. Die Intermediate 7 sind kommerziell erhältlich oder bekannt in der Literatur. Zuerst erfolgt eine

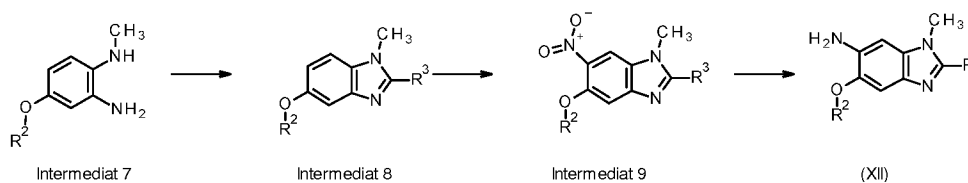
10 Acylierung mit einer Carbonsäure HOOC-R^3 . Hierfür können verschiedene in der Literatur bekannte Kupplungsreagenzien eingesetzt werden (Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol.3 - Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, Kapitel 12, Peptide-Coupling Reagents, 407-442; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606). Beispielsweise können 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (in Kombination mit 1-Hydroxy-1H-

15 benzotriazol Hydrat (HOBt, WO2012107475; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 2093)), (1H-Benzotriazol-1-yloxy)(dimethylamino)-N,N-dimethylmethaniminiumtetrafluoroborat (TBTU, CAS-RN 125700-67-6), (Dimethylamino)-N,N-dimethyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)methaniminiumhexafluorophosphat (HATU, CAS-RN 148893-10-1), Propanphosphonsäureanhydrid (als Lösung in Ethylacetat oder DMF, CAS-RN 68957-94-8) oder Di-

20 1H-imidazol-1-ylmethanon (CDI) als Kupplungsreagenzien verwendet werden, wobei jeweils zur Reaktionsmischung noch eine Base wie Triethylamin oder N-Ethyl-N-isopropylpropan-2-amin gegeben wird. Bevorzugt ist das Kupplungsreagenz HATU in Kombination mit Triethylamin in DMF. Danach erfolgt eine Behandlung mit Säuren, optional unter Erwärmen (siehe auch Chem. Rev., 1951, 48 (3), 397-541). Vorzugsweise wird Essigsäure verwendet. Die Säure kann als Lösungsmittel

25 verwendet oder gegebenenfalls kann die Reaktion auch in einem Lösemittel wie Dichlormethan durchgeführt werden.

Die Intermediate 9 können durch Nitrierung der Intermediate 8 erhalten werden. Hierfür kommen dem Fachmann bekannte Nitrierungsmethoden wie zum Beispiel die Verwendung von Salpetersäure in Kombination mit konzentrierter Schwefelsäure, von konzentrierter Schwefelsäure und Kaliumnitrat oder bevorzugt Salpetersäure in Essigsäure in Betracht. Dabei werden Gemische von nitrierten Verbindungen erhalten (siehe auch European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 1873–1879, Org. Biomol. Chem., 2007, 5, 3665–3673). Ausgehend von den Gemischen können die Intermediate 9 nach den dem Fachmann bekannten Methoden, zum Beispiel Chromatographie erhalten werden. Eine Weiterverarbeitung des Gemisches der nitrierten Verbindungen und eine Aufreinigung nach einer späteren Synthesestufe ist auch möglich. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (XII) werden durch Reduktion der Nitrogruppe aus den Intermediaten 9 erhalten. Die Reduktion kann nach den dem Fachmann bekannten Methoden (vergleiche zum Beispiel Science of Synthesis, Georg Thieme Verlag) erfolgen. Beispielsweise kann die Nitrogruppe durch die Verwendung von Eisen und Ammoniumchlorid in Wasser und Ethanol bzw. Methanol (Journal of the Chemical Society, 1955, 2412 -2419), von Palladium auf Kohlenstoff und Ammoniumformiat in Methanol bzw. Ethanol oder in bevorzugter Weise durch die Verwendung von Palladium auf Kohlenstoff unter einer Wasserstoffatmosphäre reduziert werden. Wird Intermediat 9 als Gemisch mit einer oder mehreren Nitroverbindungen reduziert, können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (XII) nach den dem Fachmann bekannten Methoden wie zum Beispiel durch Chromatographie abgetrennt werden.



Syntheschema 3

Die Substituenten R^1 und R^2 haben die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Definitionen.

Beschreibung der Abbildung

Abbildung 1: Inhibierung der IL-1 β induzierten IL-6 Sekretion durch die Gabe der Beispielverbindung 2-2 in der peritonelen Lavage.

Synthese der Beispielverbindungen

Definitionen:

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

Methoden

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

LC-MS Methoden (analytisch):

5 UPLC-MS Methode A

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; Eluent A: Wasser+ 0.1% Ameisensäure , Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 mL/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µL; DAD scan: 210-400 nm.

UPLC-MS Methode B

- 10 Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; Eluent A: Wasser + 0.2% Ammoniak (32%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 mL/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µL; DAD scan: 210-400 nm; ELSD.

UPLC-MS Methode C

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

UPLC-MS Methode D

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

UPLC-MS Methode E

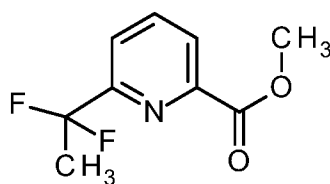
- 25 Instrument: Waters Acquity UPLC-MS ZQ2000; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 mL/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 1 µL; DAD scan: 210-400 nm; ELSD.

UPLC-MS Methode F

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

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

Zur Herstellung einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren Vorstufen und/ oder Zwischenstufen wurde eine säulenchromatographische Reinigung („Flash-Chromatographie“) an
 10 Kieselgel durchgeführt unter Verwendung von Geräten Isolera® der Firma Biotage. Hierbei kamen Kartuschen der Firma Biotage wie zum Beispiel die Kartusche „SNAP Cartridge, KP_SIL“ unterschiedlicher Größe zum Einsatz.

Herstellung der Ausgangsmaterialien und Intermediate**Methyl-6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-carboxylat**

15

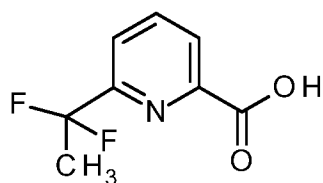
2-Brom-6-(1,1-difluorethyl)pyridin (5g , 21.4 mmol, CAS No 1211535-69-1) wurde in einer Mischung von 15.2 mL Methanol und 23.7 mL DMSO in der Gegenwart von Triethylamin (7 ml, 50 mmol), Propan-1,3-diylbis(diphenylphosphin) (573 mg, 1.35 mmol) und Palladium(II) acetat (302 mg, 1.35 mmol) in einem Autoklaven vorgelegt. Danach wurde in einer
 20 Kohlenmonoxidatmosphäre (20.8 bar 0.5 h) bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde evakuiert und unter einer Kohlenmonoxidatmosphäre (20.3 bar) bei 100 °C 22 h gerührt.

Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie gereinigt.

25 Es wurden 3.45 g (80%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.02 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.94 – 7.98 (m, 1H), 8.17 – 8.22 (m, 2H).

6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure

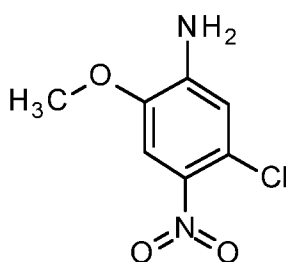


3.45 g Methyl-6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-carboxylat (17 mmol) in 75 ml THF, 2.5 ml Methanol und 30 ml Wasser wurden mit 5.4 g Lithiumhydroxid versetzt und die Mischung wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit Wasser verdünnt, der pH Wert mit 10 prozentiger Zitronensäure auf pH 4 gestellt und 5 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wurden 3.65 g eines Rohproduktes erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.03 (t, 3H), 7.91 – 7.95 (m, 1H), 8.14 – 8.20 (m, 2H), 13.45 (sbr, 1H).

10 Intermediat 1-1

5-Chlor-2-methoxy-4-nitroanilin



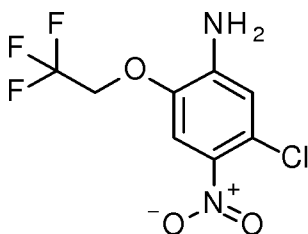
10 g (53 mmol) 2-Amino-4-chlor-5-nitrophenol (CAS-RN 6358-07-2) wurden in 200 ml DMF gelöst und mit 3.3 ml (53 mmol) Iodmethan sowie 11 g (79 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand wurde in 500 ml Wasser und 500 ml Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit 500 ml Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit zweimal 500 ml Wasser, 300 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 10.5 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.87 (s, 3H), 6.54 (sbr, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H),.

UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 203$; $R_t = 0.97$ min (Methode D) .

Intermediat 1-2

5-Chlor-4-nitro-2-(2,2,2-trifluorethoxy)anilin



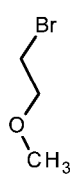
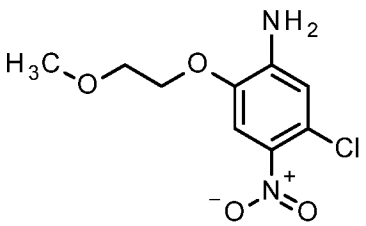
500 mg (2.65 mmol) 2-Amino-4-chlor-5-nitrophenol (CAS-RN 6358-07-2) wurden in 10 ml DMF gelöst und mit 612 μ l (4.24 mmol) 2,2,2-Trifluorethyl trifluormethansulfonat (CAS-RN 6226-25-1) sowie 733 mg (5.30 mmol) Kaliumcarbonat und 1.47 g (3.98 mmol) Tetrabutylammoniumiodid versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand wurde mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt und mit Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 657 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.89 (q, 2H), 6.55 (sbr, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 271; R_t = 1.10 min (Methode A).

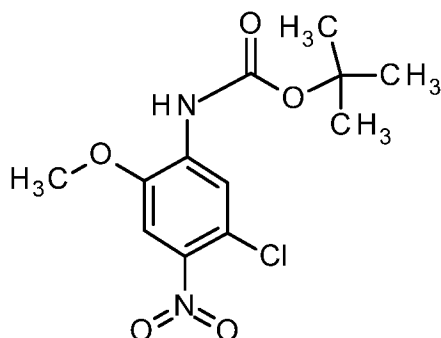
Die folgenden Intermediate wurden nach dem für Intermediat 1-2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der angegebenen Alkylanzien aus 2-Amino-4-chlor-5-nitrophenol hergestellt.

Intermediat	Alkylanz	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
1-3	 CAS-RN 74427-22-8	 5-Chlor-2-(2,2-difluorethoxy)-4-nitroanilin	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 4.44 (td, 2H), 6.39 (tt, 1H), 6.54 (sbr, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 253; R _t = 1.04 min (Methode A).
1-4	 CAS-RN 7051-34-5	 	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.36 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 4.45 (sbr, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 243;

Intermediat	Alkylanz	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
		5-Chlor-2-(cyclopropylmethoxy)-4-nitroanilin	R _t = 1.18 min (Methode A).
1-5	 CAS-RN 64-17-5	 5-Chlor-2-(2-methoxyethoxy)-4-nitroanilin	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.31 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.45 (sbr, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 247; R _t = 0.98 min (Methode A).

Intermediat 2-1

tert-Butyl-(5-chlor-2-methoxy-4-nitrophenyl)carbamate

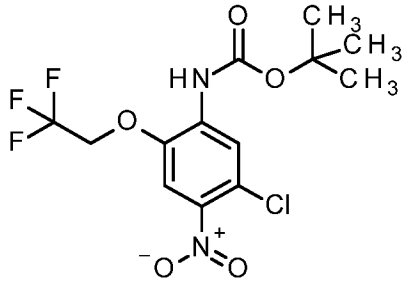
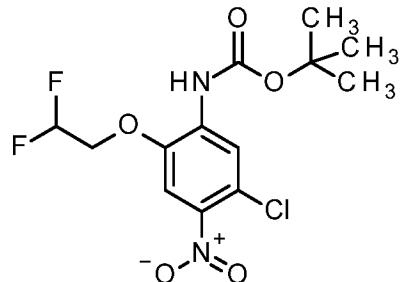
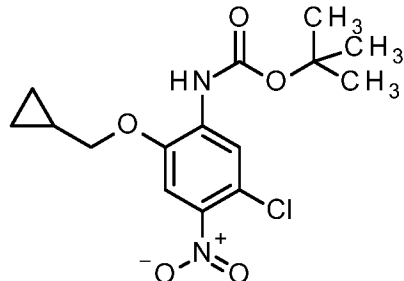


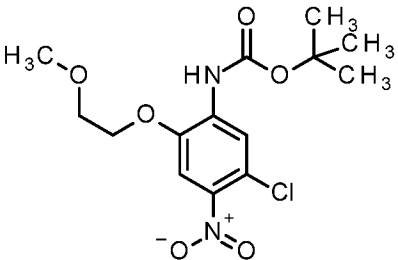
- 5 10.5 g (52 mmol) 5-Chlor-2-methoxy-4-nitroanilin (Intermediat 1-1) wurden mit 13.5 g (62 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat, 22 mg (0.17 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 105 ml Dichlormethan 3 h bei 45 °C gerührt. Dann wurde eingengt und der Rückstand (17 g) ohne weitere Reinigung in der Folgestufe weiterverarbeitet.

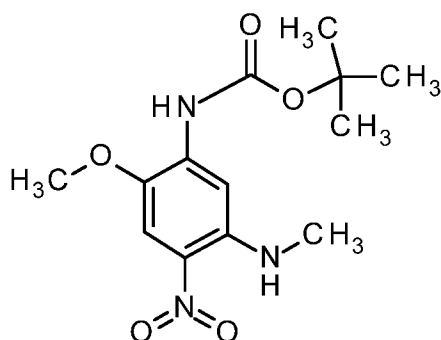
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.48 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 7.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 302; R_t = 1.44 min (Methode D) .

Die folgenden Intermediate wurden nach dem für Intermediat 2-1 beschriebenen Verfahren aus den angegebenen Intermediaten 1 hergestellt.

Intermediat	Edukt	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
2-2	Intermediat 1-2	 <i>tert</i> -Butyl [5-chlor-4-nitro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.49 (s, 9H), 4.95 (q, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.86 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 371; R _t = 1.49 min (Methode A).
2-3	Intermediat 1-3	 <i>tert</i> -Butyl [5-chlor-2-(2,2-difluoroethoxy)-4-nitrophenyl]carbamate	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 353; R _t = 1.44 min (Methode A).
2-4	Intermediat 1-4	 <i>tert</i> -Butyl [5-chlor-2-(cyclopropylmethoxy)-4-nitrophenyl]carbamate	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 343; R _t = 1.57 min (Methode A).

Inter- mediat	Edukt	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
2-5	Intermediat 1-5	 <i>tert</i>-Butyl [5-chloro-2-(2-methoxyethoxy)-4-nitrophenyl]carbamate	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 347; R _t = 1.43 min (Methode A).

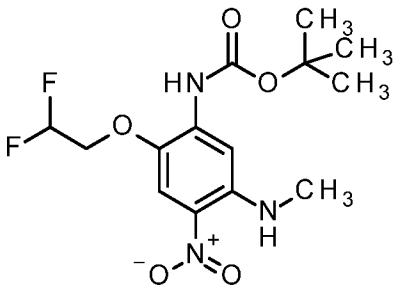
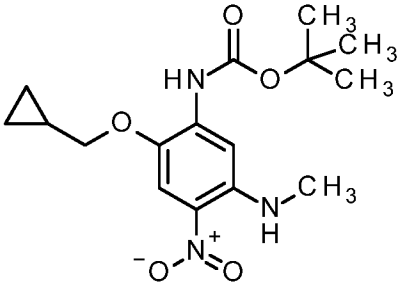
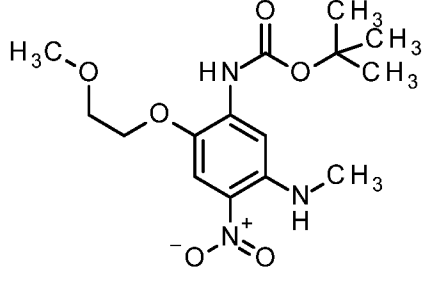
Intermediat 3-1***tert*-Butyl-[2-methoxy-5-(methylamino)-4-nitrophenyl]carbammat**

- 5 16 g *tert*-Butyl-(5-chlor-2-methoxy-4-nitrophenyl)carbammat (Intermediat 2-1) wurden in 160 ml Methylaminlösung (33% in Ethanol) gelöst und im verschlossenen Druckgefäß über Nacht bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan) gereinigt. Man erhielt 8.4 g der Titelverbindung.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.49 (s, 9H), 2.93 (d, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.33 - 8.41 (m, 2H).

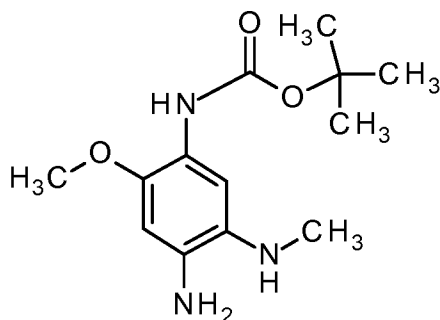
UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 298$; $R_t = 1.35$ min (Methode B) .

Die folgenden Intermediate wurden nach dem für Intermediat 3-1 beschriebenen Verfahren aus den angegebenen Intermediaten 2 hergestellt.

Intermediat	Edukt	Struktur Name	$^1\text{H-NMR}$ UPLC-MS
3-2	Intermediat 2-2	<i>tert</i>-Butyl [5-(methylamino)-4-nitro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]carbammat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.50 (s, 9H), 2.93 (d, 3H), 4.82 (q, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.31 (sbr, 1H), 8.34 (qbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 366$; $R_t = 1.39$ min (Methode B).

Inter- mediat	Edukt	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
3-3	Intermediat 2-3	 <i>tert</i>-Butyl [2-(2,2-difluoroethoxy)-5-(methylamino)-4-nitrophenyl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.51 (s, 9H), 2.93 (d, 3H), 4.37 (td, 2H), 6.47 (tt, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.35 (qbr, 1H), 8.42 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 348; R _t = 1.33 min (Methode B).
3-4	Intermediat 2-4	 <i>tert</i>-Butyl [2-(cyclopropylmethoxy)-5-(methylamino)-4-nitrophenyl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.36 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 2.93 (d, 3H), 3.86 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.08 (sbr, 1H), 8.35 (qbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 338; R _t = 1.47 min (Methode B).
3-5	Intermediat 2-5	 <i>tert</i>-Butyl [2-(2-methoxyethoxy)-5-(methylamino)-4-nitrophenyl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.50 (s, 9H), 2.93 (d, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.35 (qbr, 1H), 8.36 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 342; R _t = 1.33 min (Methode A).

Intermediat 4-1

tert-Butyl-[4-amino-2-methoxy-5-(methylamino)phenyl]carbamat

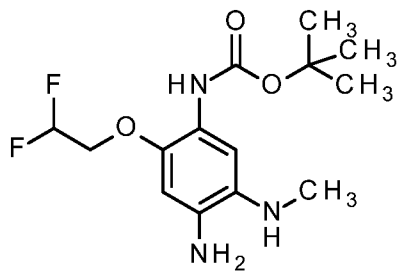
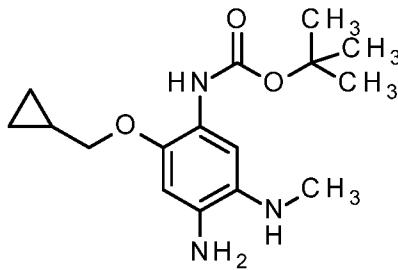
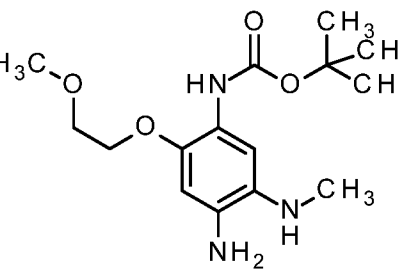
4.9 g (16 mmol) *tert*-Butyl-[2-methoxy-5-(methylamino)-4-nitrophenyl]carbamate (Intermediat 3-1) wurden mit 3.34 g Pd-Kohle (10% Pd), 5.2 g (82 mmol) Ammoniumformiat in 120 ml Methanol für eine Stunde bei 60 °C gerührt. Dann wurde abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser und 150 ml Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit 150 ml Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit zweimal 100 ml Wasser, 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhielt 4.23 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.41 (s, 9H), 2.63 (d, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.14 – 4.23 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.63 (sbr, 1H), 7.46 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 268; R_t = 0.72 min (Methode A) .

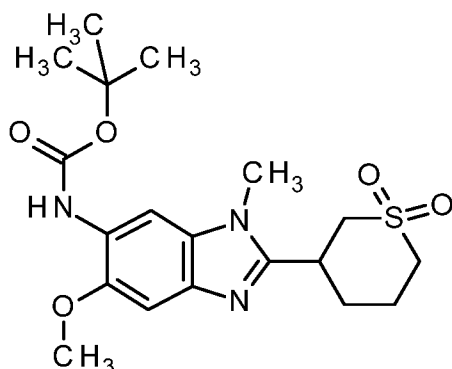
Die folgenden Intermediate wurden nach dem für Intermediat 4-1 beschriebenen Verfahren aus den angegebenen Intermediaten 3 hergestellt.

Intermediat	Edukt	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
4-2	Intermediat 3-2	 <i>tert</i> -Butyl [4-amino-5-(methylamino)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.41 (s, 9H), 2.65 (d, 3H), 4.42 (q, 2H), 4.42 (qbr, 1H), 4.51 (sbr, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.38 (sbr, 1H), 7.77 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 336; R _t = 1.13 min (Methode B).

Inter- mediat	Edukt	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
4-3	Intermediat 3-3	 <i>tert</i>-Butyl [4-amino-2-(2,2-difluoroethoxy)-5-(methylamino)phenyl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.42 (s, 9H), 2.64 (d, 3H), 4.06 (td, 2H), 4.34 (qbr, 1H), 4.44 (sbr, 2H), 6.28 (tt, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.53 (sbr, 1H), 7.67 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 318; R _t = 1.10 min (Methode B).
4-4	Intermediat 3-4	 <i>tert</i>-Butyl [4-amino-2-(cyclopropylmethoxy)-5-(methylamino)phenyl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.28 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 2.63 (d, 3H), 3.63 (d, 2H), 4.22 (qbr, 1H), 4.36 (sbr, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.62 (sbr, 1H), 7.40 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 338; R _t = 0.96 min (Methode A).
4-5	Intermediat 3-5	 <i>tert</i>-Butyl [4-amino-2-(2-methoxyethoxy)-5-(methylamino)phenyl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H), 2.65 (sbr, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.42 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.82 (sbr, 1H), 7.63 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 312; R _t = 1.01 min (Methode B).

Intermediat 5-1

(±)-*tert*-Butyl-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]carbamat

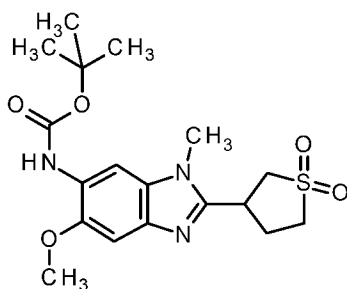


- 5 1 g *tert*-Butyl-[4-amino-2-methoxy-5-(methylamino)phenyl]carbamate (Intermediat 4-1) und 0.56 g (3.1 mmol) (±)-Tetrahydro-2*H*-thiopyran-3-carbonsäure-1,1-dioxid wurden mit 1.8 g (4.7 mmol) HATU in der Gegenwart von 0.65 ml (4.7 mmol) Triethylamin in 20 ml DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dann wurde eingeeengt und der Rückstand wurde in 8 ml Essigsäure über Nacht bei 40°C gerührt. Es wurde eingeeengt und ein Rohprodukt (3.7 g) erhalten, welches ohne weitere
- 10 Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wurde.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 410$; $R_t = 1.09$ min (Methode B)

Intermediat 5-2

(±)-*tert*-Butyl-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]carbamate



15

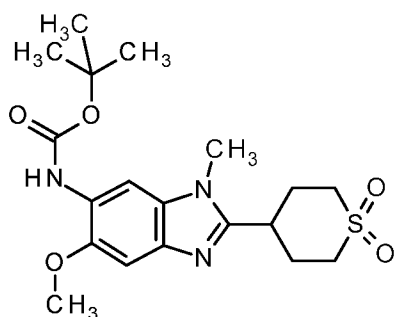
1 g *tert*-Butyl-[4-amino-2-methoxy-5-(methylamino)phenyl]carbamate und 0.56 g (3.1 mmol) (±)-Tetrahydrothiophen-3-carbonsäure-1,1-dioxid wurden mit 1.8 g (4.7 mmol) HATU in der Gegenwart von 0.65 ml (4.7 mmol) Triethylamin in 20 ml DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dann wurde eingeeengt und der Rückstand wurde in 8 ml Essigsäure über Nacht bei 40 °C gerührt. Es wurde

eingengt und ein Rohprodukt (3.4 g) erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wurde.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 396$; $R_t = 1.08$ min (Methode B)

Intermediat 5-3

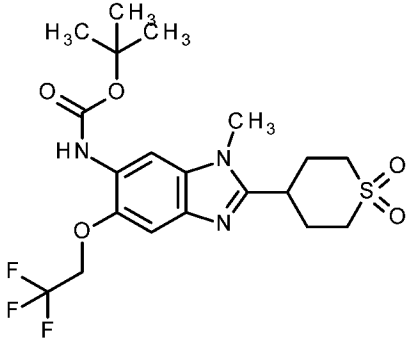
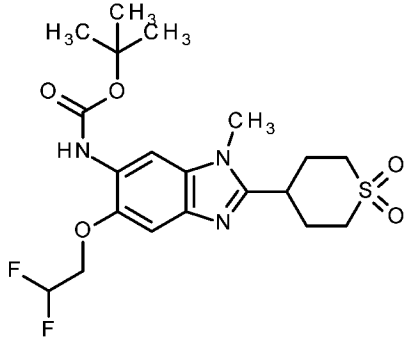
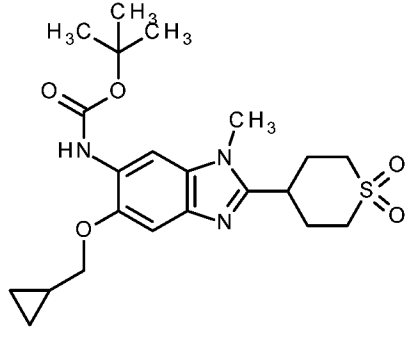
5 *tert*-Butyl-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]carbamate

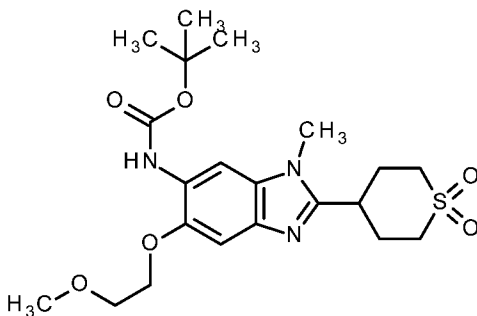


1 g *tert*-Butyl-[4-amino-2-methoxy-5-(methylamino)phenyl]carbamate und 0.56 g (3.1 mmol) Tetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonsäure-1,1-dioxid wurden mit 1.8 g (4.7 mmol) HATU in der Gegenwart von 0.65 ml (4.7 mmol) Triethylamin in 20 ml DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dann wurde eingengt und der Rückstand wurde in 8 ml Essigsäure über Nacht bei 40 °C gerührt. Es wurde eingengt und ein Rohprodukt (3.5 g) erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wurde.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 410$; $R_t = 1.06$ min (Methode B)

Die folgenden Intermediate wurden nach dem für Intermediat 5-3 beschriebenen Verfahren aus den angegebenen Intermediaten 4 hergestellt.

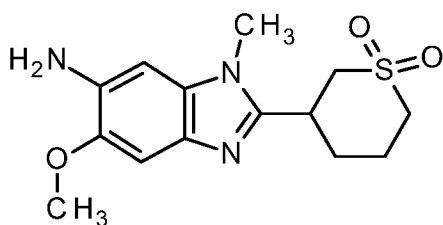
Intermediat	Edukt	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
5-4	Intermediat 4-2	 <i>tert</i>-Butyl [2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol-6-yl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.46 (s, 9H), 2.25 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.44 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.76 (q, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.69 (sbr, 1H), 8.03 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 478; R _t = 1.05 min (Methode A).
5-5	Intermediat 4-3	 <i>tert</i>-Butyl [5-(2,2-difluoroethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.48 (s, 9H), 2.25 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.34 (td, 2H), 6.46 (tt, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.82 (sbr, 1H), 7.99 (s, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 460; R _t = 1.08 min (Methode B).
5-6	Intermediat 4-4	 <i>tert</i>-Butyl [5-(cyclopropylmethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.35 (m, 2H), 0.57 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 2.24 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.42 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.87 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M +

Intermediat	Edukt	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
		methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]carbamate	[H] ⁺ = 450; R _t = 1.21 min (Methode B).
5-7	Intermediat 4-5	 <i>tert</i> -Butyl [2-(1,1-dioxidotetrahydro-2 <i>H</i> -thiopyran-4-yl)-5-(2-methoxyethoxy)-1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.49 (s, 9H), 2.25 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.90 (sbr, 1H), 7.97 (s, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 454; R _t = 1.06 min (Methode B).

Herstellung der Verbindungen der Formel (XII):

Verbindung (XII)-1

(±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-amin



5

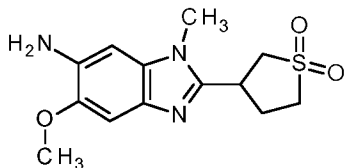
3.7 g (±)-*tert*-Butyl-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]carbamate (als Rohprodukt eingesetzt, Intermediat 5-1) wurden in 18 ml Dichlormethan mit 1.76 ml (23 mmol) Trifluoressigsäure über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden weitere 1.76 ml (23 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 10 ml Wasser zugegeben und ein pH Wert von 8 - 9 durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung eingestellt. Das Dichlormethan wurde im Vakuum abdestilliert. Der wässrige Rückstand wurde mit zweimal 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über

10

Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurden 0.8 g der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.

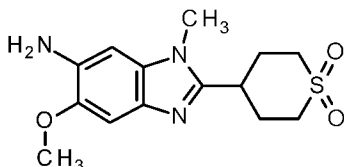
^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.63 – 1.77 (m, 1H), 1.95 – 2.16 (m, 3H), 3.06 – 3.15 (m, 1H), 3.20 – 3.32 (m, 2H), 3.39 – 3.55 (m, 2H), 3.61 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 6.65 (s, 1H),
5 6.98 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 310$; $R_t = 0.65$ min (Methode B) .

Verbindung (XII)-2**(±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin**

3.4 g (±)-*tert*-Butyl-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]carbamate (als Rohprodukt eingesetzt, Intermediat 5-2) wurden in 18 ml Dichlormethan mit 1.83 ml (24 mmol) Trifluoressigsäure über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden weitere 1.83 ml (24 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 10 ml Wasser zugegeben und der pH Wert auf 8-9 durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung eingestellt. Das Dichlormethan wurde im Vakuum abdestilliert. Der wässrige Rückstand wurde mit zweimal 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurden 0.7 g der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 296$; $R_t = 0.60$ min (Methode B) .

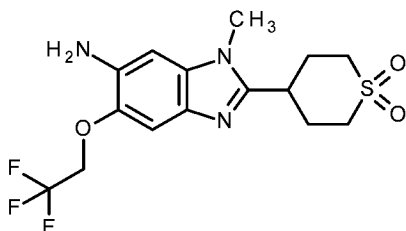
Verbindung (XII)-3**2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin**

3.5 g *tert*-Butyl-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]carbamate (als Rohprodukt eingesetzt, Intermediat 5-3) wurden in 18 ml Dichlormethan mit 1.76 ml (23 mmol) Trifluoressigsäure über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden weitere 1.76 ml (23 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und 2 Tage im Kühlschrank (5°C) gelagert. Dann wurden 10 ml Wasser zugegeben und der pH Wert auf 8-9 durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung eingestellt. Das Dichlormethan wurde im Vakuum abdestilliert. Der wässrige Rückstand wurde mit zweimal 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es wurden 0.74 g der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 310$; $R_t = 0.63$ min (Methode B) .

Verbindung (XII)-4

2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol-6-amin



5

388 mg *tert*-Butyl [2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol-6-yl]carbamate (als Rohprodukt eingesetzt, Intermediat 5-4) wurden in 5.6 ml Dichlormethan mit 0.88 ml (11 mmol) Trifluoressigsäure 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt, mit Toluol versetzt, und wiederum im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde sofort weiter umgesetzt.

10

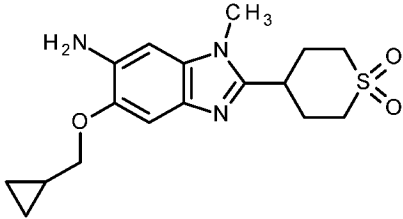
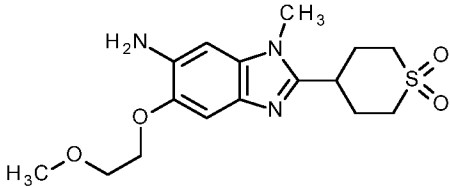
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.34 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.90 (q, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 478$; $R_t = 0.80$ min (Methode B).

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem für Verbindung (XII)-4 beschriebenen Verfahren aus den angegebenen Intermediaten 5 hergestellt.

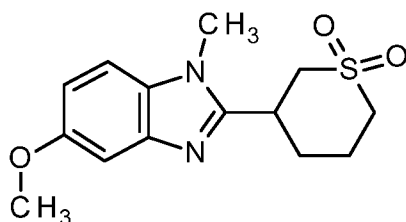
15

Verbindung	Edukt	Struktur Name	$^1\text{H-NMR}$ UPLC-MS
(XII)-5	Intermediat 5-5	5-(2,2-Difluorethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin	UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 360$; $R_t = 0.71$ min (Methode B).

Verbindung	Edukt	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
(XII)- 6	Intermediat 5-6	 5-(Cyclopropylmethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 350; R _t = 0.63 min (Methode A).
(XII)- 7	Intermediat 5-7	 2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-methoxyethoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin	UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 354; R _t = 0.48 min (Methode A).

Intermediat 8-1

(±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol



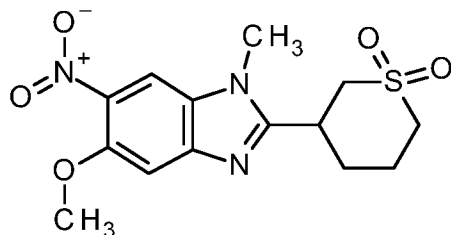
- 5 0.5 g (3.3 mmol) 4-Methoxy-N¹-methylbenzol-1,2-diamin (CAS Nr. 3360-78-9) und 0.58 g (3.3 mmol) (±)-Tetrahydro-2H-thiopyran-3-carbonsäure-1,1-dioxid wurden mit 1.9 g (4.9 mmol) HATU in der Gegenwart von 0.69 ml (4.9 mmol) Triethylamin in 21 ml DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurde auf 200 ml eines Eiswasser-Gemisches gegeben und der pH Wert mittels gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf 9 gestellt. Dann wurde mit dreimal 150 ml Ethylacetat
- 10 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 ml Wasser sowie gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in

10 ml Essigsäure über Nacht bei RT gerührt. Es wurde eingeeengt und ein Rohprodukt (1.31 g) erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wurde.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.68 – 1.82 (m, 1H), 1.96 – 2.18 (m, 3H), 3.06 – 3.17 (m, 1H), 3.22 – 3.30 (m, 1H), 3.44 – 3.53 (m, 1H), 3.53 – 3.62 (m, 1H), 3.76 (m, 6H), 6.83 – 6.88 (m, 1H),
5 7.09 – 7.12 (m, 1H), 7.39 – 7.44 (m, 1H).

UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 295; R_t = 0.78 min (Methode B)

Intermediat 9-1

(±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol

1.21 g (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol wurde
 5 in 15 ml Essigsäure gelöst und langsam mit 5.1 ml Salpetersäure (rauchend) versetzt und bei RT über
 Nacht gerührt. Dann wurden weitere 1.9 ml Salpetersäure (rauchend) zugegeben und eine weitere
 Stunde bei RT gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung langsam auf 100 ml Eis und 500 ml
 gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Der pH Wert wurde mit gesättigter
 Natriumhydrogencarbonatlösung auf 10 gestellt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Es wurden
 10 0.78 g eines Gemisches aus (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-6-
 nitro-1H-benzimidazol und (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-4-
 nitro-1H-benzimidazol erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.69 – 1.87 (m, 2H), 1.95 – 2.18 (m, 6H), 3.04 – 3.18 (m,
 2H), 3.45 – 3.54 (m, 2H), 3.57 – 3.69 (m, 2H), 3.83 (m, 6H), 3.91 (s, 6H), 7.26 (d, 1H, 4-Nitro
 15 Verbindung), 7.46 (s, 1H, 6-Nitro Verbindung) 7.81 (d, 1H, 4-Nitro Verbindung), 8.28 (s, 1H, 6-Nitro
 Verbindung).

UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 340; R_t = 0.81 min (Methode A)

Alternative Herstellung von Verbindung (XII)-1:

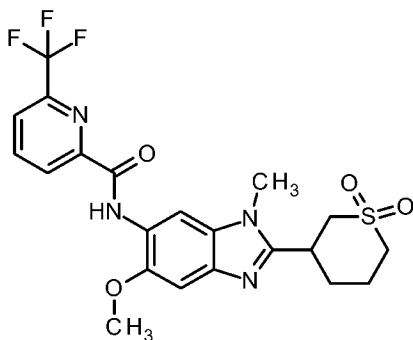
20 0.63 g des in der Vorstufe erhaltenen Gemisches von (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-
 yl)-5-methoxy-1-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol und (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-
 yl)-5-methoxy-1-methyl-4-nitro-1H-benzimidazol wurden in 37 ml THF und 12 ml Ethanol mit 327
 mg Pd/Kohle (10%) unter einer Wasserstoffatmosphäre 1.5 Stunden hydriert. Danach wurde vom
 Katalysator abfiltriert und eingeeengt. Es wurden 595 mg eines Rückstands erhalten, welcher durch
 25 Chromatographie gereinigt wurde. Dabei wurden 178 mg der Titelverbindung (±)-2-(1,1-
 Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin, 168 mg (±)-2-
 (1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-4-amin und 122
 mg Mischfraktion erhalten.

Verbindung (XII)-1: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.63 – 1.77 (m, 1H), 1.95 – 2.16 (m,
 30 3H), 3.06 – 3.15 (m, 1H), 3.20 – 3.32 (m, 2H), 3.39 – 3.55 (m, 2H), 3.61 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.67
 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.98 (s, 1H).

Herstellung der Beispielverbindungen

Beispiel 1

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



0.27 g (±)-2-(1,1-Dioxidtetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-amin (Intermediat (XII)-1) und 115 mg (0.6 mmol) 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure wurden mit 344 mg (0.9 mmol) HATU in der Gegenwart von 126 μ l (0.9 mmol) Triethylamin in 3 ml DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels HPLC gereinigt. Es wurden 156 mg der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.68 – 1.84 (m, 1H), 1.99 – 2.19 (m, 3H), 3.09 – 3.19 (m, 1H), 3.45 – 3.55 (m, 1H), 3.56 – 3.67 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.20 – 8.26 (m, 1H), 8.38 – 8.50 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 483$; $R_t = 1.13$ min (Methode B) .

Beispiel 1-1

***N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)**

Beispiel 1-2

5 ***N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)**

Die racemische Verbindung ($\pm$)-*N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid wurde mittels chiraler HPLC in die Enantiomeren aufgetrennt. Es wurden 59 mg der Titelverbindung (Enantiomer A, Beispiel 1-1) und 63 mg (Enantiomer B, Beispiel 1-2) erhalten.

Analytik:

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

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

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

Enantiomer A R_t = 1.16 min

Enantiomer B R_t = 1.67 min

Präparation:

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

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

Eluent B: Methanol+ 0.1 Vol-% Diethylamin (99%); Isokratisch: 50%A+50%B; Fluss 40.0 ml/min;

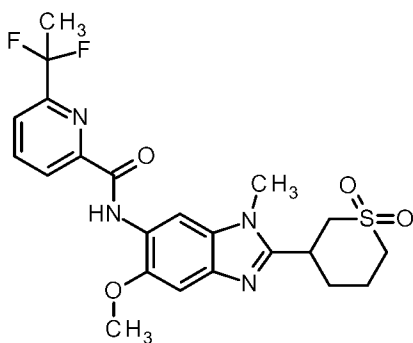
UV 254 nm

Enantiomer A R_t = 4.0 – 4.7 min

25 Enantiomer B R_t = 5.7 – 6.6 min

Beispiel 2

(±)-6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid



5

0.27 g (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-amin (Intermediat (XII)-1) und 113 mg (0.6 mmol) 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure wurden mit 345 mg (0.9 mmol) HATU in der Gegenwart von 126 µl (0.9 mmol) Triethylamin in 3 mL DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels HPLC gereinigt. Es wurden 178 mg der Titelverbindung erhalten.

10

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.68 – 1.84 (m, 1H), 1.98 – 2.24 (m, 6H), 3.08 – 3.19 (m, 1H), 3.45 – 3.56 (m, 1H), 3.58 – 3.68 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.99 – 8.07 (m, 1H), 8.27 – 8.36 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI⁺): [M + H]⁺ = 479; R_t = 1.10 min (Methode B) .

15 Beispiel 2-1

(+)-6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)

Beispiel 2-2

(-)-6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)

20

Die racemische Verbindung (±)-6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid wurde mittels chiraler HPLC in die Enantiomeren aufgetrennt. Es wurden Enantiomer A (Beispiel 2-1) und Enantiomer B (Beispiel 2-2) erhalten.

Chirale HPLC

Analytik:

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

Eluent A: Acetonitril + 0.1 Vol-% Diethylamin (99%); Eluent B: Ethanol; Isokratisch: 90%A+10%B;

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

Enantiomer A $R_t = 1.25$ min

Enantiomer B $R_t = 1.83$ min

Präparation:

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

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

Eluent B: Ethanol+ 0.1 Vol-% Diethylamin (99%); Isokratisch: 90%A+10%B; Fluss 40.0 ml/min; UV 254 nm

Enantiomer A $R_t = 4.0 - 4.7$ min

15 Enantiomer B $R_t = 5.7 - 6.6$ min

Alternative Methode chirale HPLC

Analytik :

Instrument: Agilent HPLC 1260; Säule: Chiralpak IC 3 μ 100x4.6 mm; Eluent A: Methanol;

20 Isokratisch: 100%A; Fluss 1.0 ml/min; Temperatur: 25 °C; DAD 325 nm

Enantiomer A $R_t = 5.78$ min

Enantiomer B $R_t = 15.62$ min

Präparation:

25 Labomatic HD3000, Knauer Pump 100, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD 2600; Säule: Chiralpak IC 5 μ 250x50mm Nr.024; Eluent A: Methanol; Isokratisch: 100%A; Fluss 150.0 ml/min; UV 325 nm

Enantiomer A $R_t = 7.1 - 11.2$ min

Enantiomer B $R_t = 20.8 - 26.5$ min

Für Beispiel 2-1 (Enantiomer A) wurde ein Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +9.41^\circ \pm 0.45^\circ$ (C = 0.73,

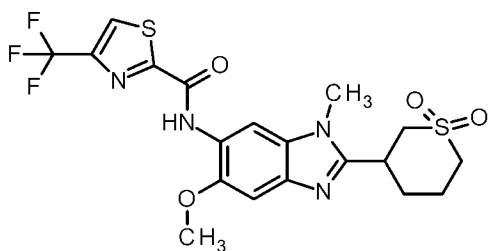
30 Chloroform) gefunden.

Für Beispiel 2-2 (Enantiomer B) wurde ein Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -8.98^\circ \pm 0.42^\circ$ (C = 0.60,

Chloroform) gefunden.

Beispiel 3

(±)-*N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid



0.27 g (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-amin (Intermediat (XII)-1) und 119 mg (0.6 mmol) 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure wurden mit 345 mg (0.9 mmol) HATU in der Gegenwart von 126 µl (0.9 mmol) Triethylamin in 3 mL DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels HPLC gereinigt. Es wurden 106 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.69 – 1.83 (m, 1H), 1.97 – 2.19 (m, 3H), 3.06 – 3.18 (m, 1H), 3.45 – 3.56 (m, 1H), 3.57 – 3.65 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.86 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): [M + H]⁺ = 489; R_t = 1.13 min (Methode B) .

Beispiel 3-1

N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid (Enantiomer A)

Beispiel 3-2

N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid (Enantiomer B)

Die racemische Verbindung (±)-*N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid wurde mittels chiraler HPLC in die Enantiomeren aufgetrennt. Es wurden 35 mg Enantiomer A (Beispiel 3-1) und 40 mg Enantiomer B (Beispiel 3-2) erhalten.

Analytik:

Instrument: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IB 5µm 100x4.6mm;

Eluent A: CO₂, Eluent B: Ethanol; Isokratisch: 17%B;

Fluß 4.0 ml/min; Temperatur: 37.5°C; BPR: 100bar; MWD @ 254nm

Enantiomer A R_t = 2.34 min

Enantiomer B R_t = 3.31 min

Präparation:

Instrument: Sepiatec: Prep SFC100; Säule: Chiralpak IB 5 μ m 250x30mm;

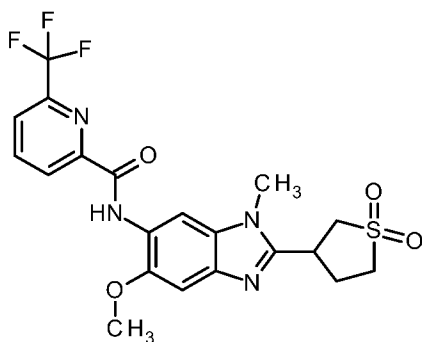
Eluent A: CO₂, Eluent B: Ethanol; Isokratisch: 17%B;

Fluß 100.0 ml/min Temperatur: 40°C; BPR: 150bar; MWD @ 254nm

- 5 Enantiomer A R_t = 6.5 – 9.0 min
Enantiomer B R_t = 10.5 – 14.5 min

Beispiel 4

- 10 (±)-N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid



- 0.385 g (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-amin
(Intermediat (XII)-2) und 174 mg (0.9 mmol) 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure wurden mit
520 mg (1.37 mmol) HATU in der Gegenwart von 190 μ l (1.37 mmol) Triethylamin in 3 ml DMF bei
15 Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels HPLC gereinigt. Es
wurden 216 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.30 – 2.41 (m, 1H), 2.54 – 2.65 (m, 3H), 3.18 – 3.29 (m, 1H), 3.35 – 3.49 (m, 2H), 3.59 – 3.70 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.09 – 4.20 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.20 – 8.26 (m, 1H), 8.38 – 8.49 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).

- 20 UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+$ = 469; R_t = 1.12 min (Methode B) .

Beispiel 4-1

***N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)**

Beispiel 4-2

5 ***N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)**

Die racemische Verbindung ($\pm$)-*N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid wurde mittels chiraler HPLC in die Enantiomeren aufgetrennt. Es wurden 90 mg Enantiomer A (Beispiel 4-1) und 80 mg Enantiomer B
10 (Beispiel 4-2) erhalten.

Analytik:

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

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

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

Enantiomer A R_t = 1.29 min

Enantiomer B R_t = 1.98 min

Präparation:

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

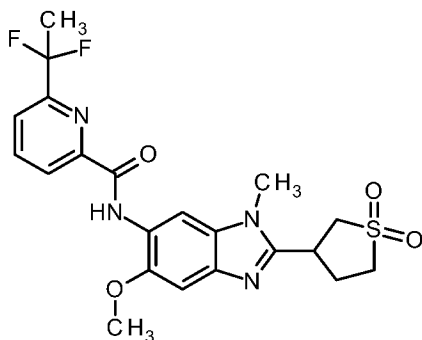
Säule: Chiralpak IA 5 μ 250x30mm; Eluent A: Acetonitril + 0.1 Vol-% Diethylamin (99%);

Eluent B: Methanol + 0.1 Vol-% Diethylamin (99%); Isokratisch: 50%A+50%B; Fluss 40.0 ml/min;

UV 254 nm

Enantiomer A R_t = 4.1 – 4.7 min

25 Enantiomer B R_t = 5.0 – 6.01 min

Beispiel 5**(±)-6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid**

- 5 0.385 g (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-amin und 170 mg (0.9 mmol) 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure (Intermediat (XII)-2) wurden mit 520 mg (1.37 mmol) HATU in der Gegenwart von 190 μ l (1.37 mmol) Triethylamin in 3 ml DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels HPLC gereinigt. Es wurden 199 mg der Titelverbindung erhalten.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.17 (t, 3H), 2.30 – 2.42 (m, 1H), 2.54 – 2.65 (m, 1H), 3.19 – 3.29 (m, 1H), 3.36 – 3.48 (m, 2H), 3.60 – 3.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.09 – 4.20 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.99 – 8.06 (m, 1H), 8.28 – 8.35 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 465$; $R_t = 1.11$ min (Methode B) .

Beispiel 5-1

- 15 **6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)**

Beispiel 5-2**6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)**

- 20 Die racemische Verbindung (±)-6-(1,1-Difluorethyl)-N-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid wurde mittels chiraler HPLC in die Enantiomeren aufgetrennt. Es wurden 75 mg Enantiomer A (Beispiel 5-1) und 78 mg Enantiomer B (Beispiel 5-2) erhalten.

Analytik:

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

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

50%A+50%B;

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

Enantiomer A R_t = 1.28 minEnantiomer B R_t = 1.92 min

Präparation

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

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

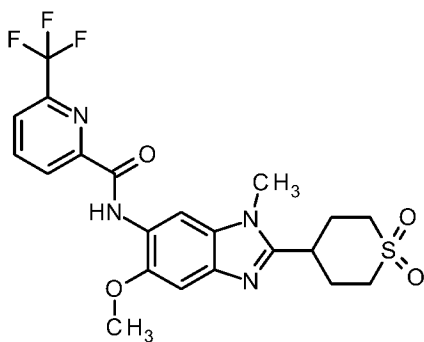
Eluent B: Methanol + 0.1 Vol-% Diethylamin (99%); Isokratisch: 50%A+50%B; Fluss 40.0 ml/min;

UV 254 nm

Enantiomer A R_t = 3.9 – 4.6 min15 Enantiomer B R_t = 5.0 – 6.0 min

Beispiel 6

N-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid



20

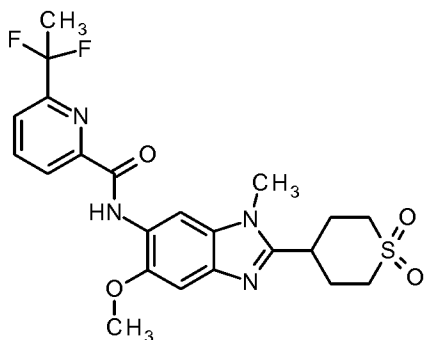
0.25 g 2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-amin (als Rohprodukt eingesetzt) und 106 mg (0.56 mmol) 6-(Trifluormethyl)pyridin-2-carbonsäure wurden mit 319 mg (0.84 mmol) HATU in der Gegenwart von 117 μ l (0.84 mmol) Triethylamin in 3 ml DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels HPLC gereinigt. Es wurden 68 mg der Titelverbindung erhalten.

25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.20 – 2.32 (m, 4H), 3.42 – 3.53 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.39 (s, 1H), 8.19 – 8.26 (m, 1H), 8.37 – 8.49 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 10.52 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 483$; $R_t = 1.10$ min (Methode B) .

Beispiel 7

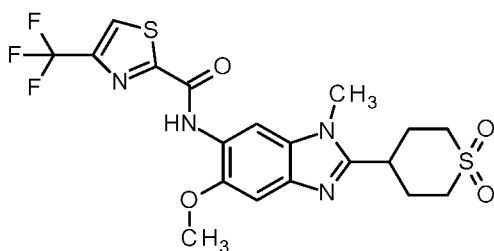
6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid

- 5 0.25 g 2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-amin (als Rohprodukt eingesetzt) und 104 mg (0.56 mmol) 6-(1,1-Difluorethyl)pyridin-2-carbonsäure wurden mit 318 mg (0.84 mmol) HATU in der Gegenwart von 117 μ l (0.84 mmol) Triethylamin in 3 mL DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels HPLC gereinigt. Es wurden 54 mg der Titelverbindung erhalten.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.17 (t, 3H), 2.23 – 2.31 (m, 4H), 3.41 – 3.51 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 8.00 – 8.05 (m, 1H), 8.29 – 8.34 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

UPLC-MS (ESI+): $[M + H]^+ = 479$; $R_t = 1.10$ min (Methode B) .

Beispiel 8

- 15 ***N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid**



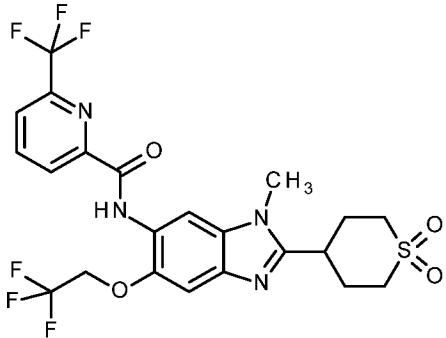
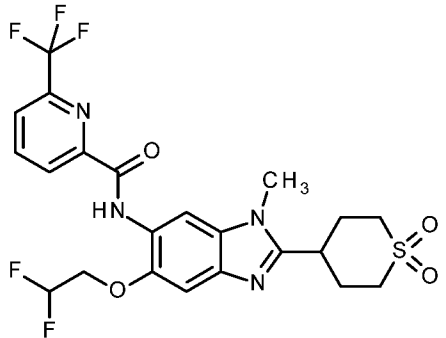
- 0.25 g 2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-amin (als Rohprodukt eingesetzt) und 110 mg (0.56 mmol) 4-(Trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carbonsäure wurden mit 319 mg (0.84 mmol) HATU in der Gegenwart von 117 μ l (0.84 mmol) Triethylamin in
- 20

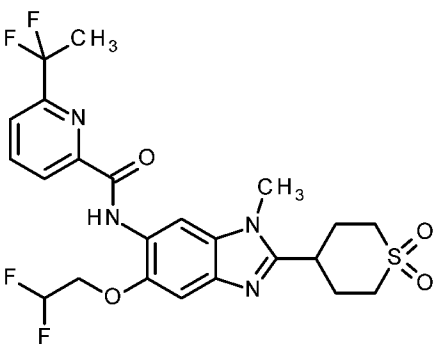
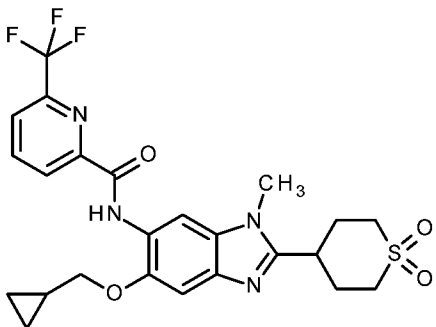
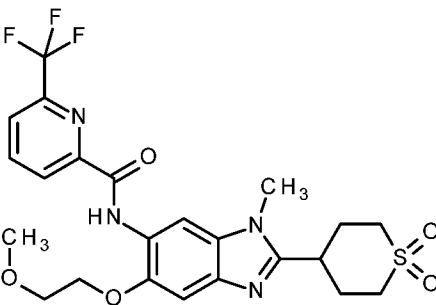
3 mL DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels HPLC gereinigt. Es wurden 81 mg der Titelverbindung erhalten.

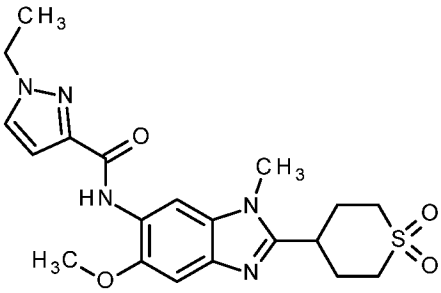
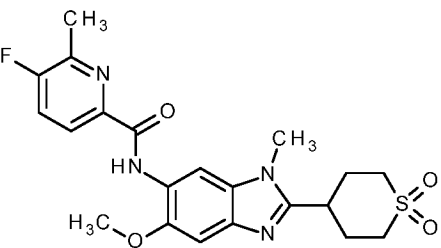
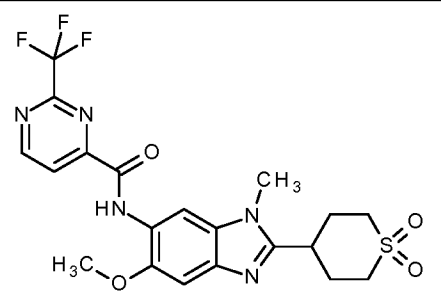
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.23 – 2.31 (m, 4H), 3.42 – 3.51 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.85 (s, 1H).

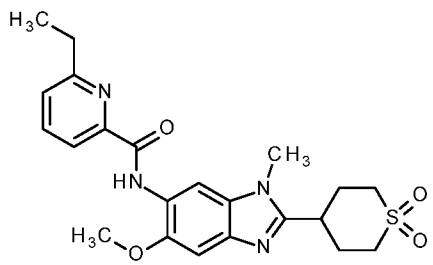
5 UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 489$; $R_t = 1.10$ min (Methode B) .

Die folgenden Beispiele wurden nach dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren aus den Intermediaten XII unter Verwendung der angegebenen Carbonsäuren hergestellt.

Bei- spiel	Edukte	Struktur Name	$^1\text{H-NMR}$ UPLC-MS
9	Verbindung (XII)-4; 6-(Trifluor- methyl)py- ridin-2- carbon- säure (CAS- RN 161747- 42-7)	 <i>N</i>-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.28 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.94 (q, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.55 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 551$; $R_t = 1.19$ min (Methode B).
10	Verbindung (XII)-5; 6-(Trifluor- methyl)py- ridin-2- carbon- säure (CAS- RN 161747- 42-7)	 <i>N</i>-[5-(2,2-Difluoroethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.28 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.50 (td, 2H), 6.43 (tt, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.61 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 533$; $R_t = 1.12$ min (Methode B).

Bei- spiel	Edukte	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
11	Verbindung (XII)-5; 6-(1,1-Di- fluorethyl)- pyridin-2- carbonsäure (CAS-RN 1211529-86- 0)	 <i>N</i> -[5-(2,2-Difluorethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2 <i>H</i> -thiopyran-4-yl)-1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]-6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2.13 (t, 3H), 2.28 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.51 (td, 2H), 6.48 (tt, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.57 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 529; R _t = 1.13 min (Methode B).
12	Verbindung (XII)-6; 6-(Trifluor- methyl)py- ridin-2- carbon- säure (CAS- RN 161747- 42-7)	 <i>N</i> -[5-(Cyclopropylmethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2 <i>H</i> -thiopyran-4-yl)-1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0.41 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 2.27 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.00 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.72 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 523; R _t = 1.21 min (Methode B).
13	Verbindung (XII)-7; 6-(Trifluor- methyl)py- ridin-2- carbon- säure (CAS- RN 161747- 42-7)	 <i>N</i> -[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2 <i>H</i> -thiopyran-4-yl)-5-(2-methoxyethoxy)-1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2.27 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.61 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 527; R _t = 0.93 min (Methode A).

Bei- spiel	Edukte	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
		(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid	
14	Verbindung (XII)-3; 1-Ethyl-1 <i>H</i> - pyrazol-3- carbon- säure (CAS- RN 400755- 44-4)	 <i>N</i> -[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2 <i>H</i> - thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1 <i>H</i> - benzimidazol-6-yl]-1-ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol- 3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1.44 (t, 3H), 2.27 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.39 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 432; R _t = 0.75 min (Methode A).
15	Verbindung (XII)-3; 5-Fluor-6- methylpyri- din-2- carbon- säure (CAS- RN 1005474-88- 3)	 <i>N</i> -[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2 <i>H</i> - thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1 <i>H</i> - benzimidazol-6-yl]-5-fluor-6- methylpyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2.59 (t, 3H), 2.28 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.53 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 447; R _t = 0.92 min (Methode A).
16	Verbindung (XII)-3; 2-(Trifluor- methyl)py- rimidin-4- carbon- säure (CAS- RN 878742- 59-7)	 <i>N</i> -[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2 <i>H</i> - thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1 <i>H</i> - benzimidazol-6-yl]-2- (trifluormethyl)pyrimidin-4-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 2.28 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.47 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.41 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.40 (d, 1H), 10.49 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI+): [M + H] ⁺ = 484; R _t = 0.90 min (Methode A).

Bei- spiel	Edukte	Struktur Name	¹ H-NMR UPLC-MS
17	Verbindung (XII)-3; 6-Ethylpy- ridin-2- carbon- säure (CAS- RN 4080-48- 2)	 <i>N</i>-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2<i>H</i>-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1<i>H</i>-benzimidazol-6-yl]-6-ethylpyridin-2-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1.37 (t, 3H), 2.28 (m, 4H), 2.92 (q, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 10.89 (sbr, 1H). UPLC-MS (ESI ⁺): [M + H] ⁺ = 443; R _t = 0.96 min (Methode A).

Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**Inhibition der IRAK4 Kinaseaktivität und Selektivität gegenüber TrkA**5 IRAK4-Kinaseassay

Die IRAK4-inhibitorische Aktivität der erfindungsgemäßen Substanzen wurde in dem nachfolgend beschriebenen Irak4-TR-FRET-Assay gemessen (TR-FRET = Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer).

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

Für den Assay wurden 11 verschiedene Konzentrationen im Bereich von 20 μ M bis 0,073 nM aus einer 2 mM Lösung der Testsubstanz in DMSO hergestellt. 50 nl der jeweiligen Lösung wurden in eine schwarze low-volume 384well-Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) pipettiert, 2 μ l einer Lösung von Irak4 in Assaypuffer [50 mM HEPES pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 1.0 mM
 20 Dithiothreitol, 30 μ M aktiviertes Natriumorthovanadat, 0,1 % (w/v) bovines gamma-Globulin (BGG) 0,04% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] hinzugegeben und die Mischung für 15 min inkubiert, um eine Verbindung der Substanzen an das Enzym vor der Kinasereaktion zu ermöglichen. Dann wurde die Kinasereaktion gestartet durch Zugabe von 3 μ l einer Lösung von Adenosine-tri-phosphat (ATP, 1,67 mM =Endkonzentration in 5 μ l Assayvolumen ist 1 mM) und Peptidsubstrat (0,83 μ M
 25 =Endkonzentration in 5 μ l Assayvolumen ist 0,5 μ M) in Assaypuffer und die resultierende Mischung für die Reaktionszeit von 45 min bei 22°C inkubiert. Die IRAK4-Konzentration wurde an die jeweilige Aktivität des Enzyms angepasst und so eingestellt, dass der Assay im linearen Bereich arbeitete. Typische Konzentrationen lagen in der Größenordnung von etwa 0,2 nM. Die Reaktion wurde gestoppt durch Zugabe von 5 μ l einer Lösung von TR-FRET-Detektionsreagentien [0,1 μ M
 30 Streptavidin-XL665 (Cisbio Bioassays; Frankreich, Katalog-Nr. 610SAXLG) und 1,5 nM Anti-phosho-Serin Antikörper [Merck Millipore, „STK Antibody“, Katalog-Nr. 35-002] und 0,6 nM LANCE EU-W1024-markierter anti-Maus-IgG-Antikörper (Perkin-Elmer, Produkt-Nr. AD0077, alternativ kann ein Terbium-Kryptat-markierter anti-Maus-IgG-Antikörper von Cisbio Bioassays verwendet werden) in wässriger EDTA-Lösung (100 mM EDTA, 0,4 % [w/v] bovines Serumalbumin
 35 [BSA] in 25 mM HEPES pH 7,5].

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

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

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

Beispiel	IRAK4 IC ₅₀ [mol/l]	TrkA IC ₅₀ [mol/l]
1-1	4.49 E-9	8.90 E-7
	6.64 E-9	8.33 E-7
	5.61 E-9	
1-2	8.81 E-9	2.04 E-6
		1.50 E-6
2-1	5.22 E-9	3.37 E-7
	5.44 E-9	3.60 E-7
	4.48 E-9	3.19 E-7
	2.14 E-9	3.34 E-7
	2.50 E-9	
2-2	1.37 E-9	4.35 E-7
	1.92 E-9	3.40 E-7
	2.51 E-9	4.16 E-7
	1.50 E-9	4.30 E-7
	1.53 E-9	
3-1	2.48 E-8	1.05 E-5
	3.47 E-8	7.75 E-6
3-2	2.58 E-8	1.45 E-5
	2.05 E-8	1.24 E-5
4-1	1.30 E-7	1.19 E-6
		1.11 E-6
4-2	8.78 E-8	5.49 E-6
		3.72 E-6
5-1	5.14 E-8	1.58 E-7
		1.83 E-7
5-2	1.89 E-8	5.63 E-7

Beispiel	IRAK4 IC50 [mol/l]	TrkA IC50 [mol/l]
		6.68 E-7
6	3.24 E-8 3.59 E-8	1.73 E-6 1.20 E-6
7	1.49 E-8 1.36 E-8	2.59 E-7 1.79 E-7
8	1.23 E-6 1.15 E-6	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
9	2.54 E-7 2.22 E-7	1.06 E-6 1.88 E-6
10	8.26 E-8 1.00 E-7	1.52 E-6 1.34 E-6
11	6.92 E-8 8.15 E-8	3.50 E-7 3.79 E-7
12	1.46 E-7 1.29 E-7	5.33 E-7 6.86 E-7
13	1.38 E-7 7.39 E-8	7.45 E-7 9.54 E-7
14	3.55 E-7 3.64 E-7	1.10 E-6 1.45 E-6
15	1.30 E-7 1.74 E-7	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5
16	8.69 E-7 6.67 E-7	1.47 E-5 1.23 E-5
17	9.51 E-8 8.85 E-8	2.51 E-7 1.88 E-7

TrkA-Kinaseassay

Trk (tropomyosin-related kinase)-A wird durch die Bindung von NGF (Nerve growth factor) aktiviert. Es ist beispielsweise in der malignen Transformation, der Chemotaxis und Metastasis von Tumoren
 5 involviert. Insbesondere ist TrkA mit nociceptiven und neuropathischen Schmerz bei Erwachsenen inklusive chronischem Schmerz und Krebs Schmerzen assoziiert (Hirose, Kuroda, et al., Pain Practice, 2016).

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

Die TrkA-inhibitorische Aktivität der Substanzen dieser Erfindung wurde in dem nachfolgend beschriebenen TrkA-HTRF-Assay (HTRF = *H*omogeneous *T*ime *R*esolved *F*luorescence) gemessen.

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

Für den Assay wurden 50 nl einer 100fach konzentrierten Lösung der Testsubstanz in DMSO in eine schwarze low-volume 384well-Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) pipettiert, 2 µl einer Lösung von TrkA in Assaypuffer [8 mM MOPS/HCl pH 7,0, 10 mM MgCl₂, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,2 mM EDTA, 0,01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] hinzugegeben und die Mischung für 15 min inkubiert, um eine Vorbindung der Substanzen an das Enzym vor der Kinasereaktion zu ermöglichen. Dann wurde die Kinasereaktion gestartet durch Zugabe von 3 µl einer Lösung von Adenosine-tri-phosphat (ATP, 16,7 µM => Endkonzentration in 5 µl Assayvolumen ist 10 µM) und Substrat (2,27 µg/ml µM => Endkonzentration in 5 µl Assayvolumen ist 1,36 µg/ml) in Assaypuffer und die resultierende Mischung für die Reaktionszeit von 60 min bei 22°C inkubiert. Die Konzentration des TrkA wurde an die jeweilige Aktivität des Enzyms angepasst und so eingestellt, dass der Assay im linearen Bereich arbeitete (typische TrkA-Endkonzentrationen im 5-µl-Assayvolumen lagen in der Größenordnung von etwa 20 pg/µl). Die Reaktion wurde gestoppt durch Zugabe von 5 µl einer Lösung von HTRF-Detektiionsreagentien (30 nM Streptavidin-XL665 (Cisbio Bioassays, Frankreich) und 1,4 nM PT66-Eu-Chelat, ein Europiumchelate-markierter anti-Phospho-Tyrosin Antikörper von Perkin Elmer (statt des PT66-Eu-Chelat kann auch PT66-Tb-Kryptat von Cisbio Bioassays verwendet werden) in wässriger EDTA-Lösung (100 mM EDTA, 0,2 % (w/v) Bovines Serumalbumin (BSA) in 50 mM HEPES/HCl pH 7.0). Die resultierende Mischung wurde 1 h bei 22°C inkubiert, um die Bildung eines Komplexes aus dem biotinylierten phosphorylierten Substrat und den Detektiionsreagentien zu ermöglichen. Anschließend wurde die Menge des phosphorylierten Substrates ausgewertet durch eine Messung des Resonanz-Energietransfers vom PT66-Eu-Chelat zum Streptavidin-XL665. Hierzu wurden in einem HTRF-Meßgerät, z.B. einem Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Deutschland) oder einem Viewlux (Perkin-Elmer), die Fluoreszenz-Emissionen bei 620 nm und 665 nm nach Anregung bei 350 nm gemessen. Das Verhältnis der Emissionen bei 665 nm und bei 622 nm wurde als Maß für die Menge des phosphorylierten Substrates genommen. Die Daten wurden normalisiert (Enzymreaktion ohne Inhibitor = 0 % Inhibition, alle anderen Assaykomponenten aber kein Enzym = 100 % Inhibition). Üblicherweise wurden die Testsubstanzen auf derselben Mikrotiterplatten bei 11 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 20 µM bis 0,072 nM (20 µM, 5,7 µM, 1,6 µM, 0,47 µM, 0,13 µM, 38 nM, 11 nM, 3,1 nM, 0,89 nM, 0,25 nM und 0,072 nM) getestet, die Verdünnungsreihen wurden vor dem Assay hergestellt auf der Ebene der 100fach konzentrierten Lösung [d.h. 2 mM bis 7,2 nM in 100 % DMSO] durch serielle Verdünnungen, die exakten Konzentrationen können verschieden sein in Abhängigkeit von den

jeweils verwendeten Pipettoren) in Doppelwerten für jede Konzentration getestet und IC_{50} -Werte wurden kalkuliert mit einem 4-Parameter-Fit.

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

5

Bindungskinetik der Beispielverbindungen an IRAK4

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

10

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

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

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

Tabelle 2: Bindungskinetik der Beispielverbindungen

Beispiel	IRAK4_BIACORE Kd [mol/l] (Mittelwert ± Standardabweichung)	IRAK4_BIACORE koff [1/s] (Mittelwert ± Standardabweichung)	Target residence time [s]
1-1	4.25 E-9 ± 6.93 E-10	3.04 E-3 ± 5.17 E-4	329

Beispiel	IRAK4 BIACORE Kd [mol/l] (Mittelwert ± Standardabweichung)	IRAK4 BIACORE koff [1/s] (Mittelwert ± Standardabweichung)	Target residence time [s]
2-1	2.92 E-9 ± 4.94 E-10	2.20 E-3 ± 5.27 E-4	454
2-2	2.06 E-9 ± 5.35 E-10	1.26 E-3 ± 4.35 E-4	791

In vitro Mikrokerntest

Das Fehlen klastogener Eigenschaften, das heißt ein negatives Ergebnis im *in vitro* Mikrokerntest, ist bei einem Wirkstoffkandidaten für die Therapie nicht-lebensbedrohlicher Erkrankungen von großer Bedeutung, da Klastogenität mit einer mutagenen Wirkung verknüpft sein kann und folglich zu einem höheren Krebsrisiko des mit dem Wirkstoff behandelten Patienten führen kann.

Es wurde mit einem *in vitro* Mikrokerntest (*in vitro* MNT, vgl. OECD Test Guideline 487, 2014; Bryce SM et al., Mutation Research, 2008) untersucht, ob die Beispielverbindung 7 Chromosomenbrüche (strukturelle Chromosomenaberrationen) oder eine Fehlverteilung der Chromosomen, die zu Aneuploidie führt, induziert. Der Test wurde in Abwesenheit und Gegenwart eines extrinsischen metabolisierenden Systems (S9 Mix, Maron DM, Ames BN. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. Mutation Research, Vol. 113/3-4, pp. 173-215, 1983; Ong TM et al.. Differential effects of cytochrome P450-inducers on promutagen activation capabilities and enzymatic activities of S-9 from rat liver, Journal of Environmental Pathology and Toxicology, 1980 Aug;4(1):55-65) durchgeführt. Es wurden V79 Zellen des Chinesischen Hamsters verwendet. Der *in vitro* MNT zeigte keinen Anstieg der Mikrokernrate in mit der Beispielverbindung 7 behandelten V79 Zellen, weder in Abwesenheit noch in Gegenwart von S9 Mix. Negativ- und Positivkontrollen mit bekannten Mutagenen (Mitomycin C, Cyclophosphamid, Vinblastin) zeigten die Eignung und Empfindlichkeit des Testsystems. Zusammenfassend zeigte Beispielverbindung 2-2 keinen Hinweis auf Mutagenität im *in vitro* MNT, wobei die Substanz bis zur Löslichkeitsgrenze (Präzipitation) getestet wurde.

CYP Inhibition

Die Bestimmung des *in vitro* Inhibitions potentials einer zu untersuchenden Substanz gegenüber CYP P450 Enzymen (Bsp. CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 u.a.) ist ein Grundbestandteil zur Bewertung von Interaktionsrisiken (DDIs – Drug-Drug-Interactions) mit co-administrierten Arzneimitteln, welche als relevante Substrate der untersuchten CYP Isoformen beschrieben sind. Die *in vitro* Untersuchungen zur CYP Inhibition werden u.a. in Behördenrichtlinien zur Bewertung von Interaktionsrisiken von Arzneimitteln (Bsp.: EMA, FDA) empfohlen.

Das inhibitorische Potential von Testverbindungen hinsichtlich CYP P450 Enzymen wurde in humanen Lebermikrosomen (HLM) untersucht. Zu diesem Zwecke sind CYP Isoform-selektive Standardsubstrate (Phenacetin, Coumarin, Bupropion, Amodiaquin, Diclofenac, S-Mephenytoin, Dextromethorphan, Chlorzoxazone, Midazolam, Testosteron) eingesetzt worden, ebenso wie Referenzinhibitoren als Positivkontrollen. Die Inkubationsbedingungen (Protein- und Substratkonzentration, Inkubationsdauer) sind hinsichtlich einer linearen Metabolitenbildung optimiert worden. Die Ausführung des Assays erfolgte in 96-well Platten bei 37°C unter Verwendung einer Genesis Workstation (Tecan, Crailsheim, Deutschland). Nach Abstoppen der Reaktionen mittels Proteinfällung erfolgte die Quantifizierung gebildeter Metabolite mit LC-MS/MS, folglich die Auswertung der Inhibition bei den eingesetzten Testsubstanz Konzentration und respektive Berechnung von IC₅₀ Werten.

Die Beispielverbindungen 1-1, 1-2 und 7 zeigten keine Inhibition der Enzyme CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 bis zu der höchsten gemessenen Konzentration von 5 µM.

Die Beispielverbindungen 2-2 und 5-2 zeigten keine Inhibition der Enzyme CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 bis zu der höchsten gemessenen Konzentration von 10 µM.

Die Beispielverbindung 5-1 zeigte keine Inhibition der Enzyme CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 bis zu der höchsten gemessenen Konzentration von 20 µM.

CYP Induktion

Induktion von CYP P450 Enzymen kann eine klinische Signifikanz haben, indem es zum Beispiel zu einer reduzierten systemischen Exposition von co-administrierten Arzneimitteln führt. CYP3A4 ist hepatisch das abundanteste CYP Enzym und für eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel metabolisch relevant (Fahmi et al.). Die Bewertung einer potentiellen CYP Induktion *in vitro*, insbesondere auf CYP3A4, ist daher ein wichtiger Bestandteil zur Bewertung potentieller Interaktionsrisiken mit anderen Arzneimitteln (EMA, FDA).

Zur Bewertung des CYP Induktionspotenzials *in vitro*, wurden in Sandwich Kultur befindliche Hepatozyten drei verschiedener Leberdonoren einmal täglich für drei aufeinanderfolgende Tage mit Vehikel Kontrolle, acht unterschiedlichen Konzentrationen einer Testsubstanz sowie bekannte positiv Kontrollen (zum Beispiel Omeprazol, Phenobarbital, Rifampicin) behandelt. Nach der Behandlung wurden die Zellen *in situ* mit entsprechenden Standardsubstraten für CYP3A4 und CYP1A2 inkubiert und dessen Aktivität über respektive gebildete Metabolite mit LC-MS/MS quantifiziert. Im Anschluss zur *in situ* Inkubation mit Standardsubstraten wurden dieselben Hepatozyten aus den unterschiedlichen Behandlungsgruppen geerntet, dessen RNA isoliert und über qRT-PCR der Effekt der Testsubstanzen auf CYP1A2, CYP3A4 und CYP2B6 mRNA Expression Ebene ermittelt.

Die Beispielverbindung 2-2 zeigte keine Induktion von CYP3A4 mRNA sowie CYP1A2 mRNA bis zu einer Konzentration von 10000 Mikrogramm pro Liter.

Charakterisierung des Permeationsverhaltens der erfindungsgemäßen Substanzen im bidirektionalen Caco-2 Assay

Zur Charakterisierung der Permeationseigenschaften der erfindungsgemäßen Substanzen wurde die humane intestinale Caco-2 Zelllinie (ACC169, Lot 9 von: Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) Braunschweig, Deutschland) verwendet. Diese Zellen stammen aus einem humanen Kolonkarzinom und differenzieren in Kultur zu einem polarisierten Monolayer, der eine enterozytäre Differenzierung mit Ausbildung einer Bürstensaummembran und der Expression von Transportproteinen aufweist. Die Kultivierung der Zellen auf permeablen Filtereinsätzen erlaubt die getrennte Untersuchung von Transport-Prozessen an der apikalen und basolateralen Membran. Der bidirektionale Caco-2 Assay ist die von der FDA empfohlene *in vitro* Methode zur Bewertung der Permeationseigenschaften von Substanzen. (Elsby R, et al. *Xenobiotica*. 38(7-8):1140-1164, 2008.)

Für die Untersuchungen wurden die Zellen in einer Dichte von 3×10^5 /ml auf Transwell Filtereinsätzen (Polyester; Porengröße 0.4 μ m; Corning, Costar, Cat. 3378) in 24 Loch- Zellkulturplatten für mindestens 14 Tage in Zellkulturmedium [Dulbecco's modifiziert Eagle medium (DMEM) sublemtiert mit 10% fötalem Kälberserum (FCS), 1 % GlutaMAX (100x, GIBCO), 100U/ml Penicillin, 100 μ G/ml Streptomycin] bei 37 °C, 5 % CO₂ und 95 % Luftfeuchtigkeit kultiviert. Mediumwechsel erfolgte alle 2-3 Tage. Vor dem Start des Permeationsexperiments wurde das Zellkulturmedium durch FCS-freien Hepes-Carbonat Puffer (pH 7.4, bestehend aus 25 mM Hepes und HBSS mit CaCl₂ und MgCl₂ (Fa gibco, Ref. 14025-050)) ersetzt und die Integrität des Zellmonolayers durch Messen des transepithelialen Widerstandes (TEER-Wert) überprüft. Die erfindungsgemäßen Substanzen wurden in DMSO vorgelöst und in der Regel in einer finalen Konzentration von 2 μ M zum apikalen oder zum basolateralen Kompartiment hinzugegeben (Donorkompartiment). Vor und nach der 2-stündigen Inkubation bei 37°C wurden Aliquots aus beiden Kompartimenten (Donor und Akzeptorkompartiment) entnommen. Die Quantifizierung der Substanzmenge erfolgte nach Fällung der Proben mit Methanol (1:1, über Nacht bei -20°C) mittels LC/MS/MS.

Zur Beschreibung der Durchlässigkeit (Permeabilität) des Zellmonolayers für die erfindungsgemäßen Substanzen wurde der sogenannte „scheinbare Permeabilitätskoeffizient“ (apparent permeability coefficient, P_{app}) mittels folgender Formel berechnet:

$$P_{app} = (V_r/P_o)(1/S)(P_2/t)$$

Dabei entspricht V_r dem Puffervolumen auf der Rezeptorseite, P_o der Substanzkonzentration auf der Donorseite zum Zeitpunkt 0, S der Filterfläche (0.3 cm²), P_2 der Substanzkonzentration im Akzeptorkompartiment nach 2-stündiger Inkubation und t der Inkubationszeit. Das „Efflux ratio“ wurde als das Verhältnis P_{app} (basolateral zu apikal) zu P_{app} (apikal zu basolateral) berechnet. Zusätzlich zum Permeationskoeffizienten wurde auch die Substanzwiederfindung bestimmt. Als

Assaykontrolle dienten Referenzsubstanzen, die parallel zu den erfindungsgemäßen Substanzen getestet wurden.

Eine Substanz mit einem P_{app} -Wert (apikal zu basolateral) unterhalb von 10 nm/s wird als schwach permeable Substanz, mit einem Wert zwischen 10 nm/sec und 70 nm/sec als moderat permeable Substanz und mit einem Wert >70 nm/sec als hoch permeable Substanz definiert. Ein Efflux oberhalb von 2 ist ein Hinweis auf Beteiligung eines Effluxtransporter hin, ein Efflux unterhalb von 0.7 weist auf die Mitwirkung eines Aufnahmetransporters hin.

Die Beispielverbindungen zeigen eine hohe Permeabilität sowohl von apikal nach basolateral wie auch vice versa. Weiterhin weisen die Efflux Ratios von den Beispielsubstanzen 1-1, 1-2 und 2-2, weder auf die Beteiligung eines Effluxtransporters als auch die Mitwirkung eines Aufnahmetransporters hin. Für die Beispielsubstanz 7 weist das Efflux-Ratio auf einen leichten Efflux hin, der jedoch unterhalb von 2 ist (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Permeabilität und Efflux-Ratio der Beispielverbindungen

Beispiel	PK Caco-2 Flux Papp A-B Mari [nm/s] (mean)	PK Caco-2 Flux Papp B-A Mari [nm/s] (mean)	PK Caco-2 Flux Efflux Ratio [ratio] (mean)
1-1	177.93	171.94	0.97
1-2	198.90	168.21	0.85
2-2	174.87	171.02	0.98
7	127.22	249.43	1.96

In vitro LPS (Lipopolysaccharide)-induzierte Zytokinproduktion in humanen PBMCs (peripheral blood mononuclear cells)

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auf die induzierte Zytokinproduktion in humanen PBMCs wurde untersucht. Hierbei erfolgte die Induktion der Zytokinproduktion durch LPS, einen TLR4 Liganden, welcher zur Aktivierung des IRAK4-vermittelten Signalweges führt.

Die Gewinnung der humanen PBMCs erfolgte aus anti-koagulierte humanem Vollblut von 5 Donoren (Beispielverbindung 2-2) bzw. 2 Donoren (Beispielverbindung 1-1). Hierzu wurde in Leucosep-Röhrchen 15 ml Ficoll-Paque (Biochrom, Kat.-Nr. L6115) vorgelegt und 20 ml Humanblut hinzugefügt. Nach Zentrifugation des Blutes bei 800g für 15 min bei Raumtemperatur wurde Plasma inklusive der Thrombozyten abgenommen und verworfen. Die PBMCs wurden in Zentrifugenröhrchen überführt und mit PBS (phosphatgepufferte Salzlösung) (Gibco, Kat.-Nr. 14190) aufgefüllt. Die Zellsuspension wurde bei 250g für 10 min bei Raumtemperatur zentrifugiert und der Überstand verworfen. Die Resuspension der PBMCs erfolgte in Kompletmedium (RPMI 1640, ohne

L-Glutamin (PAA, Kat.-Nr. E15-039), 10% FCS; 50 U/ml Penicillin, 50 µg/ml Streptomycin (PAA, Kat.-Nr. P11-010) und 1% L-Glutamin (Sigma, Kat.-Nr. G7513)).

- Auch der Assay erfolgte in Kompletmedium inclusive FCS. Die angegebenen IC₅₀-Werte wurden nicht bezüglich der Proteinbindung korrigiert. Die PBMCs wurden in 96-well Platten mit einer
- 5 Zelldichte von 2.5x10⁵ Zellen/well ausgesät. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in einem konstanten Volumen von 100% DMSO seriell verdünnt und in dem Assay mit 8 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 10 µM bis 3 nM so eingesetzt, so dass die finale DMSO Konzentration 0.4% DMSO betrug. Die Zellen wurden damit für 30 min vor der eigentlichen
- 10 Stimulation vorinkubiert. Zur Induktion der Zytokinsekretion erfolgte eine Stimulation mit 0.1 µg/ml LPS (Sigma, Escherichia coli 0128:B12, Kat.-Nr. L2887) für 24 Stunden. Die Bestimmung der Zellviabilität erfolgte unter Verwendung des CellTiter-Glo Luminescent Assay (Promega, Kat.-Nr. G7571 (G755/G756A)) nach Anweisung des Herstellers. Die Bestimmung der Menge an sekretiertem TNF-alpha im Zellkulturüberstand erfolgte mittels Human ProInflammatory 9-Plex Tissue Culture Kit (MSD, Kat.-Nr. K15007B) nach Anweisung des Herstellers. Die Wirkung der Substanzen wird als
- 15 Verhältnis zwischen Neutral- und Inhibitorkontrolle in Prozent ausgedrückt. Die IC₅₀-Werte wurden mit einem 4-Parameter-Fit kalkuliert.

Tabelle 4: IC₅₀-Werte, welche nicht für Proteinbindung korrigiert wurden, der Beispiolverbindungen bezüglich der TNF-α Ausschüttung in PBMC Zellen,

Beispiel	IC ₅₀ [nM]
1-1	93
2-2	44

20

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

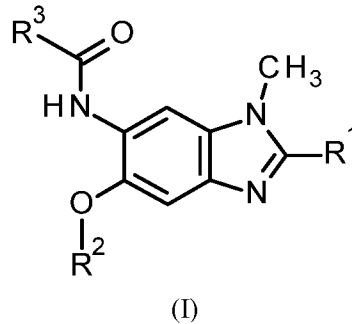
- Zur Erfassung der potentiellen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in IL-1β-vermittelten Erkrankungen, wurde weiblichen Balb/c Mäusen (ca. 8 Wochen,
- 25 Charles River Laboratories, Deutschland) IL-1β i.p. appliziert und die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die IL-1β-vermittelte Zytokinsekretion in der peritonealen Lavage untersucht. Die Gruppengröße betrug jeweils 5 Tiere. Die Kontrollgruppe wurde mit den Vehikeln, welche zur Lösung der Substanz und des IL-1β eingesetzt wurden, behandelt. Den Substanzbehandlungsgruppen und der Positivkontrollgruppe wurde jeweils 90 µg IL-1β /kg
- 30 Körpergewicht (R&D, Kat.-Nr. 401-ML/CF) i.p. verabreicht. Die Substanz bzw. dessen Vehikel in der Positivkontrollgruppe wurde 3 Stunden vor der IL-1β Verabreichung appliziert. Die Bestimmung von

TNF- α und IL-6 in der peritonealen Lavage und im Plasma nach finaler Blutentnahme erfolgte 2 Stunden nach Verabreichung des IL-1 β mittels des Mouse ProInflammatory 7-Plex Tissue Culture Kit (MSD, Kat.-Nr. K15012B) nach Anweisung des Herstellers.

Die Gabe von IL-1 β führt zu einer erhöhten Konzentration IL-6 in der peritonealen Lavage, welches
5 durch die Behandlung mit der Beispielsubstanz 2-2 inhibiert wurde (siehe Abbildung 1).

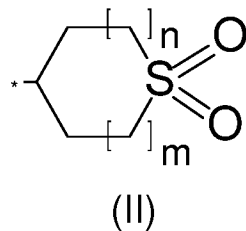
Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I),



5 worin

R¹ für eine Gruppe der allgemeinen Formel (II) steht



wobei

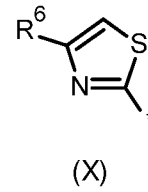
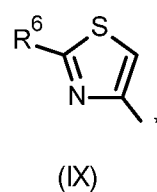
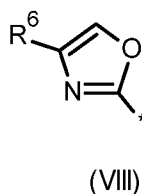
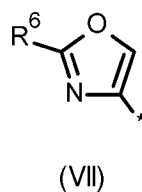
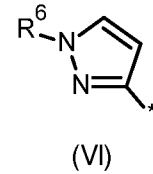
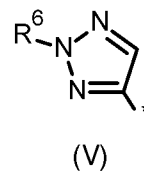
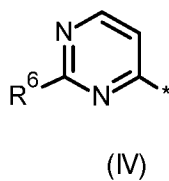
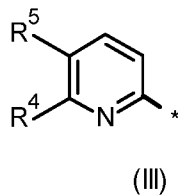
* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

10 m für 0 oder 1 steht und

n für 1 oder 2 steht;

R² für Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, Methyl oder C₂-C₆-Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor oder einfach mit C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, steht und

R³ für eine Gruppe steht, ausgewählt aus den folgenden allgemeinen Formeln (III) bis (X):



15

wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

R⁴ für Wasserstoff, Cyclopropyl oder C₁-C₆-Alkyl, welches einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Cyclopropyl oder Hydroxy substituiert sein kann, steht;

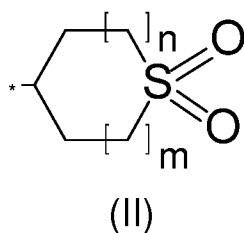
R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht und

R⁶ für C₃-C₆-Cycloalkyl, Cyclopropyl-C₁-C₆-alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann, oder C₁-C₆-Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann, steht;

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

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

R¹ für eine Gruppe der allgemeinen Formel (II) steht



wobei

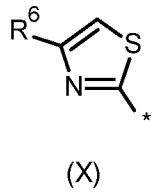
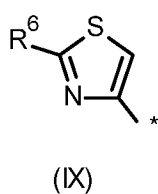
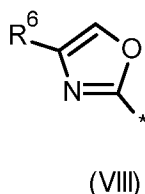
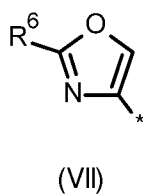
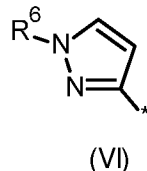
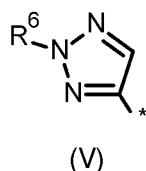
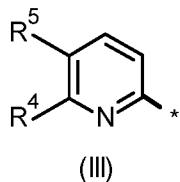
* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht und

m für 0 oder 1 steht, wenn n für 1 steht oder

m für 0 steht, wenn n für 2 steht;

R² für Cyclopropylmethyl, Methyl, Ethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 2,2-Difluorethyl steht und

R³ für eine Gruppe steht, ausgewählt aus den folgenden allgemeinen Formeln (III) und (V) bis (X)

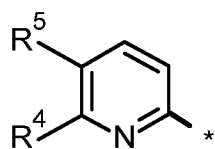


wobei

- * für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;
- R⁴ für ein ein- bis dreifach mit Fluor substituiertes C₁-C₄ Alkyl steht;
- R⁵ für Wasserstoff steht und
- R⁶ für C₁-C₂-Alkyl steht, welches ein- bis dreifach mit Fluor substituiert sein kann;

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

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 2, wobei
 R¹ und R² die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben und
 R³ für eine Gruppe der allgemeinen Formel (III) steht



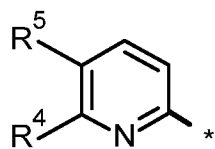
(III) ,

wobei

- * für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;
- R⁴ für ein ein- bis dreifach mit Fluor substituiertes C₁-C₄ Alkyl steht und
- R⁵ für Wasserstoff steht;

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

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 3, wobei
 R¹ die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung hat;
 R² für Methyl steht und
 R³ für eine Gruppe der allgemeinen Formel (III) steht



(III) ,

wobei

- * für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;
- R⁴ für ein ein- bis dreifach mit Fluor substituiertes C₁-C₄ Alkyl steht und
- R⁵ für Wasserstoff steht;

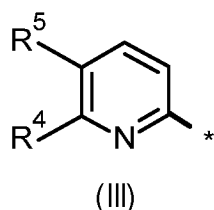
25 sowie ihre Diastereomere, Enantiomere, ihre Metabolite, ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze.

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

R¹ die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung hat;

R² für Methyl steht und

5 R³ für eine Gruppe der allgemeinen Formel (III) steht



wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

R⁴ für Trifluormethyl oder 1,1-Difluorethyl steht und

10 R⁵ für Wasserstoff steht;

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

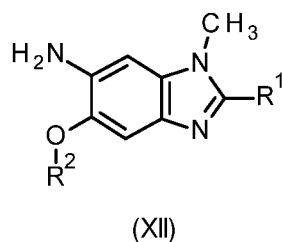
6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 2-5, nämlich

- 1 (±)-*N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 1-1 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 1-1 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 2 (±)-6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 2-1 (+)-6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 2-2 (-)-6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 3 (±)-*N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 3-1 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 3-2 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 4 (±)-*N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 4-1 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 4-2 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-

6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)

- 5 (±)-6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 5-1 6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer A)
- 5-2 6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid (Enantiomer B)
- 6 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 7 6-(1,1-Difluorethyl)-*N*-[2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyridin-2-carboxamid
- 8 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-4-(trifluormethyl)-1,3-thiazol-2-carboxamid
- 9 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-1-methyl-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 10 *N*-[5-(2,2-Difluorethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 11 *N*-[5-(2,2-Difluorethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(1,1-difluorethyl)pyridin-2-carboxamid
- 12 *N*-[5-(Cyclopropylmethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 13 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-(2-methoxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-(trifluormethyl)pyridin-2-carboxamid
- 14 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-1-ethyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamid
- 15 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-5-fluor-6-methylpyridin-2-carboxamid
- 16 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-2-(trifluormethyl)pyrimidin-4-carboxamid
- 17 *N*-[2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]-6-ethylpyridin-2-carboxamid

7. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindungen der allgemeinen Formel (XII),

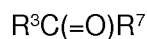


5

wobei

R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIII),



(XIII)

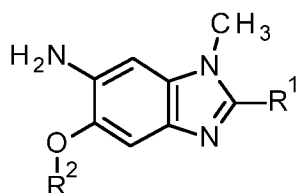
wobei

 R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

5 R^7 für OH oder Chlor steht;

umgesetzt wird.

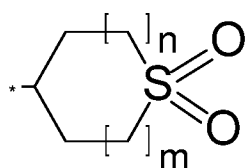
8. Verbindungen der allgemeinen Formel (XII),



(XII)

worin

10 R^1 für eine Gruppe der allgemeinen Formel (II) steht



(II)

wobei

* für die Verknüpfungsstelle der Gruppe mit dem Rest des Moleküls steht;

m für 0 oder 1 steht und

15 n für 1 oder 2 steht;

R^2 für Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, Methyl oder C₂-C₆-Alkyl, welches ein- bis dreifach mit Fluor oder einfach mit C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, steht

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

20 9. Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) nach Anspruch 8, nämlich

(XII)-1 (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin

(XII)-1-1 (+)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin

(XII)-1-2 (-)-2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin

(XII)-2 (±)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-

	benzimidazol-6-amin
(XII)-2-1	(+)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
(XII)-2-2	(-)-2-(1,1-Dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
(XII)-3	2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
(XII)-4	2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol-6-amin
(XII)-5	5-(2,2-Difluorethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
(XII)-6	5-(Cyclopropylmethoxy)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin
(XII)-7	2-(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-(2-methoxyethoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-6-amin

10. Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
11. Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
 - 5 Tumorerkrankungen, dermatologischen Erkrankungen, gynäkologischen Erkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, pulmonalen Erkrankungen, ophthalmologischen Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Schmerz.
- 10 12. Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Lymphomen, Makuladegeneration, Psoriasis, Lupus erythematoses, Multipler Sklerosis, COPD, Gicht, NASH, Leberfibrose, Insulinresistenz, des metabolischen Syndroms, von Spondyloarthritis und rheumatoider Arthritis, chronische Nierenkrankheit, Nephropathien, Endometriose sowie
 - 15 Endometriose-assoziierten Schmerzen und anderen Endometriose-assoziierten Symptomen wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie.
13. Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz inklusive akutem, chronischem, entzündlichem und neuropathischem Schmerz, vorzugsweise von
 - 20 Hyperalgesie, Allodynie, Schmerz bei Arthritis (wie Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritis), prämenstruellem Schmerz, Endometriose-assoziiertem Schmerz, postoperativem Schmerz, Schmerz bei interstitieller Zystitis, CRPS (komplexes regionales

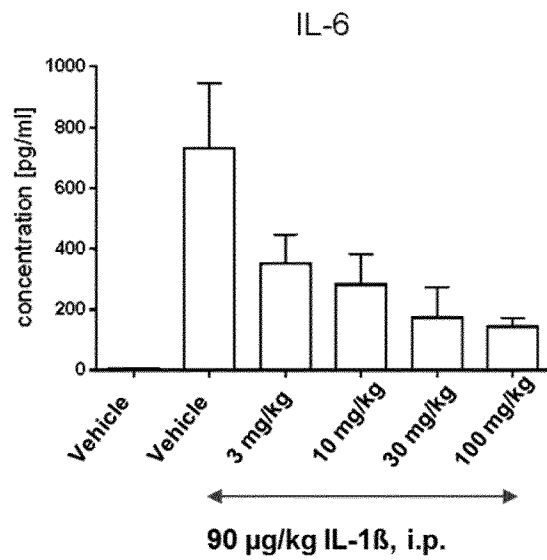
Schmerzsyndrom), Trigemiusneuralgie, Schmerz bei Prostatitis, Schmerzen verursacht durch Rückenmarksverletzungen, entzündungsinduziertem Schmerz, Kreuzschmerzen, Krebschmerzen, Chemotherapie-assoziiertem Schmerz, HIV behandlungsinduzierter Neuropathie, Verbrennungs-induziertem Schmerz und chronischem Schmerz.

- 5 14. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels.
15. Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei das Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Tumorerkrankungen, dermatologischen Erkrankungen, gynäkologischen Erkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, pulmonalen Erkrankungen, ophthalmologischen
- 10 Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Schmerz verwendet wird.
16. Verwendung gemäß der Ansprüche 14 oder 15 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Lymphomen, Makuladegeneration, Psoriasis, Lupus erythematoses, Multipler Sklerosis,
- 15 COPD, Gicht, NASH, Leberfibrose, Insulinresistenz, metabolisches Syndrom, Spondyloarthritis und rheumatoider Arthritis, chronische Nierenkrankheit, Nephropathien, Endometriose sowie Endometriose-assoziierten Schmerzen und anderen Endometriose-assoziierten Symptomen wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie.
17. Verwendung gemäß der Ansprüche 14 oder 15 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz inklusive akutem, chronischem, entzündlichem und neuropathischem Schmerz,
- 20 vorzugsweise von Hyperalgesie, Allodynie, Schmerz bei Arthritis (wie Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritis), prämenstruellem Schmerz, Endometriose-assoziiertem Schmerz, postoperativem Schmerz, Schmerz bei interstitieller Zystitis, CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom), Trigemiusneuralgie, Schmerz bei Prostatitis,
- 25 Schmerzen verursacht durch Rückenmarksverletzungen, entzündungsinduziertem Schmerz, Kreuzschmerzen, Krebschmerzen, Chemotherapie-assoziiertem Schmerz, HIV behandlungsinduzierter Neuropathie, Verbrennungs-induziertem Schmerz und chronischem Schmerz.
18. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
- 30

1/1

Abbildungen:

Abbildung 1:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/074016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/14 C07D409/14 C07D417/14 A61K31/4439
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHULUN WANG ET AL: "IRAK-4 Inhibitors for Inflammation", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 8, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 724-737, XP055256417, HILVERSUM; NL ISSN: 1568-0266, DOI: 10.2174/156802609789044407 abstract; figures 6,7,9,11,121 -----	1-18
A	WO 2013/116823 A1 (UNIV NEW YORK STATE RES FOUND [US]) 8 August 2013 (2013-08-08) page 35 - page 42; claims 1-16 ----- -/-	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 2017

Date of mailing of the international search report

03/11/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kleidernigg, Oliver

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/074016

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YU YAN ET AL: "A reverse method for diversity introduction of benzimidazole to synthesize H⁺/K⁺-ATP enzyme inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 14, 23 May 2011 (2011-05-23), pages 4189-4192, XP028234377, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.05.080 [retrieved on 2011-05-27] Schemata 1 und 3; figures 2,3; table 1 -----	1-18
A	BORA PARK ET AL: "Design, synthesis and evaluation of novel 2,5,6-trisubstituted benzimidazoles targeting FtsZ as antitubercular agents", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 22, no. 9, 1 May 2014 (2014-05-01), pages 2602-2612, XP055417622, GB ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/j.bmc.2014.03.035 figures 1-3; table 1 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/074016

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013116823	A1	08-08-2013	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D413/14 C07D409/14 C07D417/14 A61K31/4439 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ZHULUN WANG ET AL: "IRAK-4 Inhibitors for Inflammation", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 9, Nr. 8, 1. Mai 2009 (2009-05-01), Seiten 724-737, XP055256417, HILVERSUM; NL ISSN: 1568-0266, DOI: 10.2174/156802609789044407 Zusammenfassung; Abbildungen 6,7,9,11,121 -----	1-18
A	WO 2013/116823 A1 (UNIV NEW YORK STATE RES FOUND [US]) 8. August 2013 (2013-08-08) Seite 35 - Seite 42; Ansprüche 1-16 ----- -/--	1-18
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
20. Oktober 2017		03/11/2017
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Kleidernigg, Oliver

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	YU YAN ET AL: "A reverse method for diversity introduction of benzimidazole to synthesize H⁺/K⁺-ATP enzyme inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, Bd. 21, Nr. 14, 23. Mai 2011 (2011-05-23), Seiten 4189-4192, XP028234377, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.05.080 [gefunden am 2011-05-27] Schemata 1 und 3; Abbildungen 2,3; Tabelle 1 -----	1-18
A	BORA PARK ET AL: "Design, synthesis and evaluation of novel 2,5,6-trisubstituted benzimidazoles targeting FtsZ as antitubercular agents", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 22, Nr. 9, 1. Mai 2014 (2014-05-01), Seiten 2602-2612, XP055417622, GB ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/j.bmc.2014.03.035 Abbildungen 1-3; Tabelle 1 -----	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/074016

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2013116823 A1	08-08-2013	KEINE	