

Bicyclo- und spirocyclisch substituierte 2,3-Benzodiazepine

Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitorische, insbesondere BRD4-inhibitorische
5 bicyclo- und spirocyclisch substituierte 2,3-Benzodiazepine, pharmazeutische Mittel enthaltend die
erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren prophylaktische und therapeutische Verwendung bei
hyper-proliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen. Desweiteren betrifft diese
Erfindung die Verwendung von BET-Proteininhibitoren in benignen Hyperplasien, atherosklerotische
10 Erkrankungen, Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Gefäßerkrankungen, viralen Infektionen, in
neurodegenerativen Erkrankungen, in inflammatorischen Erkrankungen, in atherosklerotischen
Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.

Die humane BET-Familie (bromodomain and extra C-terminal domain family) hat vier Mitglieder
(BRD2, BRD3, BRD4 und BRDT), die zwei verwandte Bromodomänen und eine extraterminale
15 Domäne enthalten (Wu und Chiang, J. Biol. Chem., 2007, 282:13141-13145). Die Bromodomänen
sind Proteinregionen, die acetylierte Lysinreste erkennen. Solche acetylierten Lysine findet man oft
am N-terminalen Ende von Histonen (z. B. Histon H3 oder Histon H4) und sie sind Merkmale für
eine offene Chromatin-Struktur und aktive Gentranskription (Kuo und Allis, Bioessays, 1998,
20:615-626). Die verschiedenen Acetylierungsmuster, die durch BET Proteine in Histonen erkannt
20 werden, wurden genau untersucht (Umehara et al., J. Biol. Chem., 2010, 285:7610-7618;
Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231). Zusätzlich können Bromodomänen weitere
acetylierte Proteine erkennen. Zum Beispiel bindet BRD4 an RelA, was zur Stimulierung von NF-κB
und transkriptioneller Aktivität von inflammatorischen Genen führt (Huang et al., Mol. Cell. Biol.,
2009, 29:1375-1387; Zhang et al., J. Biol. Chem., 2012, doi/10.1074/jbc.M112.359505). Die
25 extraterminale Domäne von BRD2, BRD3 und BRD4 interagiert mit mehreren Proteinen, die eine
Rolle in der Chromatinmodulierung und der Regulation der Genexpression haben (Rahman et al.,
Mol. Cell. Biol., 2011, 31:2641-2652).

Mechanistisch spielen BET-Proteine eine wichtige Rolle im Zellwachstum und im Zellzyklus. Sie
sind mit mitotischen Chromosomen assoziiert, was eine Funktion im epigenetischen Gedächtnis
30 nahelegt (Dey et al., Mol. Biol. Cell, 2009, 20:4899-4909; Yang et al., Mol. Cell. Biol., 2008,
28:967-976). BRD4 ist für die post-mitotische Reaktivierung von Gentranskription wichtig (Zhao et
al., Nat. Cell. Biol., 2011, 13:1295-1304). Es wurde gezeigt, dass BRD4 essentiell ist für die
Transkriptionselongation und für die Rekrutierung des Elongationskomplexes P-TEFb, der aus
CDK9 und Cyclin T1 besteht, was zur Aktivierung der RNA Polymerase II führt (Yang et al., Mol.
35 Cell, 2005, 19:535-545; Schröder et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:1090-1099). Folglich wird die

- Expression von Genen stimuliert, die in der Zellproliferation involviert sind, wie zum Beispiel c-Myc und Aurora B (You et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:5094-5103; Zuber et al., Nature, 2011, 478:524-528). BRD2 und BRD3 binden an transkribierte Gene in hyperacetylierten Chromatinbereichen und fördern die Transkription durch RNA Polymerase II (LeRoy et al., Mol. Cell, 2008, 30:51-60).
- Der Knock-down von BRD4 bzw. die Hemmung der Interaktion mit acetylierten Histonen in verschiedenen Zelllinien führen zu einem G1-Arrest und zum Zelltod durch Apoptose (Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048; Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674). Es wurde auch gezeigt, dass BRD4 an Promotorregionen von mehreren Genen, die in der G1-Phase aktiviert werden, wie zum Beispiel Cyclin D1 und D2, bindet (Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048). Zusätzlich wurde eine Hemmung der Expression von c-Myc, ein essentieller Faktor in der Zellproliferation, nach BRD4-Inhibition nachgewiesen (Dawson et al., Nature, 2011, 478:529-533; Delmore et al., Cell, 2011, 146:1-14; Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674).
- BRD2 und BRD4 Knockout-Mäuse sterben früh während der Embryogenese (Gyuris et al., Biochim. Biophys. Acta, 2009, 1789:413-421; Houzelstein et al., Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802). Heterozygote BRD4 Mäuse haben verschiedene Wachstumsdefekte, die auf eine reduzierte Zellproliferation zurückzuführen sind (Houzelstein et al., Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802). BET-Proteine spielen eine wichtige Rolle in verschiedenen Tumorarten. Die Fusion zwischen den BET-Proteinen BRD3 oder BRD4 und NUT, einem Protein, das normalerweise nur im Hoden exprimiert wird, führt zu einer aggressiven Form des Plattenepithelkarzinoms, genannt NUT midline carcinoma (French, Cancer Genet. Cytogenet., 2010, 203:16-20). Das Fusionsprotein verhindert Zelldifferenzierung und fördert Proliferation (Yan et al., J. Biol. Chem., 2011, 286:27663-27675). Das Wachstum von davon abgeleiteten in vivo Modellen wird durch einen BRD4-Inhibitor gehemmt (Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468:1067-1073). Ein Screening für therapeutische Targets in einer akuten myeloiden Leukämiezelllinie (AML) zeigte, dass BRD4 eine wichtige Rolle in diesem Tumor spielt (Zuber et al., Nature, 2011, doi:10.1038). Die Reduktion der BRD4-Expression führt zu einem selektiven Arrest des Zellzyklus und zur Apoptose. Die Behandlung mit einem BRD4-Hemmer verhindert die Proliferation eines AML-Xenografts in vivo. Eine Amplifizierung der DNA-Region die das BRD4-Gen enthält wurde in primären Brusttumoren nachgewiesen (Kadota et al., Cancer Res, 2009, 69:7357-7365). Auch für BRD2 gibt es Daten bezüglich einer Rolle in Tumoren. Eine transgene Maus, die BRD2 selektiv in B-Zellen hochexprimiert, entwickelt B-Zell Lymphome und Leukämien (Greenwall et al., Blood, 2005, 103:1475-1484).
- BET-Proteine sind auch an viralen Infektionen beteiligt. BRD4 bindet an das E2 Protein von verschiedenen Papillomaviren und ist wichtig für das Überleben der Viren in latent infizierten Zellen (Wu et al., Genes Dev., 2006, 20:2383-2396; Vosa et al., J. Virol., 2012, 86:348-357). Auch das

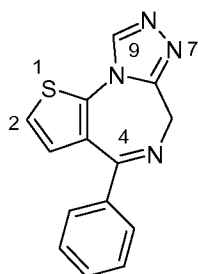
Herpesvirus, das für das Kaposi-Sarkom verantwortlich ist, interagiert mit verschiedenen BET-Proteinen, was für die Krankheitsbeständigkeit wichtig ist (Viejo-Borbolla et al., J. Virol., 2005, 79:13618-13629; You et al., J. Virol., 2006, 80:8909-8919). Durch Bindung an P-TEFb spielt BRD4 auch eine wichtige Rolle in der Replikation von HIV (Bisgrove et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2007, 104:13690-13695).

- BET-Proteine sind zusätzlich an Inflammationsprozessen beteiligt. BRD2-hypomorphe Mäuse zeigen eine reduzierte Inflammation im Fettgewebe (Wang et al., Biochem. J., 2009, 425:71-83). Auch die Infiltration von Makrophagen in weißem Fettgewebe ist in BRD2-defizienten Mäusen reduziert (Wang et al., Biochem. J., 2009, 425:71-83). Es wurde auch gezeigt, dass BRD4 eine Reihe von Genen reguliert, die in der Inflammation involviert sind. In LPS-stimulierten Makrophagen verhindert ein BRD4-Inhibitor die Expression von inflammatorischen Genen, wie zum Beispiel IL-1 oder IL-6 (Nicodeme et al., Nature, 2010, 468:1119-1123).
- BET-Proteine regulieren auch die Expression des ApoA1-Gens, das eine wichtige Rolle in Atherosklerose und in inflammatorischen Prozessen spielt (Chung et al., J. Med. Chem, 2011, 54:3827-3838). Apolipoprotein A1 (ApoA1) ist ein Hauptbestandteil von High Density Lipoproteine (HDL) und erhöhte Expression von ApoA1 führt zu erhöhten Blut-Cholesterin Werten (Degoma und Rader, Nat. Rev. Cardiol., 2011, 8:266-277). Erhöhte HDL-Werte sind mit einem erniedrigten Risiko für Atherosklerose verbunden (Chapman et al., Eur. Heart J., 2011, 32:1345-1361).
- Alle diese Untersuchungen zeigen, dass die BET-Proteine eine essentielle Rolle in verschiedenen Pathologien und auch in der männlichen Fertilität spielen. Es wäre deshalb wünschenswert, potente und selektive Inhibitoren zu finden, die die Interaktion zwischen den BET-Proteinen und acetylierten Proteinen, insbesondere acetylierten Histon-H4-Peptiden, verhindern.

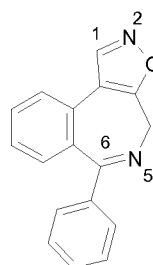
25

Stand der Technik

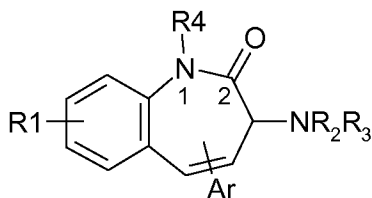
Die bei der Betrachtung des strukturellen Standes der Technik angewendete Nomenklatur wird durch die nachfolgende Abbildung verdeutlicht:



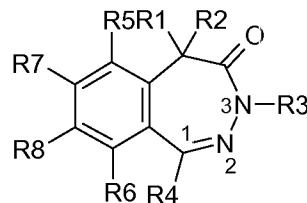
4-Phenyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin



6-Phenyl-4H-isoxazolo[5,4-d][2]benzazepin



substituierte 3-Amino-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2-one



substituierte 3,5-Dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one

Bezogen auf die chemische Struktur wurden bisher einige Typen von BRD4-Inhibitoren beschrieben (Chun-Wa Chung et al., Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55).

Die ersten publizierten BRD4-Inhibitoren sind Phenyl-thieno-triazolo-1,4-diazepine (4-Phenyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine) wie in WO2009/084693 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) und mit der Verbindung JQ1 in WO2011/143669 (Dana Farber Cancer Institute) beschrieben. Der Ersatz der Thieno- durch eine Benzo-Einheit führt auch zu aktiven Inhibitoren (J. Med. Chem. 2011, 54, 3827 – 3838; E. Nicodeme et al., Nature 2010, 468, 1119). Diese und eine weitere Publikation zeigen auf, dass die an das 1,4-Benzodiazepin- oder Thieno-1,4-diazepin-Ringsystem ankondensierte Pyrazol-Einheit aktiv an der Bindung des Targetproteins BRD4, beteiligt ist (P. Filippakopoulos et al., Nature 2010, 468, 1067). Weitere 4-Phenyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine und verwandte Verbindungen mit alternativen Ringen als Fusionspartner anstelle der Benzo-Einheit werden generisch adressiert oder direkt beschrieben in WO2012/075456 (Constellation Pharmaceuticals). WO2012/075383 (Constellation Pharmaceuticals) beschreibt 6-substituierte 4*H*-isoxazolo[5,4-*d*][2]benzazepine und 4*H*-isoxazolo[3,4-*d*][2]benzazepine einschließlich von Verbindungen, die an Position 6 optional substituiertes Phenyl aufweisen, als BRD4-Inhibitoren und auch Analoga mit alternativen heterozyklischen Fusionspartnern anstelle der Benzo-Einheit, z.B. Thieno- oder Pyridoazepine. WO2013/184876 und WO2013/184878 (Constellation Pharmaceuticals) beschreiben weitere Benzoisoxazoloazepin-Derivate als Hemmer Bromodomänen beinhaltender Proteine. Als eine andere strukturelle Klasse von BRD4 Inhibitoren werden 7-Isoxazolochinoline und verwandte Chinolon-Derivative (WO2011/054843, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 2963-2967, GlaxoSmithKline) beschrieben. Pyridinone und Pyridazinone (WO 2013/185284, WO 2013/188381; Abbott Laboratories) sowie Isoindolone (WO 2013/155695 und WO 2013/158952; Abbott Laboratories) sind als Hemmer der Bindung von Bromodomänen der BET-Proteine an *N*-acetylierte Lysin-Reste enthaltende Proteine beschrieben.

In WO94/26718 bzw. EP0703222A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries) werden substituierte 3-Amino-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2-one oder die entsprechenden 2-Thione und Analoga, in denen die Benzo-Einheit durch alternative monocyclische Systeme ersetzt ist und in denen das 2-Keton oder das 2-Thion zusammen mit dem substituierten Stickstoffatom des Azepinringes einen Heterozyklus

bilden kann, als CCK- und Gastrin-Antagonisten für die Therapie von Erkrankungen des ZNS, wie Angstzustände und Depressionen, sowie von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und von gastrointestinalen Geschwüren, beschrieben. Liganden des Gastrin- und des Cholecystokinin Rezeptors sind in WO2006/051312 (James Black Foundation) beschrieben. Sie umfassen auch
5 substituierte 3,5-Dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one, die sich von den erfindungsgemässen Verbindungen hauptsächlich durch die obligatorische Oxogruppe in Position 4 und durch eine obligatorische, eine Carbonylgruppe enthaltende Alkylkette in Position 5 unterscheiden. Schließlich werden substituierte 3,5-Dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one auch als AMPA-Antagonisten in WO97/34878 (Cocensys Inc.) beschrieben. Trotz eines sehr breiten generischen Anspruchs in Bezug
10 auf die möglichen Substitutionsmuster am Benzodiazepin-Gerüst sind die Ausführungsbeispiele auf einen engen Ausschnitt begrenzt.

Wünschenswert wäre es deshalb neue Verbindungen zu finden, die prophylaktische und therapeutische Eigenschaften aufweisen.
15

Somit ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung Verbindungen und pharmazeutische Mittel enthaltend diese Verbindungen bereitzustellen, die für eine prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyperproliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen sowie als BET-Proteininhibitoren bei viralen Infektionen, bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei
20 inflammatorischen Erkrankungen, bei atherosklerotischen Erkrankungen und bei der männlichen Fertilitätskontrolle zur Anwendung kommen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind neue Phenyl-2,3-benzodiazepine (1-Phenyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepine) und Heteroaryl-2,3-benzodiazepine (1-Heteroaryl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepine), die am Benzodiazepingerüst keine Fusion mit einer zweiten heterozyklischen
25 Einheit, speziell einem Isoxazol oder Triazol aufweisen, und überraschenderweise dennoch BRD4-Inhibitoren sind.

Desweiteren unterscheiden sich die erfindungsgemässen Verbindungen von bekannten 2,3-Benzodiazepinen wie den zahlreichen publizierten AMPA-Antagonisten (WO0198280, Annovis Inc.;
30 WO 9728135, Schering AG; für eine Übersicht siehe Med. Res. Rev. 2007, 27(2), 239-278) oder von analogen Diazepinen, bei denen die Benzo-Einheit durch eine andere monocyclische Einheit ersetzt ist, durch ihr Substitutionsmuster an der Phenylgruppe oder an der Benzo-Einheit bzw. einer anderen monocyclischen Einheit: Mindestens ein Substituent an der Phenylgruppe oder an der Benzo-Einheit ist zyklisch ((hetero)aromatisch, (hetero)zyklisch) oder ist neu an der entsprechenden
35 Position wie z.B. Trifluormethoxy oder Alkylaminosulfonylphenyl an der Benzo-Einheit.
Die erfindungsgemässen Verbindungen unterscheiden sich auch von den bekannten

psychopharmakologischen 2,3-Benzodiazepin-Derivaten, die Hemmer des Adenosin-Transporters und des MT2-Rezeptors sind (WO2008/124075, Teva Pharm).

Die strukturell nächstliegenden Verbindungen des Standes der Technik sind nicht im Zusammenhang mit der Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen offenbart.

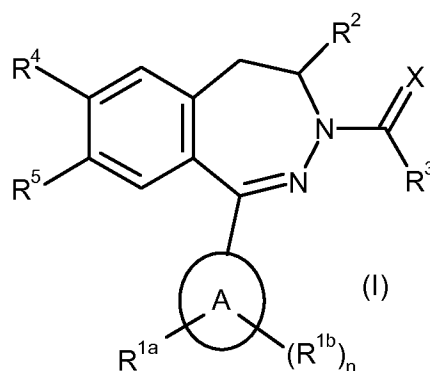
Ausgehend vom oben beschriebenen Stand der Technik bestand keine Veranlassung, die Strukturen des Standes der Technik so abzuwandeln, dass Strukturen erhalten werden, die für die Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen geeignet sind.

Überraschenderweise hemmen die erfindungsgemäßen Verbindungen die Interaktion zwischen BET-Proteinen, insbesondere BRD4, und einem acetylierten Histon 4 Peptid und inhibieren das Wachstum von Krebszellen. Sie stellen damit neue Strukturen für die Therapie von menschlichen und tierischen Erkrankungen dar, insbesondere von Krebserkrankungen.

15

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

20



25

in der

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

A für einen monozyklischen Heteroarylring mit 5 oder 6 Ringatomen steht,

30

oder

für einen Phenylring steht,

R^{1a} für einen Spirocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl-, Bicycloalkyl-, Heterobicycloalkylrest, einen verbrückten Cycloalkylrest oder einen verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten

35

bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-

- C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷,
- 5 -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- n für 0, 1 oder 2 steht,
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für einen C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-
- 10 Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht,
- R² für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C₃- oder C₄-Cycloalkylrest steht,
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- 15 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
- oder
- für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder
- 20 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, monocyclischem Heterocycl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocycl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls
- 25 einfach substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl,
- oder
- für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
- 30 Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- oder
- für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy,
- 35 Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-

- C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
oder
für monozyklisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder
5 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
10 oder
für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-,
15 Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, monocyclisches
20 Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, worin Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclyl- gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein können mit Halogen, C₁-C₃-Alkoxy- oder C₁-C₃-Alkyl-,
25 R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, besonders gut für eine Vielzahl prophylaktischer und therapeutischer Verwendungen geeignet sind, insbesondere bei hyperproliferativen Erkrankungen, bei Tumorerkrankungen sowie als BET-Proteininhibitoren,
30 insbesondere als Inhibitoren von BRD4, bei viralen Infektionen, bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei inflammatorischen Erkrankungen, bei atherosklerotischen Erkrankungen und bei der männlichen Fertilitätskontrolle.
35 Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
X für ein Sauerstoffatom steht,

- A für einen monocyclischen Heteroarylring mit 6 Ringatomen steht, der ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann,
oder
für einen Phenylring steht,
- 5 R^{1a} für einen Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkylrest oder einen verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Arylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo,
- 10 Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹,
- 15 -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- n für 0, 1 oder 2 steht,
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für einen C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht,
- 20 R² für Methyl steht,
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- 25 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,
oder
für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino- oder Amino-C₁-C₆-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, worin
- 30 die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl-,
- 35

- oder
- für eC₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-,
- 5 Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- oder
- für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen,
- 10 Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3
- 15 bis 8 Ringatomen,
- oder
- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen,
- Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-
- 20 Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- oder
- für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-,
- Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-,
- 30 Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl,
- 35 monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclisches

- Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht,
- R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- steht,
- sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 5
- Mehr bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- A für einen Phenylring steht,
- 10 R^{1a} für einen Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkyl- oder einen verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Arylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo,
- 15 Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Fluor-C₁-C₆-Alkyl-, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹,
- 20 -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- n für 0 oder 1 steht,
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für einen C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen Heterocyclylrest mit
- 25 5 oder 6 Ringatomen steht,
- R² für Methyl steht,
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- 30 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
- 35 verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy,

- Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino- oder Amino-C₁-C₃-Alkyl-,
oder
für C₃-C₇-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
5 verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
oder
10 für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen
15 Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
oder
für monozyklisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-
20 Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
oder
für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
25 substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem
monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
30 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl, monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht,
35 R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,

physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

- Noch mehr bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- 5 X für ein Sauerstoffatom steht,
 A für einen Phenylring steht,
 R^{1a} für einen Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkyl- oder einen
 verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen bicyclischen
 Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Arylrest steht, wobei die
 10 genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
 substituiert sein können mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo,
 Carboxy, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-
 Alkylamino-, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₄-Alkyl-, Fluor-C₁-C₄-
 Alkyl-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-
 15 C₁-C₄-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸,
 -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, oder einem monocyclischen
 Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
 n für 0 oder 1 steht,
 R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für einen C₁-C₃-Alkyl-,
 20 C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-
 Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen Heterocyclylrest mit
 5 oder 6 Ringatomen steht,
 R² für Methyl steht,
 R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino-
 25 steht,
 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino,
 Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,
 oder
 für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-
 30 Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-
 Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy,
 Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino- oder Amino-C₁-C₃-
 Alkyl-,
 35 oder
 für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein-

- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
- 5 oder
- für monozyklisches Heterocycl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
- 10 oder
- für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
- 15
- 20 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl, monocyclisches Heterocycl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht,
- 25 R⁹ für C₁-C₄-Alkyl- steht,
- sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 30 Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- A für einen Phenylring steht,
- R^{1a} für einen Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkyl- oder einen verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Arylrest steht, wobei die
- 35 genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden

- substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocycl- mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl, Pyridinyl-, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
- 5 n für 0 oder 1 steht,
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyan, oder für einen C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Rest steht,
- R² für Methyl steht,
- R³ für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- 10 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, oder für C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₄-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
- 15 verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino- oder Amino-C₁-C₃-Alkyl-, oder
- 20 für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, oder
- 25 für monozyklisches Heterocycl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, oder
- 30 für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl, monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 7
- 35 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht,

sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

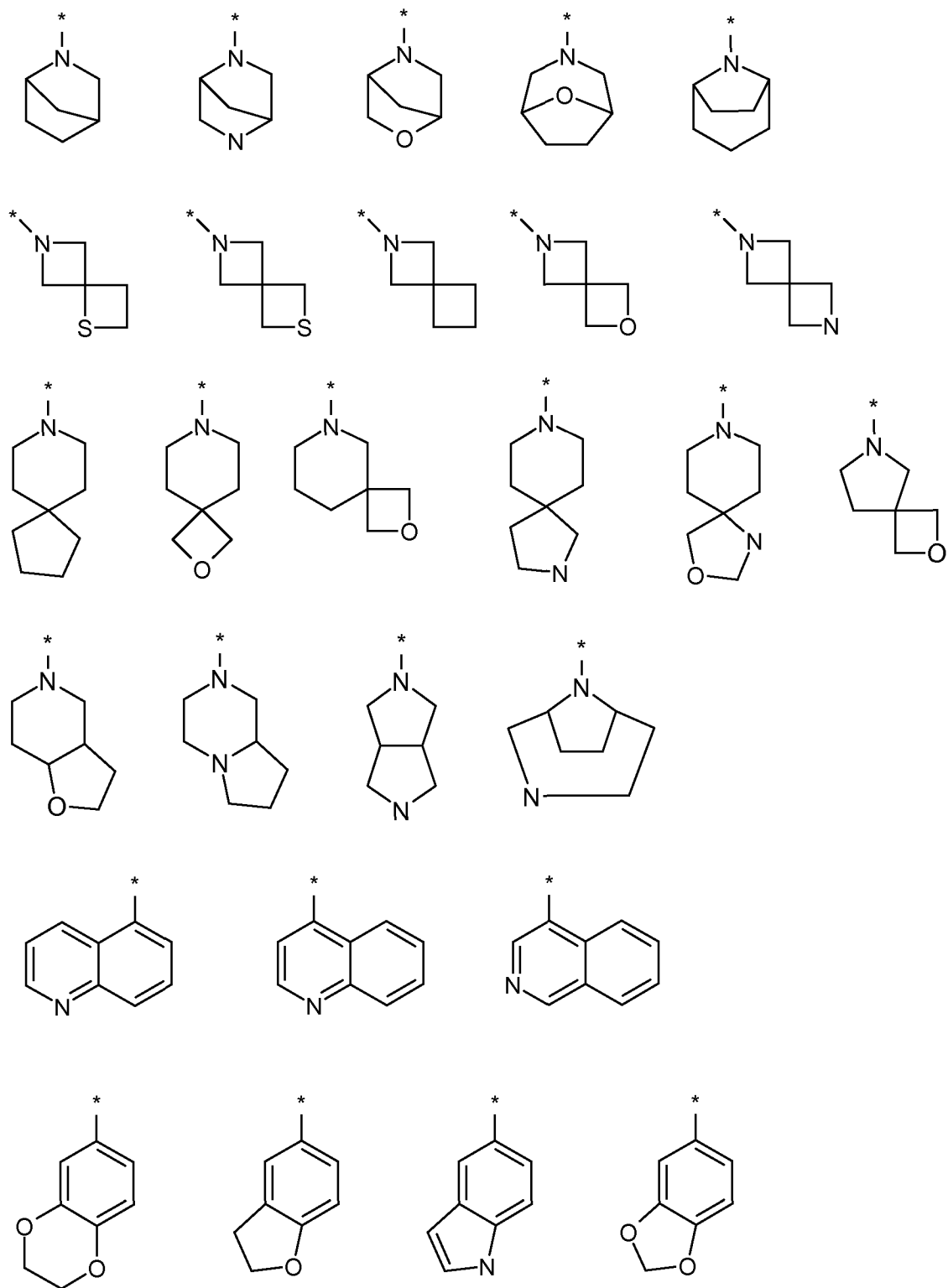
- 5 Ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- A für einen Phenylring steht,
- R^{1a} für die Reste Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Spiro[3.3]heptyl-, Bicyclo[3.2.1]octyl-, Spiro[3.4]octyl-, Bicyclo[4.2.1]nonyl-, Spiro[3.5]nonyl-, Spiro[4.5]decyl- steht,
- 10 die ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome, die ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten, und die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor- C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3
- 15 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
- oder
- für die Reste Perhydrofuro[3,2-c]pyridinyl-, Perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-, Perhydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Indolyl-, 2,3-
- 20 Dihydro-1,4-benzodioxinyl-, 1,3-Benzodioxolyl-, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor- C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl,
- 25 Phenyl-C₁-C₂-Alkyl, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
- n für 0 oder 1 steht,
- R^{1b} für Fluor, Chlor oder Cyan steht,
- R² für Methyl steht,
- R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- 30 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,
- oder
- für C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Amino, Hydroxy, Carboxy,
- 35 C₁-C₃-Alkoxy,
- oder

- für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyan, Nitro, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, oder
- 5 für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, oder
- 10 für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
- R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy- steht, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
- 15 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

- Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- 20 A für einen Phenylring steht,
- R^{1a} für die Reste Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Spiro[3.3]heptyl-, Bicyclo[3.2.1]octyl-, Spiro[3.4]octyl-, Bicyclo[4.2.1]nonyl-, Spiro[3.5]nonyl-, Spiro[4.5]decyl- steht, die ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome, die ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten, und die gegebenenfalls
- 25 ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, oder – C(=O)-R⁸,
- 30 oder
- für die Reste Perhydrofuro[3,2-c]pyridinyl-, Perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-, Perhydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Indolyl-, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl-, 1,3-Benzodioxolyl-, 2,3-Dihydro-1-benzofuranlyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
- 35 sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem

- Heterocyclyl mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-,
 , Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
 n für 0 oder 1 steht,
 R^{1b} für Fluor, Chlor oder Cyan steht,
 5 R² für Methyl steht,
 R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
 R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkoxy- steht,
 R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-alkoxy-,
 oder
 10 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder
 zweifach substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy- oder Halogen,
 R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy - steht,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
 15
- Ausserordentlich bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
 X für ein Sauerstoffatom steht,
 A für einen Phenylring steht,
 20 R^{1a} für die Reste 2-Azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptyl-,
 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2-Azaspiro[3.3]heptyl-,
 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-,
 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2,6-Diazaspiro[3.3]heptyl-,
 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl-, 8-Azabicyclo[3.2.1]octyl-
 25 , 2-Oxa-6-azaspiro[3.4]octyl-, 3,9-
 Diazabicyclo[4.2.1]nonyl-, 2-Oxa-6-
 azaspiro[3.5]nonyl-, 2-Oxa-7-azaspiro[3.5]nonyl-, 8-
 Azaspiro[4.5]decyl-, 2,8-Diazaspiro[4.5]decyl-,
 3-Oxa-1,8-diazaspiro[4.5]decyl-, Perhydrofuro[3,2-c]pyridinyl-,
 30 Perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-, Perhydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl-, Chinolinyl-,
 Isochinolinyl-, Indolyl-, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl-, 1,3-Benzodioxolyl-,
 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl- steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls
 ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo,
 Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy,
 35 Fluor-C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis
 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, oder

- $-C(=O)-R^8$,
- n für 0 oder 1 steht,
- R^{1b} für Fluor steht,
- R^2 für Methyl steht,
- 5 R^3 für Methyl oder C_1-C_3 -Alkylamino- steht,
- R^4 für Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkoxy- steht,
- R^5 für Wasserstoff, C_1-C_3 -Alkoxy- oder Fluor- C_1-C_3 -alkoxy-,
oder
für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 Ringatomen, der mindestens ein
10 Stickstoffatom enthält, über welches er an den Rest des Moleküls gebunden ist,
und der ein- oder zweifach substituiert sein kann mit C_1-C_3 -Alkyl oder Halogen,
- R^8 für C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy - steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 15 Besonders interessante Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind solche, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- A für einen Phenylring steht,
- R^{1a} für die Reste

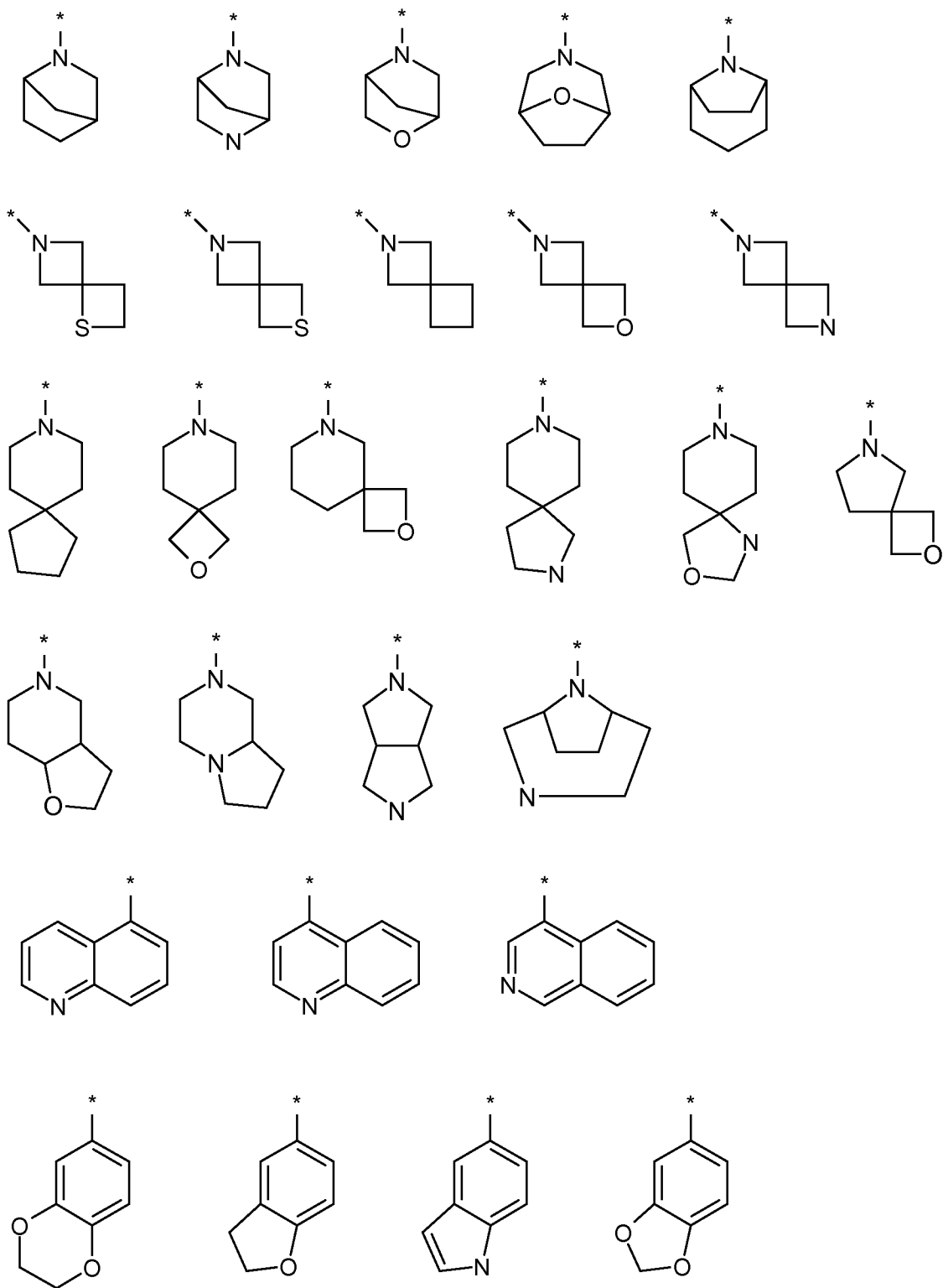


- substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
- 5 n für 0 oder 1 steht,
 R^{1b} für Fluor steht,
 R² für Methyl steht,
 R³ für C₁-C₃-Alkylamino- steht,
 R⁴ für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
- 10 R⁵ für Methoxy-, Trifluormethoxy-, oder 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl steht,
 R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy steht,
- sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

15

Ebenfalls besonders interessante Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel I, in der

- X für ein Sauerstoffatom steht,
A für einen Phenylring steht,
R^{1a} für die Reste



steht, wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls

kennzeichnet, und die Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy-, Ethoxy-, Benzyl-, Phenyl-, Phenoxy-

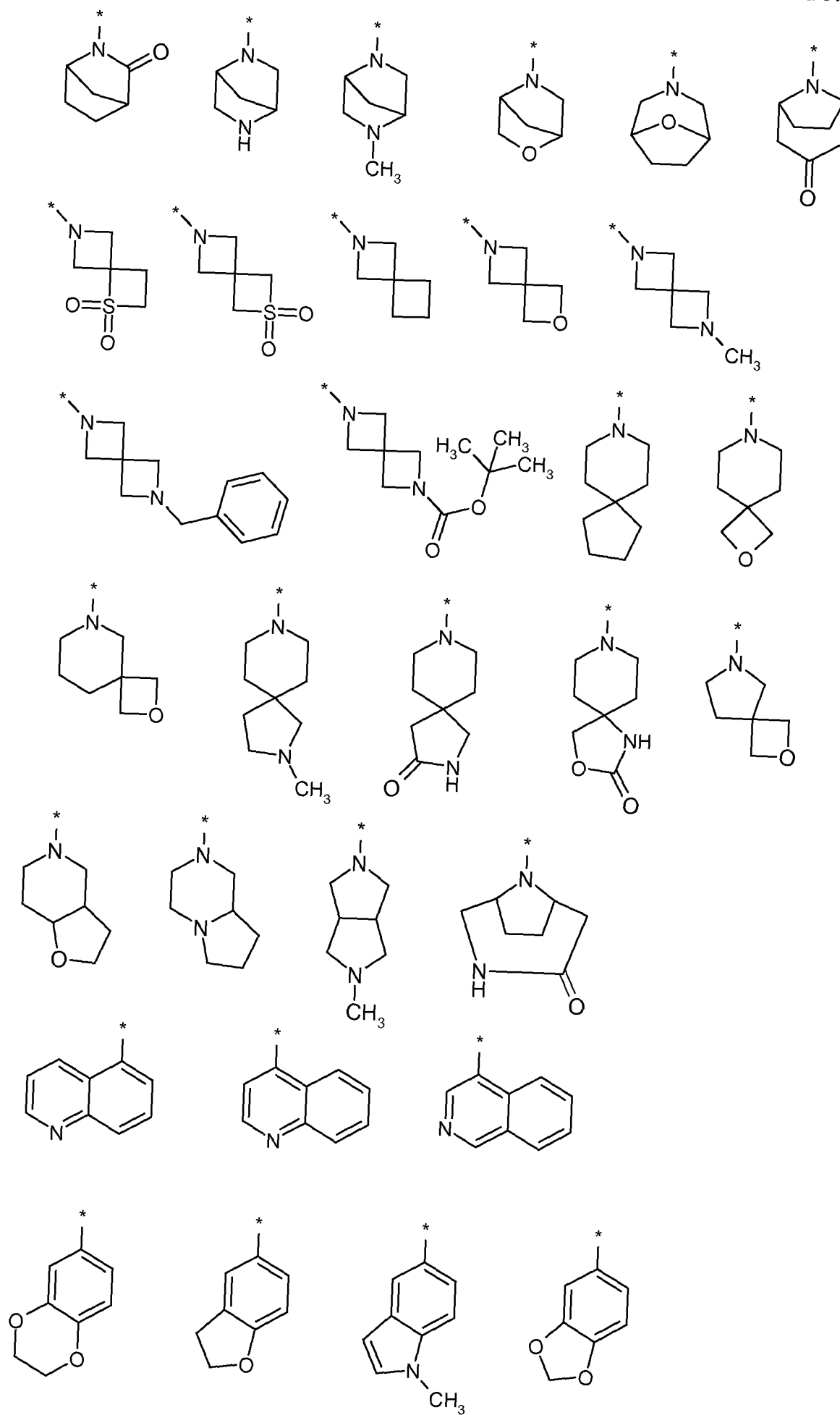
oder $-C(=O)-R^8$,

- 5 n für 0 oder 1 steht,
 R^{1b} für Fluor steht,
 R^2 für Methyl steht,
 R^3 für C_1 - C_3 -Alkylamino- steht,
 R^4 für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
10 R^5 für Methoxy-, Trifluormethoxy-, oder 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl steht,
 R^8 für Methyl oder *tert.*-Butoxy- steht,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

15

Ganz besonders interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in der

- 20 X für ein Sauerstoffatom steht,
 A für einen Phenylring steht,
 R^{1a} für die Reste



steht,
wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Resten des Moleküls kennzeichnet,
n für 0 oder 1 steht,
R^{1b} für Fluor steht,
5 R² für Methyl- steht,
R³ für Methylamino- steht,
R⁴ für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
R⁵ für Methoxy-, Trifluormethoxy-, oder 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
10 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Ferner bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
15
X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,
A für einen monozyklischen Heteroarylring mit 5 oder 6 Ringatomen oder für einen
Phenylring steht,
R^{1a} für einen Spirocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl-, Bicycloalkyl-, Heterobicycloalkyl-
20 Rest, einen verbrückten Cycloalkylrest oder einen verbrückten Heterocycloalkylrest,
einen Naphthylrest oder einen bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten
bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls
ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan,
Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-
25 C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-,
Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-
C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-,
Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹,
-S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis
30 8 Ringatomen,
n für 0, 1 oder 2 steht, und
R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro und/oder für einen C₁-C₆-Alkyl-,
C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-
Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Rest und/oder einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 3
35 bis 8 Ringatomen steht,
R² für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C₃- oder C₄-Cycloalkylrest steht,

und

R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino,

5 Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,

oder

für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino,

10 Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl,

15 oder

für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/oder einem

20 monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

oder

für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-,

25 Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

oder

für monozyklisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder

30 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

35 oder

für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert

- sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, worin Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclyl- gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein können durch Halogen, C₁-C₃-Alkoxy- oder C₁-C₃-Alkyl-, und R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- steht, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

- Ferner ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X für ein Sauerstoffatom steht, 20 A für einen Phenylring steht, R^{1a} für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Spiro[3.3]heptyl-, Bicyclo[3.2.1]octyl-, Spiro[3.4]octyl-, Spiro[4.5]decyl-, wobei die genannten Gruppen unabhängig voneinander mindestens ein, gegebenenfalls auch zwei Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel 25 enthalten, die gleich oder verschieden sein können, oder für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Octahydrofuro[3,2-c]pyridinyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,3-dihydro-1-benzofuranlyl, wobei die jeweils genannten Gruppen gegebenenfalls unabhängig voneinander 30 ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor- C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl, Phenoxy-, und/oder -C(=O)-R⁸, 35 n für 0 oder 1 steht, R^{1b} für Fluor, Chlor oder Cyan steht,

- R² für Methyl steht, und
 R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan,
 Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,
 5 oder
 für C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
 oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Amino, Hydroxy, Carboxy,
 C₁-C₃-Alkoxy,
 oder
 10 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann
 mit Halogen, Cyan, Nitro, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-,
 Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
 oder
 15 für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann
 mit Halogen, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-,
 Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
 oder
 20 für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-
 Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, und
 R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 25 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Ferner ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in
 der

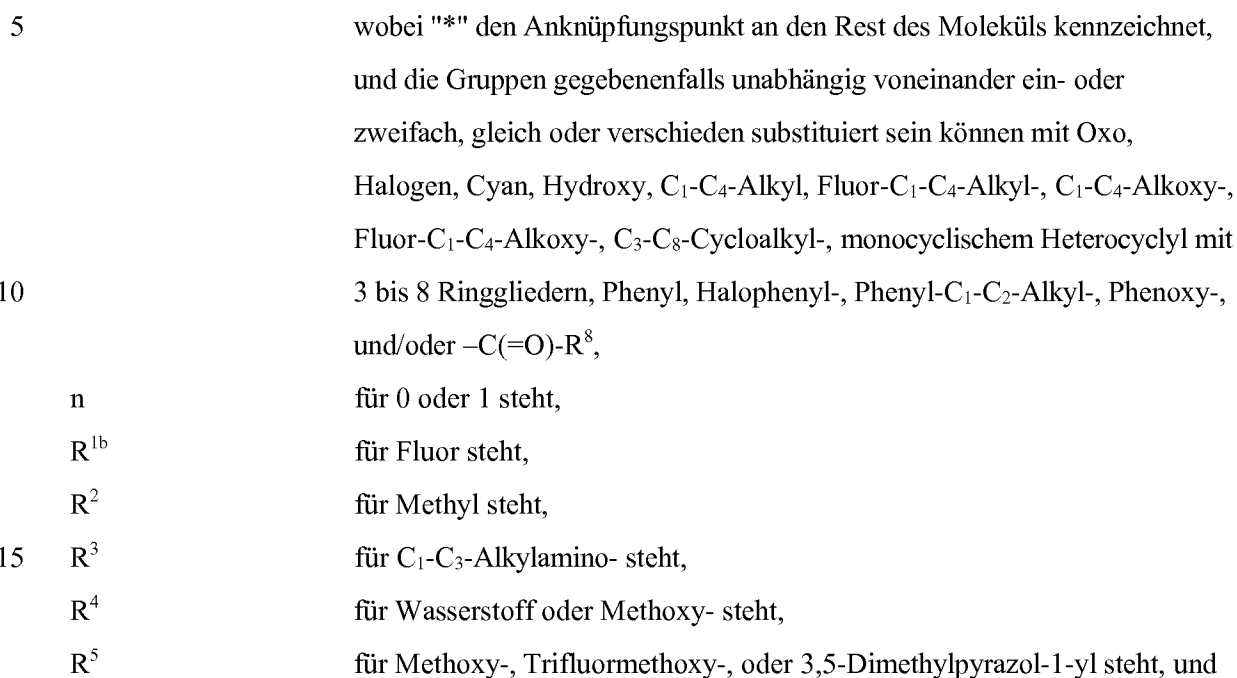
- X für ein Sauerstoffatom steht,
 30 A für einen Phenylring steht,
 R^{1a} für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Bicyclo[2.2.1]heptyl-,
 Spiro[3.3]heptyl-, Bicyclo[3.2.1]octyl-, Spiro[3.4]octyl-, Spiro[4.5]decyl-, wobei
 die genannten Gruppen unabhängig voneinander jeweils mindestens ein,
 gegebenenfalls auch zwei Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und
 35 Schwefel enthalten, die gleich oder verschieden sein können,
 oder für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Octahydrofuro[3,2-c]pyridinyl,

- Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Chinoliny, Isochinoliny, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,3-dihydro-1-benzofuranyl,
- wobei die jeweils genannten Gruppen gegebenenfalls unabhängig voneinander ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo,
- 5 Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, und/oder – C(=O)-R⁸,
- n für 0 oder 1 steht,
- 10 R^{1b} für Fluor, Chlor oder Cyan steht,
- R² für Methyl steht,
- R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkoxy- steht,
- R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-alkoxy- steht, oder für einen
- 15 Heteroaryl-Rest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder zweifach substituiert sein kann durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy- und/oder Halogen, und
- R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy - steht,
- sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 20 Ferner ausserordentlich bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- A für einen Phenylring steht,
- R^{1a} für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus 2-Azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 1-thia-
- 25 6-azaspiro[3.3]heptyl-, 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 8-Azabicyclo[3.2.1]octyl-, Octahydrofuro[3,2-c]-pyridinyl-, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2,6-Diazaspiro[3.3]heptyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.4]octyl-, 8-Azaspiro[4.5]decyl-, 2,8-Diazaspiro[4.5]decyl-,
- Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-, 2,3-dihydro-1-benzofuranyl-, wobei die genannten Gruppen
- 30 gegebenenfalls unabhängig voneinander ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl,
- 35 Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, und/oder –C(=O)-R⁸,
- n für 0 oder 1 steht,

- R^{1b} für Fluor steht,
R² für Methyl steht,
R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkoxy- steht,
5 R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkoxy- oder Fluor-C₁-C₃-alkoxy- steht, oder für einen Heteroaryl-Rest mit 5 Ringatomen, der mindestens ein Stickstoffatom enthält, über welches er an den Rest des Moleküls gebunden ist, und der ein- oder zweifach substituiert sein kann durch C₁-C₃-Alkyl und/oder Halogen, und
R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy - steht,
10 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Ferner besonders interessante Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind solche, in der

- X für ein Sauerstoffatom steht,
15 A für einen Phenylring steht,
R^{1a} für eine Gruppe steht ausgewählt aus



R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

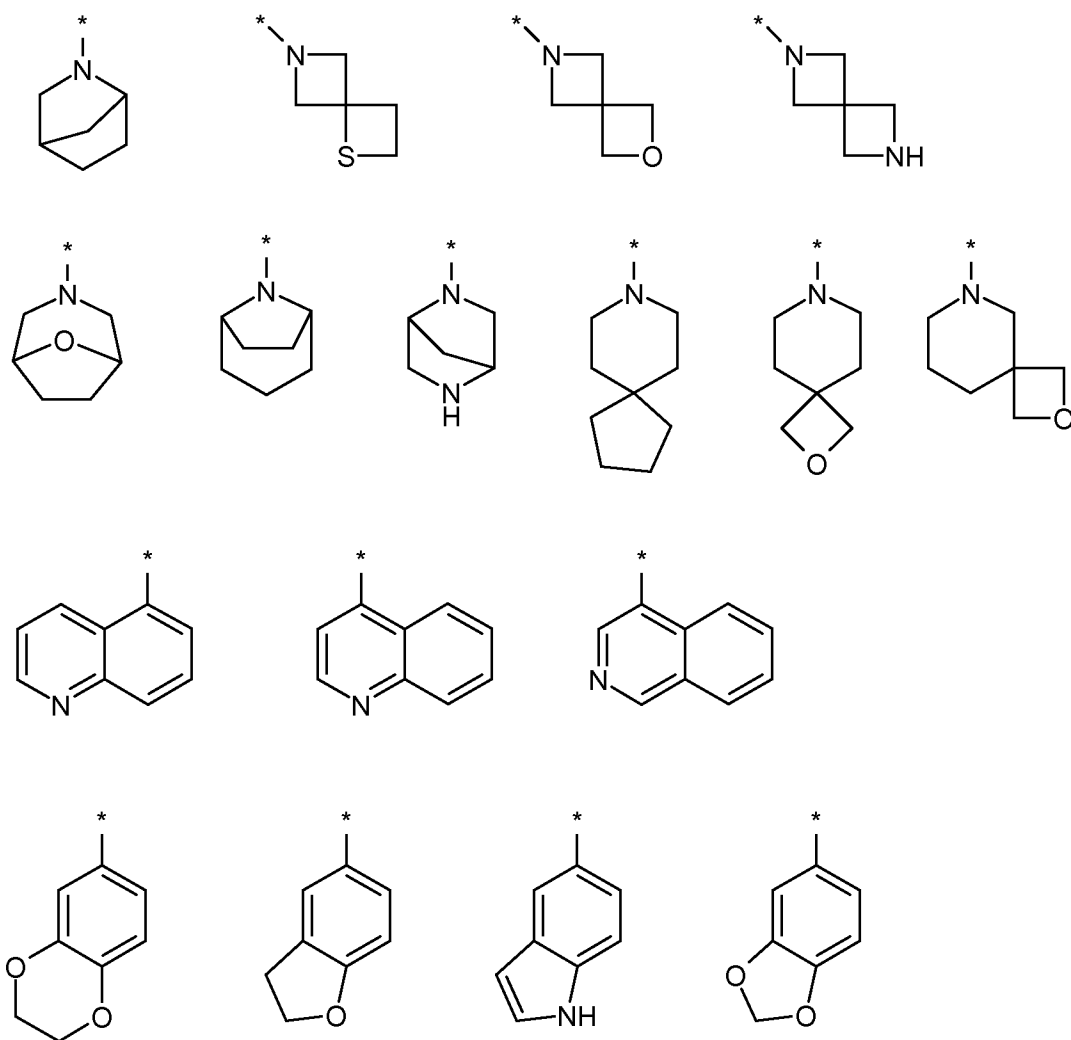
5

Ferner ebenfalls besonders interessante Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel I, in der

X für ein Sauerstoffatom steht,

A für einen Phenylring steht,

10 R^{1a} für eine Gruppe steht ausgewählt aus

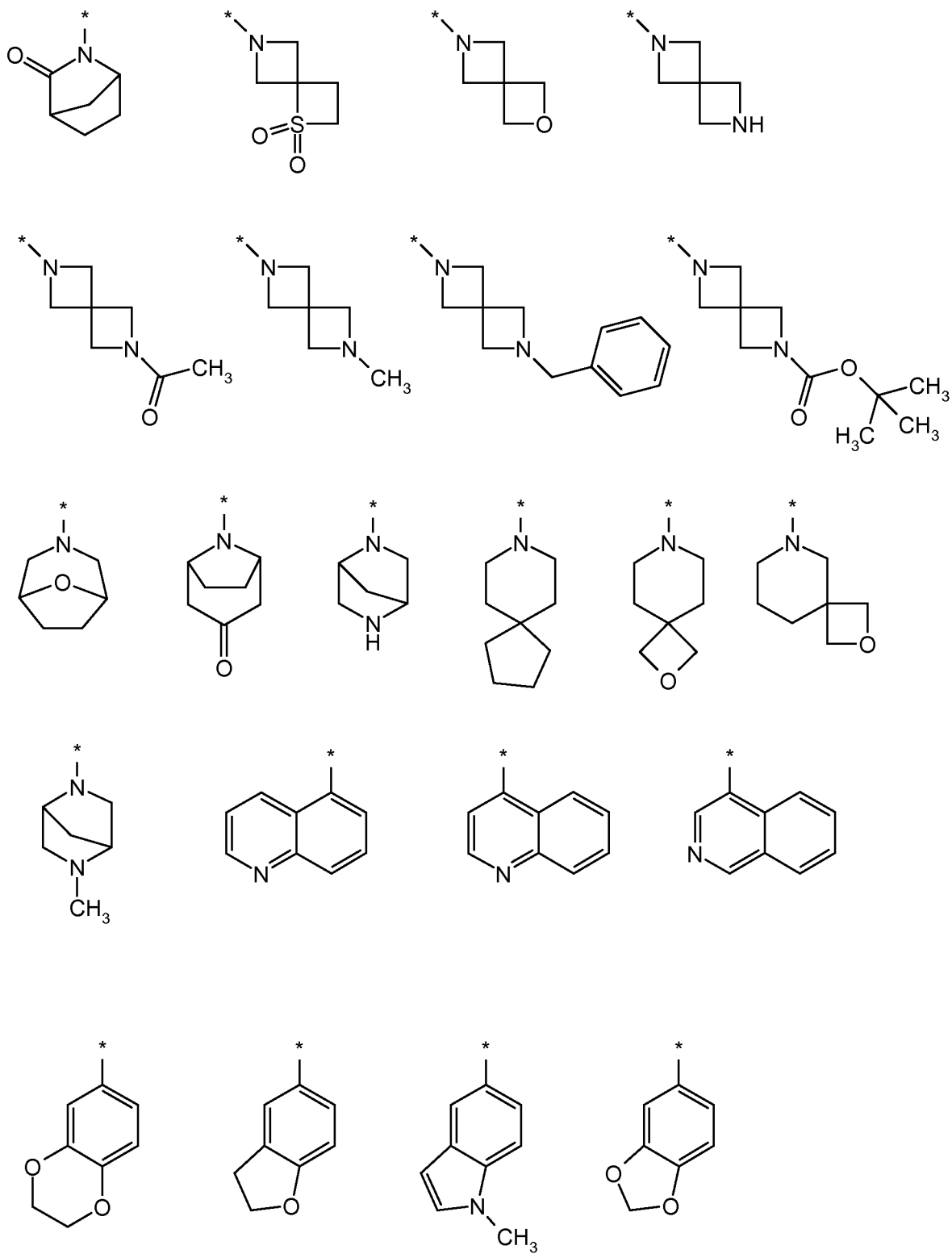


wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,
und die Gruppen gegebenenfalls unabhängig voneinander ein- oder
zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor,
Chlor, Brom, Cyan, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy-, Ethoxy-, Benzyl-,

15

- Phenyl-, Phenoxy- und/oder $-C(=O)-R^8$,
n für 0 oder 1 steht,
 R^{1b} für Fluor steht,
 R^2 für Methyl steht,
5 R^3 für C_1-C_3 -Alkylamino- steht,
 R^4 für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
 R^5 für Methoxy-, Trifluormethoxy-, oder 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl steht, und
 R^8 für Methyl oder *tert.*-Butoxy- steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
10 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

- Ferner ganz besonders interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
X für ein Sauerstoffatom steht,
A für einen Phenylring steht,
15 R^{1a} für eine Gruppe steht ausgewählt aus



wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,

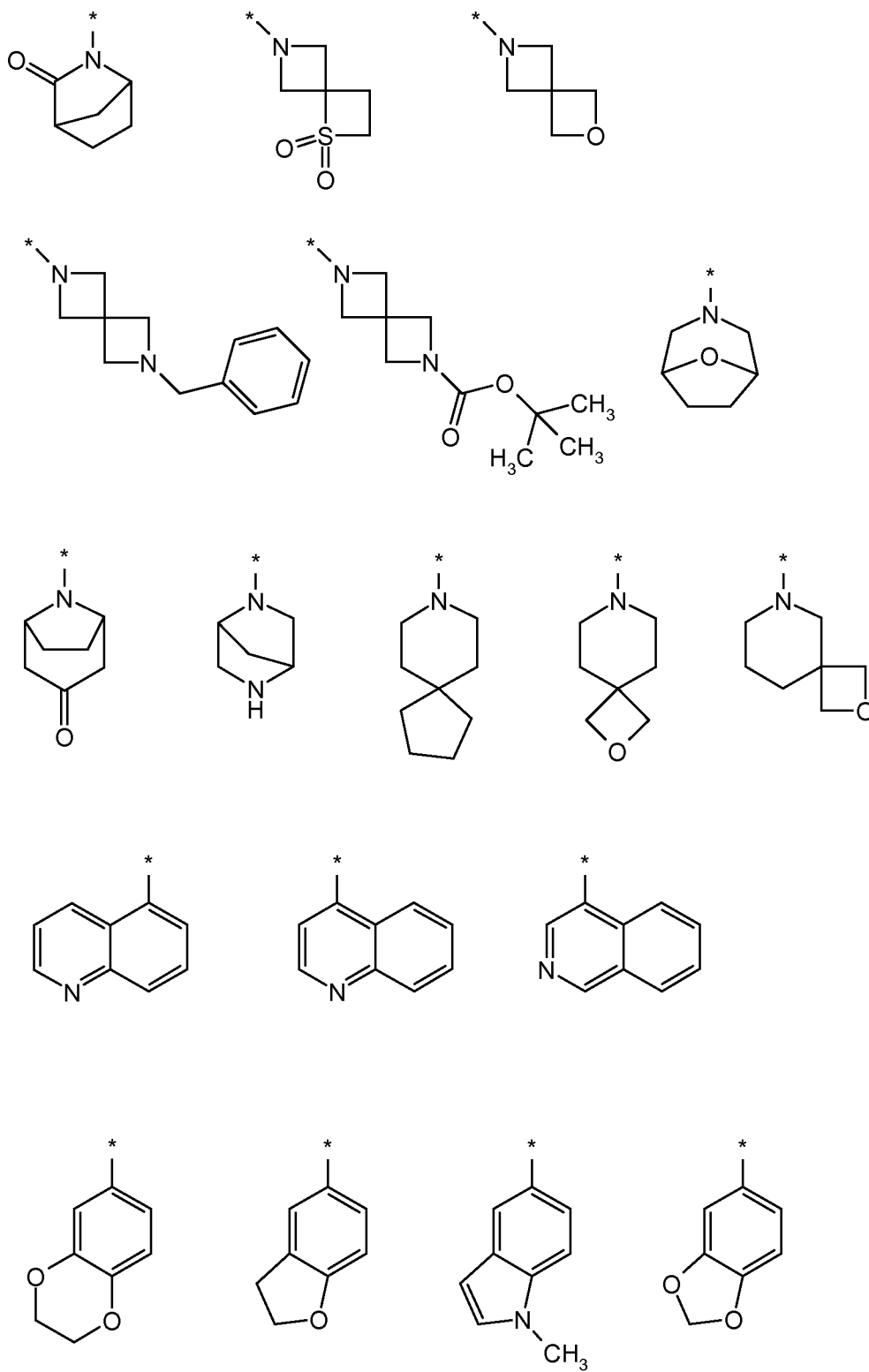
n für 0 oder 1 steht,

R^{1b} für Fluor steht,

- R^2 für Methyl- steht,
 R^3 für Methylamino- steht,
 R^4 für Wasserstoff oder Methoxy- steht, und
 R^5 für Methoxy-, Trifluormethoxy-, oder 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl steht,
5 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

10

- Ferner insbesondere interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
X für ein Sauerstoffatom steht,
A für einen Phenylring steht,
15 R^{1a} für eine Gruppe steht ausgewählt aus



wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,

- 5 n für 0 oder 1 steht,
 R^{1b} für Fluor steht,
 R² für Methyl- steht,
 R³ für Methylamino- steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Methoxy- steht, und
R⁵ für Methoxy-, Trifluormethoxy-, oder 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl steht,

sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
5 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Außerordentlich bevorzugt sind folgende Verbindungen:

- 10 - [1*S*-(1*R**,4*S**)]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- {1*S*-[1*R**,2(*S**),4*S**)]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*S*)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-
15 dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*R*)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 20 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-
25 dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 5 - (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 10 - *tert*-Butyl-6-{4-[(±)-7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat;
- *tert*-Butyl-6-{4-[(4*S*)-7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat;
- *tert*-Butyl-6-{4-[(4*R*)-7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat;
- 15 - (±)-1-[4-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*S*)-1-[4-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*R*)-1-[4-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 20 - (±)-1-[4-(6-Benzyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.5]non-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 25 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- (±)-1-[3-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[3-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-4-fluorphenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 5 - (±)-8-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-[4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*R*)-8-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-[4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*S*)-8-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-[4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 10 - (±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*R*)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 15 - (4*S*)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- [1*S*-(1*R**,4*R**)]-1-[4-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-*N*,4-dimethyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- [1*S*-(1*R**,4*R**)]-1-[3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-fluorphenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-*N*,4-dimethyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 20 - (±)-1-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 25 - (±)-1-[4-(Chinolin-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(Chinolin-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-indol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(Isochinolin-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 5 - (±)-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]oct-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 10 - (±)-1-[4-(Hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-methyl-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 15 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(3*aR*,6*aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(2,2-Dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 20 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(Hexahydrofuro[3,2-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 25 - (±)-1-[4-(2-Azaspiro[3.3]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(6-methyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- ($\pm$)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-9-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- [1*S*-(1*R**,4*R**)]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 5 - [1*S*-[1*R**,2(*S**),4*R**]]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- [1*S*-[1*R**,2(*R**),4*R**]]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- [1*S*-(1*R**,4*R**)]-1-[4-Fluor-3-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-*N*,4-dimethyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 10 - [1*S*-(1*R**,2(*R**),4*R**)]-1-[4-Fluor-3-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-*N*,4-dimethyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- und
- [1*S*-(1*R**,2(*S**),4*R**)]-1-[4-Fluor-3-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-*N*,4-dimethyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid.
- 15

In der allgemeinen Formel (I) kann X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom stehen.

In der allgemeinen Formel (I) steht X bevorzugt für ein Sauerstoffatom.

20

In der allgemeinen Formel (I) kann A für einen monozyklischen Heteroarylring mit 5 oder 6 Ringatomen oder für einen Phenylring stehen.

In der allgemeinen Formel (I) steht A bevorzugt für einen monocyclischen, 6-gliedrigen Heteroarylring, der ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann, oder für einen Phenylring.

25

In der allgemeinen Formel (I) steht A besonders bevorzugt für einen Phenylring.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} bevorzugt für einen Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkylrest oder einen verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen

30

- bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Arylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-,
- 5 Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen.
- 10 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} noch mehr bevorzugt für einen Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkyl- oder einen verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Arylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-
- 15 C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkylamino-, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₄-Alkyl-, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₄-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen.
- 20 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} noch mehr bevorzugt für einen Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkyl- oder einen verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Arylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy-, Ethoxy-, Benzyl-, Phenyl-, Phenoxy-
- 25 oder -C(=O)-R⁸.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für die Reste Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Spiro[3.3]heptyl-, Bicyclo[3.2.1]octyl-, Spiro[3.4]octyl-, Bicyclo[4.2.1]nonyl-, Spiro[3.5]nonyl-, Spiro[4.5]decyl- steht, die ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene
- 30 Heteroatome, die ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten, und die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl-, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸, oder
- 35 für die Reste Perhydrofuro[3,2-c]pyridinyl-, Perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-, Perhydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Indolyl-, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl-, 1,3-

Benzodioxolyl-, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl, Phenoxy-, oder
5 -C(=O)-R⁸.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} auch ganz besonders bevorzugt für für die Reste Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Spiro[3.3]heptyl-, Bicyclo[3.2.1]octyl-, Spiro[3.4]octyl-, Bicyclo[4.2.1]nonyl-, Spiro[3.5]nonyl-, Spiro[4.5]decyl- steht, die ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene
10 Heteroatome, die ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten, und die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy-, Ethoxy-, Benzyl-, Phenyl-, Phenoxy- oder – C(=O)-R⁸, oder
für die Reste Perhydrofuro[3,2-c]pyridinyl-, Perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-, Perhydropyrrolo[3,4-
15 c]pyrrolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Indolyl-, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl-, 1,3-Benzodioxolyl-, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy-, Ethoxy-, Benzyl-, Phenyl-, Phenoxy- oder –C(=O)-R⁸.

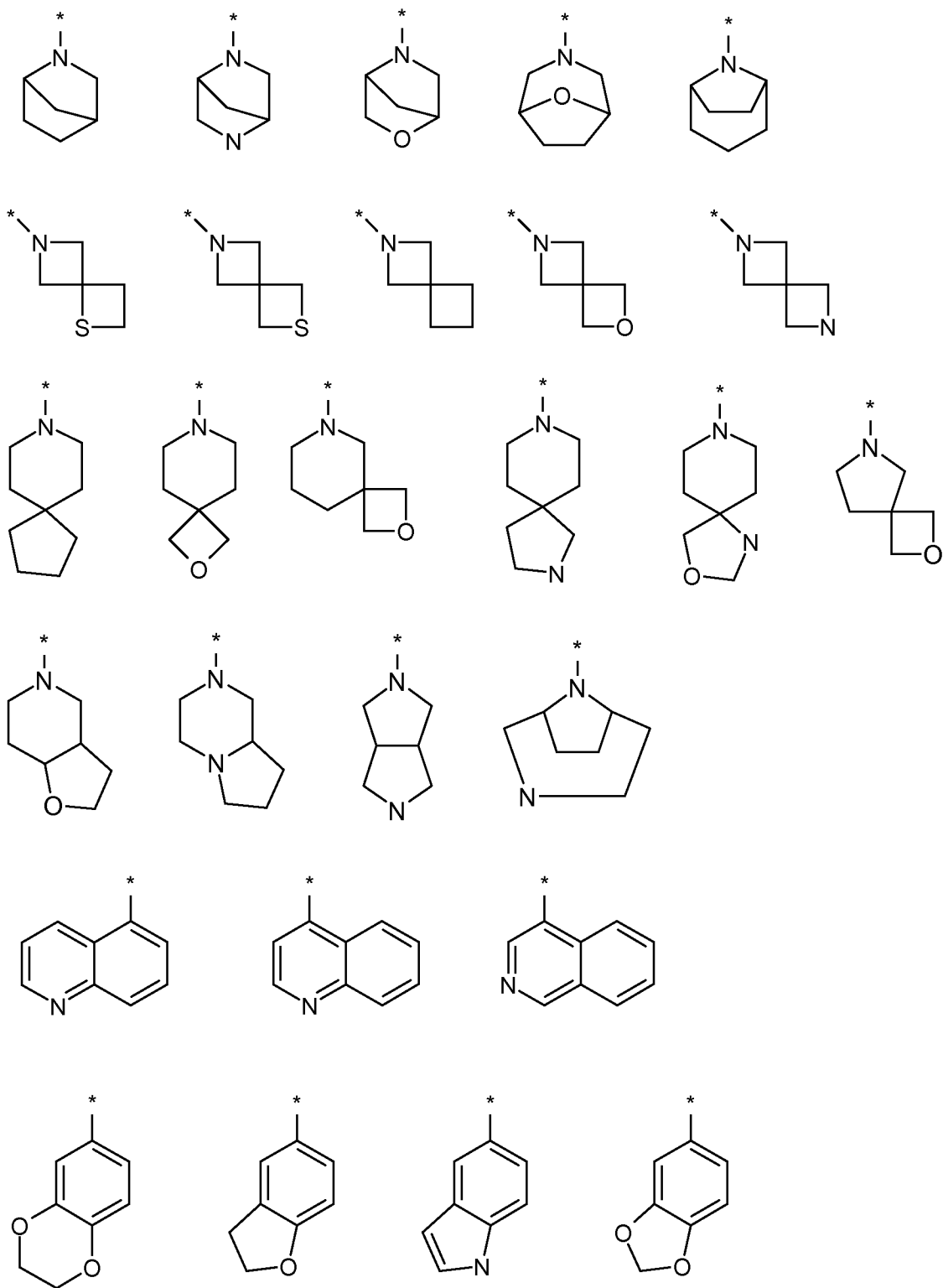
In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner ganz besonders bevorzugt für eine Gruppe, die ausgewählt ist aus Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Spiro[3.3]heptyl-, Bicyclo[3.2.1]octyl-, Spiro[3.4]octyl-, Spiro[4.5]decyl-, wobei die genannten Gruppen unabhängig voneinander mindestens ein, gegebenenfalls auch zwei Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten, die gleich oder verschieden sein können,
20 oder für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Octahydrofuro[3,2-c]pyridinyl-, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl-, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl-,
wobei die jeweils genannten Gruppen gegebenenfalls unabhängig voneinander ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl-,
30 Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, oder –C(=O)-R⁸.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ausserordentlich bevorzugt für für die Reste 2-
35 Azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2-Azaspiro[3.3]heptyl-, 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Oxa-6-

azaspiro[3.3]heptyl-, 2,6-Diazaspiro[3.3]heptyl-, 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl-, 8-Azabicyclo[3.2.1]octyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.4]octyl-, 3,9-Diazabicyclo[4.2.1]nonyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.5]nonyl-, 2-Oxa-7-azaspiro[3.5]nonyl-, 8-Azaspiro[4.5]decyl-, 2,8-Diazaspiro[4.5]decyl-, 3-Oxa-1,8-diazaspiro[4.5]decyl-, Perhydrofuro[3,2-c]pyridinyl-, Perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-,
 5 Perhydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Indolyl-, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl-, 1,3-Benzodioxolyl-, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl-, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl-,
 10 Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} weiterhin ausserordentlich bevorzugt für die Reste 2-Azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2-Azaspiro[3.3]heptyl-, 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-,
 15 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2,6-Diazaspiro[3.3]heptyl-, 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl-, 8-Azabicyclo[3.2.1]octyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.4]octyl-, 3,9-Diazabicyclo[4.2.1]nonyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.5]nonyl-, 2-Oxa-7-azaspiro[3.5]nonyl-, 8-Azaspiro[4.5]decyl-, 2,8-Diazaspiro[4.5]decyl-, 3-Oxa-1,8-diazaspiro[4.5]decyl-, Perhydrofuro[3,2-c]pyridinyl-, Perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-, Perhydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-,
 20 Indolyl-, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl-, 1,3-Benzodioxolyl-, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl-, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy-, Ethoxy-, Benzyl-, Phenyl-, Phenoxy- oder -C(=O)-R⁸.

In der allgemeinen Formel (I) sind solche Verbindungen R^{1a} besonders interessant, in denen
 25 R^{1a} für die Reste

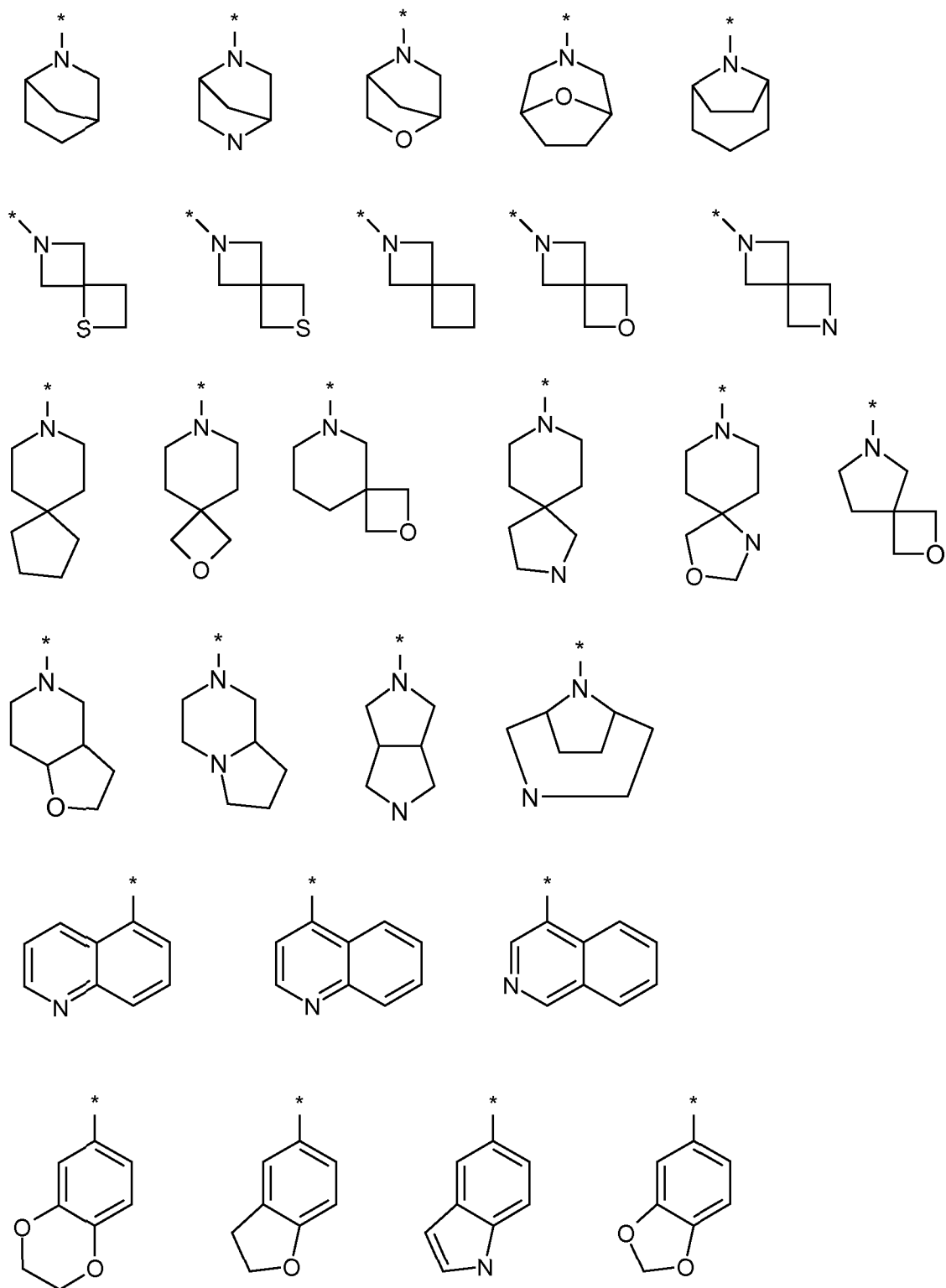


wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,

und die Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit

- 5 Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸.

In der allgemeinen Formel (I) sind auch solche Verbindungen R^{1a} besonders interessant, in denen R^{1a} für die Reste



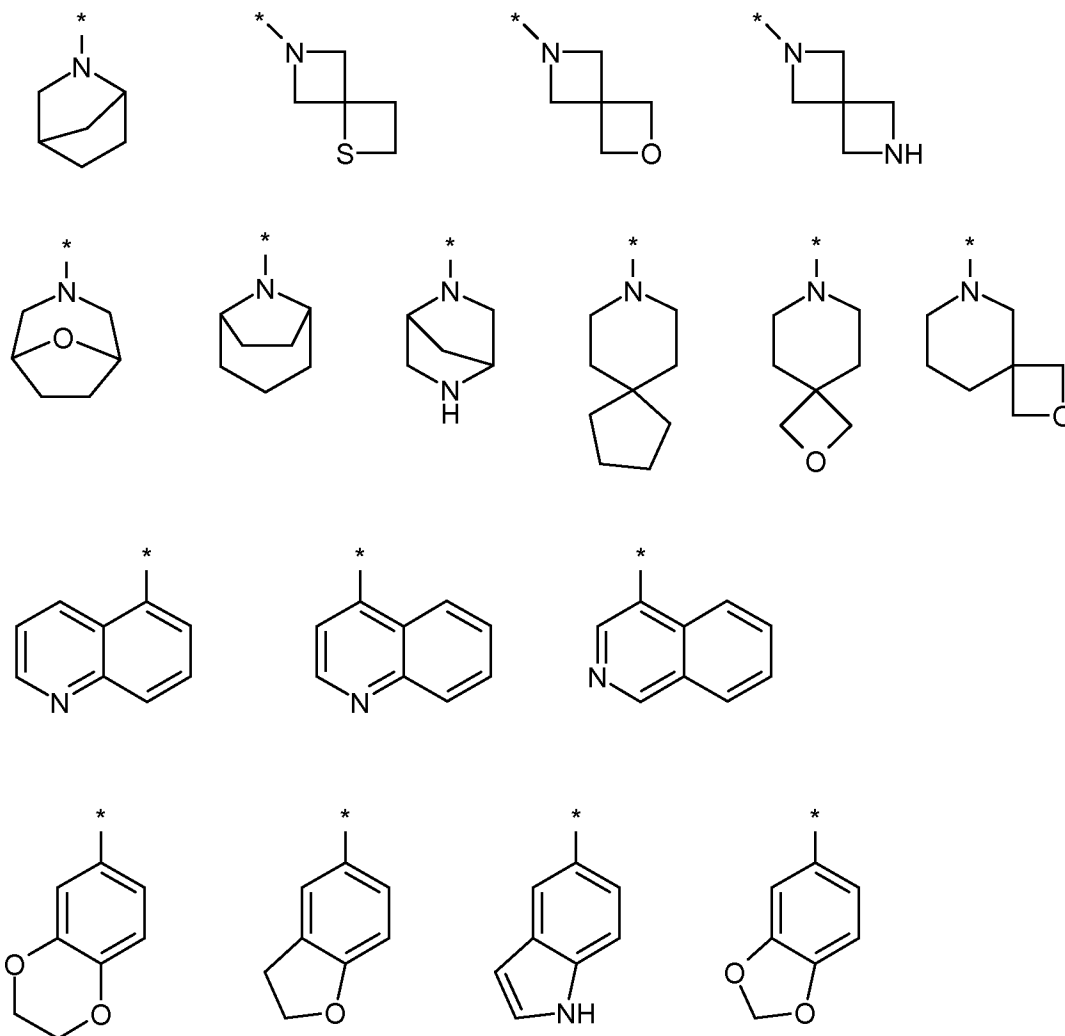
wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,

und die Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit

Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy-, Ethoxy-, Benzyl-, Phenyl-, Phenoxy- oder $-C(=O)-R^8$.

In der allgemeinen Formel (I) sind ferner solche Verbindungen R^{1a} besonders interessant, in denen

5 R^{1a} für eine Gruppe steht ausgewählt aus



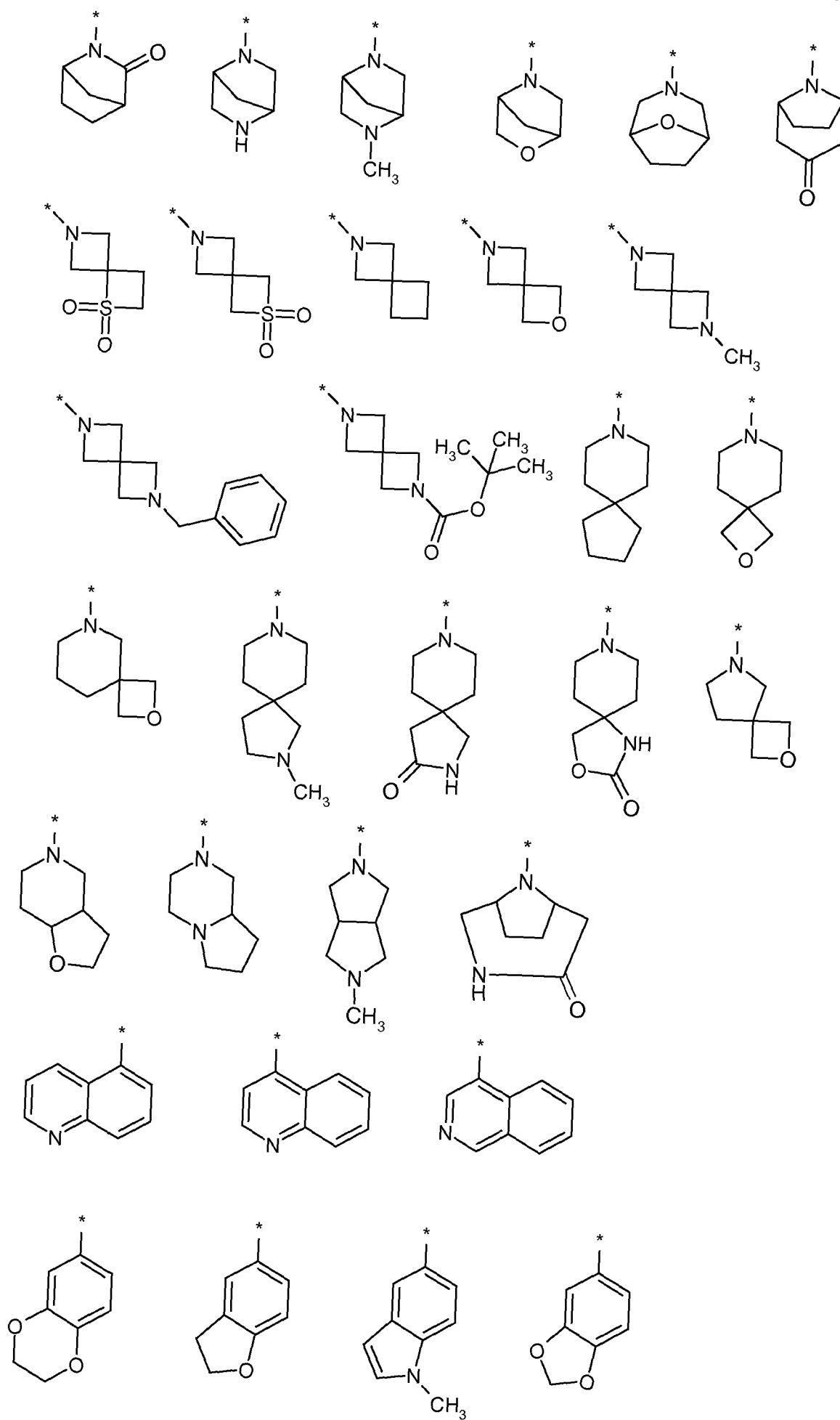
wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,

und die Gruppen gegebenenfalls unabhängig voneinander ein- oder zweifach, gleich oder verschieden

10 substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, Fluor- C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Fluor- C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_3 - C_8 -Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl-, Phenyl- C_1 - C_2 -Alkyl-, Phenoxy-, oder $-C(=O)-R^8$.

In der allgemeinen Formel (I) sind solche Verbindungen R^{1a} ganz besonders interessant, in denen R^{1a}

15 für die Reste



steht.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1b} bevorzugt für Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für einen C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1b} besonders bevorzugt für Halogen, Hydroxy, Cyan, oder für einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl- oder Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-Rest.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1b} ganz besonders bevorzugt für Fluor, Chlor oder Cyan.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1b} ausserordentlich besonders bevorzugt für Fluor.

In der allgemeinen Formel (I) kann n für 0, 1 oder 2 stehen.

In der allgemeinen Formel (I) steht n besonders bevorzugt für 0 oder 1.

In der allgemeinen Formel (I) steht n besonders bevorzugt für 1.

In der allgemeinen Formel (I) steht n insbesondere bevorzugt für 0.

In der allgemeinen Formel (I) kann R^2 stehen für einen C_1 - C_3 -Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C_3 - oder C_4 -Cycloalkylrest.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^2 bevorzugt für einen Methylrest.

In der allgemeinen Formel (I) kann R^3 stehen für einen Cyclopropyl-, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder einen C_1 - C_3 -Alkylaminorest.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^3 besonders bevorzugt für einen C_1 - C_3 -Alkyl- oder einen C_1 - C_3 -Alkylaminorest.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^3 ganz besonders bevorzugt für einen Methyl- oder einen C_1 - C_3 -Alkylaminorest.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^3 ganz besonders bevorzugt für einen Methylrest.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^3 ganz besonders bevorzugt für einen C_1 - C_3 -Alkylaminorest.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) sind solche Verbindungen ganz besonders interessant, in denen R^3 für einen Methylamino-Rest steht.

In der allgemeinen Formel (I) können R^4 und R^5 unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,

10 oder

für C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_1 - C_6 -Alkylamino-, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino-, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl- oder C_1 - C_6 -Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_6 -Alkyl-,
15 monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C_1 - C_3 -Alkyl,

oder

für C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert
20 sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkylamino- C_1 - C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkoxy-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

oder

25 für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkylamino- C_1 - C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8

30 Ringatomen,

oder

für monozyklisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_6 -Alkyl-,
35 C_1 - C_6 -Alkylamino- C_1 - C_6 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

oder

für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander mehr bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, oder

für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino- oder Amino-C₁-C₃-Alkyl-,

oder für C₃-C₇-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen,

oder für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen,

oder für monozyklisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen,

oder für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-

Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen.

- In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander ganz besonders bevorzugt
- 5 für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,
oder
für C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert sein können mit Fluor, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkoxy,
oder
- 10 für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyan, Nitro, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-
Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
oder
- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
- 15 gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-
, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
oder
- für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit
Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-.

20

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁴ ebenfalls ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkoxy-.

- In der allgemeinen Formel (I) sind solche Verbindungen besonders interessant, in denen R⁴ für
- 25 Wasserstoff oder Methoxy- steht.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁵ ebenfalls ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-alkoxy-, oder für einen Heteroaryl-Rest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder zweifach substituiert sein kann durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy- oder Halogen.

30

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁵ ausserordentlich bevorzugt für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkoxy- oder Fluor-C₁-C₃-alkoxy-, oder für einen Heteroaryl-Rest mit 5 Ringatomen, der mindestens ein Stickstoffatom enthält, über welches er an den Rest des Moleküls gebunden ist, und der ein- oder zweifach substituiert sein kann durch C₁-C₃-Alkyl oder Halogen.

35

In der allgemeinen Formel (I) sind solche Verbindungen besonders interessant, in denen R⁵ für

Methoxy-, Trifluormethoxy-, oder 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl steht.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R^6 und R^7 bevorzugt für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di- C_1 - C_3 -Alkyl-Amino- C_1 - C_3 -Alkyl-.

5

In der allgemeinen Formel (I) steht R^8 bevorzugt für Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, Halogen- C_1 - C_3 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_3 - C_8 -Cycloalkyl-, Phenyl, monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen.

10

In der allgemeinen Formel (I) steht R^8 besonders bevorzugt für Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_3 - C_8 -Cycloalkyl-, Phenyl, monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen.

15 In der allgemeinen Formel (I) steht R^8 ganz besonders bevorzugt für C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) sind solche Verbindungen ganz besonders interessant, in denen R^8 für Methyl oder *tert.*-Butoxy- steht.

20

In der allgemeinen Formel (I) sind solche Verbindungen insbesondere interessant, in denen R^8 für *tert.*-Butoxy- steht.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^9 bevorzugt für C_1 - C_6 -Alkyl-.

25

In der allgemeinen Formel (I) steht R^9 noch mehr bevorzugt für C_1 - C_4 -Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) liegt das durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentierte Stereozentrum bevorzugt entweder racemisch oder
30 überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vor.

In der allgemeinen Formel (I) liegt das durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentierte Stereozentrum bevorzugt racemisch vor.

35 In der allgemeinen Formel (I) liegt das durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentierte Stereozentrum besonders bevorzugt überwiegend oder

vollständig in der (*S*)-Konfiguration vor.

In der allgemeinen Formel (I) liegt das durch das an R² gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentierte Stereozentrum besonders bevorzugt überwiegend in der (*S*)-
5 Konfiguration vor.

In der allgemeinen Formel (I) liegt das durch das an R² gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentierte Stereozentrum besonders bevorzugt vollständig in der (*S*)-
10 Konfiguration vor.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im Einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombination ersetzt.

15 Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Der Erfindung liegen folgende Definitionen zu Grunde:

20 In der vorliegenden Erfindung kann der Begriff "Ring" gleichbedeutend mit dem Begriff "Rest" stehen, der dann auch einen zyklischen Rest bezeichnet. So ist z. B. unter einem monozyklischen Heteroarylring ein monozyklischer Heteroarylrest zu verstehen.

25 Alkyl

Alkyl steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit in der Regel 1 bis 6 (C₁-C₆-Alkyl), bevorzugt 1 bis 4 (C₁-C₄-Alkyl), und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃-Alkyl).

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

30 Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, iso-Propyl-, iso-Butyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, iso-Pentyl-, 2-Methylbutyl-, 1-Methylbutyl-, 1-Ethylpropyl-, 1,2-Dimethylpropyl-, neo-Pentyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, 4-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 1-Methylpentyl-, 2-Ethylbutyl-, 1-Ethylbutyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 1,3-Dimethylbutyl-, 1,2-Dimethylbutyl-.

35 Besonders bevorzugt ist ein Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder tert-Butylrest.

Cycloalkyl

Cycloalkyl steht für einen monocyclischen, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit in der Regel 3 bis 10 (C_3 - C_{10} -Cycloalkyl), bevorzugt 3 bis 8 (C_3 - C_8 -Cycloalkyl), und besonders bevorzugt 3 bis 7 (C_3 - C_7 -Cycloalkyl) Kohlenstoffatomen.

5

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Cycloalkylreste seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl. Besonders bevorzugt ist ein Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder ein Cyclohexylrest.

10 Phenylalkyl

Unter Phenyl- C_1 - C_6 -Alkyl- ist eine Gruppe zu verstehen, die zusammengesetzt ist aus einem gegebenenfalls substituierten Phenylrest und einer C_1 - C_6 -Alkyl-Gruppe, und die über die C_1 - C_6 -Alkyl-Gruppe an den Rest des Moleküls gebunden ist. Der Alkylrest hat hierbei die oben unter Alkyl angegebenen Bedeutungen.

15 Beispielhaft seien genannt Benzyl, Phenethyl, Phenylpropyl, Phenylpentyl, wobei Benzyl bevorzugt ist.

Alkoxy

20 Alkoxy steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Alkyletherrest der Formel -O-Alkyl mit in der Regel 1 bis 6 (C_1 - C_6 -Alkoxy), bevorzugt 1 bis 4 (C_1 - C_4 -Alkoxy), und besonders bevorzugt 1 bis 3 (C_1 - C_3 -Alkoxy) Kohlenstoffatomen.

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, *tert*-Butoxy, n-Pentyloxy und n-Hexyloxy.

25 Alkoxyalkyl

Alkoxyalkyl steht für einen mit Alkoxy substituierten Alkylrest, beispielsweise C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -Alkyl-.

C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl- bedeutet dabei, dass die Alkoxyalkyl-Gruppe über den Alkyl-Teil an den Rest des Moleküls gebunden ist.

30

Oxo

Unter Oxo, einer Oxogruppe oder einem Oxo-Substituenten ist ein doppelt gebundenes Sauerstoff-Atom =O zu verstehen. Oxo kann an Atome geeigneter Valenz gebunden sein, beispielsweise an ein gesättigtes Kohlenstoff-Atom oder an Schwefel.

35 Bevorzugt ist die Bindung an Kohlenstoff unter Bildung einer Carbonyl-Gruppe, sowie die Bindung zweier doppelt gebundener Sauerstoffatome an Schwefel unter Bildung einer Sulfonyl-Gruppe -

$S(=O)_2-$.

Alkylamino

Alkylamino steht für einen Aminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten)

- 5 Alkylsubstituenten mit in der Regel 1 bis 6 (C_1 - C_6 -Alkylamino), bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoff-atomen (C_1 - C_3 -Alkylamino).

(C_1 - C_3)-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoff-atomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Beispielhaft seien genannt:

- 10 Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, *tert*-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N-tert*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

- 15 Alkylaminocarbonyl

Alkylaminocarbonyl steht für die Gruppe Alkylamino-C(=O)- mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten mit in der Regel 1 bis 6 (C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl), bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C_1 - C_3 -Alkylaminocarbonyl).

- 20 Alkylcarbonylamino

Alkylcarbonylamino steht für die Gruppe Alkyl-C(=O)-NH- mit in der Regel 1 bis 6 (C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino), bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil.

- 25 Alkylaminosulfonyl

Alkylaminosulfonyl steht für die Gruppe Alkylamino-S(=O)₂- mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten mit in der Regel 1 bis 6 (C_1 - C_6 -Alkylaminosulfonyl), bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

- 30 Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, Dimethylaminosulfonyl.

Heteroatome

Unter Heteroatomen sind Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Atome zu verstehen.

- 35 Aryl

Aryl bedeutet ein monovalentes, mono- oder bicyclisches, aus Kohlenstoffatomen bestehendes

aromatisches Ringsystem. Beispiele sind Naphthyl- und Phenyl-; bevorzugt ist Phenyl- beziehungsweise ein Phenylrest.

Halophenyl:

- 5 Halophenyl- bezeichnet einen ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor oder Brom substituierten Phenylrest.

Heteroaryl

- 10 Heteroaryl bedeutet ein monovalentes, mono- oder bicyclisches, aromatisches Ringsystem mit ein, zwei, drei oder vier Heteroatomen, die gleich oder verschieden sein können. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome oder Schwefelatome vorkommen. Die Bindungswertenzahl kann sich an einem beliebigen aromatischen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom befinden.

Ein monocyclischer Heteroarylrest gemäß der vorliegenden Erfindung hat 5 oder 6 Ringatome.

- 15 Bevorzugt sind solche Heteroarylreste mit ein oder zwei Heteroatomen. Besonders bevorzugt sind hierbei ein oder zwei Stickstoffatome.

Heteroarylreste mit 5 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

- 20 Thienyl, Thiazolyl, Furyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Thiadiazolyl.

Heteroarylreste mit 6 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Triazinyl.

- 25 Ein bicyclischer Heteroarylrest gemäß der vorliegenden Erfindung hat 9 oder 10 Ringatome.

Heteroarylreste mit 9 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

- Phthalidyl, Thiophthalidyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Azocinyl, Indolizinyll, Purinyl, Indolinyll.

30

Heteroarylreste mit 10 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

Isochinolinyll, Chinolinyll, Chinolizinyll, Chinazolinyll, Chinoxalinyll, Cinnolinyll, Phthalazinyll, 1,7- und 1,8-Naphthyridinyll, Pteridinyll, Chromanyll.

- 35 Teilgesättigtes bicyclisches Aryl und teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl

Ein teilgesättigter bicyclischer Arylrest bzw. Heteroarylrest steht für eine bicyclische Gruppe bestehend aus einem Phenylrest bzw. einem monocyclischen, 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest, der über zwei unmittelbar benachbarte Ringatome jeweils an einen aliphatischen cyclischen Rest mit 4

bis 7 Ringatomen kondensiert ist, der gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome enthalten kann, die gleich oder verschieden sein können. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome oder Schwefelatome vorkommen.

Teilgesättigte bicyclische Aryl-Reste umfassen beispielsweise die Gruppen:

- 5 Tetrahydronaphthyl, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl-, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl- und 1,3-Benzodioxolyl-.

Teilgesättigte bicyclische Heteroaryl-Reste umfassen beispielsweise die Gruppen:

5,6,7,8-Tetrahydrochinolinyl- und 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolinyl-.

10 Monocyclisches Heterocyclyl

Monocyclisches Heterocyclyl- bedeutet ein nicht aromatisches monocyclisches Ringsystem mit ein, zwei oder drei Heteroatomen, die gleich oder verschieden sein können. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome oder Schwefelatome vorkommen.

Ein monocyclischer Heterocyclylring gemäß der vorliegenden Erfindung kann 3 bis 8, bevorzugt 4

- 15 bis 7, besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringatome aufweisen.

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 3 Ringatomen seien genannt: Aziridinyl-.

- 20 Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 4 Ringatomen seien genannt: Azetidiny-, Oxetanyl-.

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 5 Ringatomen seien genannt: Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Pyrazolidinyl-, Pyrrolinyl-, Dioxolanyl- und Tetrahydrofuranlyl-.

- 25 Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 6 Ringatomen seien genannt: Piperidinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Dioxanyl-, Tetrahydropyranlyl- und Thiomorpholinyl-.

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 7 Ringatomen seien genannt:

- 30 Azepanyl-, Oxepanyl-, 1,3-Diazepanyl-, 1,4-Diazepanyl-.

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 8 Ringatomen seien genannt: Oxocanyl-, Azocanyl-.

- 35 Unter den monocyclischen Heterocyclyl-Resten bevorzugt sind 4 bis 7-gliedrige, gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S.

Besonders bevorzugt sind Morpholinyl-, Piperidinyl- und Pyrrolidinyl-.

Spirocycloalkyl und Heterospirocycloalkyl

Unter C₅-C₁₂-Spirocycloalkyl- bzw. C₅-C₁₂-Heterospirocycloalkyl- mit einem Ersatz von ein, zwei, drei oder vier Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination, ist eine Fusion aus zwei gesättigten Ringsystemen zu verstehen, die sich ein gemeinsames Atom teilen. Beispiele sind Spiro[2.2]pentyl-, Spiro[2.3]hexyl-, Azaspiro[2.3]hexyl-, Spiro[3.3]heptyl-, Azaspiro[3.3]heptyl-, Oxaazaspiro[3.3]heptyl-, Thiaazaspiro[3.3]heptyl-, Oxaspiro[3.3]heptyl-, Oxazaspiro[3.5]nonyl-, Oxazaspiro[3.4]octyl-, Oxazaspiro[5.5]undecyl-, Diazaspiro[3.3]heptyl-, Thiazaspiro[3.3]heptyl-, Thiazaspiro[3.4]octyl-, Azaspiro[5.5]decyl-, sowie die weiteren homologen Spiro[3.4]-, Spiro[4.4]-, Spiro[5.5]-, Spiro[6.6]-, Spiro[2.4]-, Spiro[2.5]-, Spiro[2.6]-, Spiro[3.5]-, Spiro[3.6]-, Spiro[4.5]-, Spiro[4.6]- und Spiro[5.6]-Systeme inklusive der durch Heteroatome modifizierten Varianten gemäß Definition. Bevorzugt ist C₆-C₁₀-Heterospirocycloalkyl-, beispielhaft und besonders bevorzugt 2-Azaspiro[3.3]heptyl-, 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2,6-Diazaspiro[3.3]heptyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.4]octyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.5]nonyl-, 2-Oxa-7-azaspiro[3.5]nonyl-, 8-Azaspiro[4.5]decyl-, 2,8-Diazaspiro[4.5]decyl-, 3-Oxa-1,8-diazaspiro[4.5]decyl-.

Bicycloalkyl und Heterobicycloalkyl

Unter C₆-C₁₂-Bicycloalkyl- bzw. C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl- mit einem Ersatz von ein, zwei, drei oder vier Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination, ist eine Fusion aus zwei gesättigten Ringsystemen zu verstehen, die sich gemeinsam zwei direkt benachbarte Atome teilen. Beispiele sind aus Bicyclo[2.2.0]hexyl-, Bicyclo[3.3.0]octyl-, Bicyclo[4.4.0]decyl-, Bicyclo[5.4.0]undecyl-, Bicyclo[3.2.0]heptyl-, Bicyclo[4.2.0]octyl-, Bicyclo[5.2.0]nonyl-, Bicyclo[6.2.0]decyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Bicyclo[5.3.0]decyl-, Bicyclo[6.3.0]undecyl- und Bicyclo[5.4.0]undecyl-, inklusive den durch Heteroatome modifizierten Varianten wie z.B. Azabicyclo[3.3.0]octyl-, Azabicyclo[4.3.0]nonyl-, Diazabicyclo[4.3.0]nonyl-, Oxazabicyclo[4.3.0]nonyl-, Thiazabicyclo[4.3.0]nonyl- oder Azabicyclo[4.4.0]decyl- sowie aus weiteren möglichen Kombinationen gemäß Definition abgeleitete Reste. Bevorzugt ist C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl-, beispielhaft und besonders bevorzugt Perhydrocyclopenta[c]pyrrolyl-, Perhydrofuro[3,2-c]pyridinyl-, Perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-, Perhydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl-. Bevorzugte Beispiele für C₆-C₁₂-Bicycloalkyl- sind Perhydronaphthalenyl- (Decalinyl-), Perhydrobenzoannulenyl-, Perhydroazulenyl-, Perhydroindanyl-, Perhydropentalenyl-.

35

Verbrücktes Cycloalkyl und verbrücktes Heterocycloalkyl

- Unter einem verbrückten C₆-C₁₂-Ringsystem wie verbrücktes C₆-C₁₂-Cycloalkyl- oder verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- ist eine Fusion aus mindestens zwei gesättigten Ringen zu verstehen, die sich zwei Atome teilen, die nicht direkt benachbart zueinander sind. Dabei kann sowohl ein verbrückter Carbocyclus (verbrücktes Cycloalkyl-) entstehen als auch ein verbrückter Heterocyclus (verbrücktes Heterocycloalkyl-) mit einem Ersatz von ein, zwei, drei oder vier Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination. Beispiele sind
- 5 Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Azabicyclo[2.2.1]heptyl-, Oxazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Thiazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Diazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Bicyclo[2.2.2]octyl-, Azabicyclo[2.2.2]octyl-, Diazabicyclo[2.2.2]octyl-, Oxazabicyclo[2.2.2]octyl-,
- 10 Thiazabicyclo[2.2.2]octyl-, Bicyclo[3.2.1]octyl-, Azabicyclo[3.2.1]octyl-, Diazabicyclo[3.2.1]octyl-, Oxazabicyclo[3.2.1]octyl-, Thiazabicyclo[3.2.1]octyl-, Bicyclo[3.3.1]nonyl-, Azabicyclo[3.3.1]nonyl-, Diazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Oxazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Thiazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Bicyclo[4.2.1]nonyl-, Azabicyclo[4.2.1]nonyl-, Diazabicyclo[4.2.1]nonyl-, Oxazabicyclo[4.2.1]nonyl-, Thiazabicyclo[4.2.1]nonyl-,
- 15 Bicyclo[3.3.2]decyl-, Azabicyclo[3.3.2]decyl-, Diazabicyclo[3.3.2]decyl-, Oxazabicyclo[3.3.2]decyl-, Thiazabicyclo[3.3.2]decyl- oder Azabicyclo[4.2.2]decyl- sowie die weiteren möglichen Kombinationen gemäß Definition. Bevorzugt ist verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl-, beispielhaft und besonders bevorzugt
- 2-Azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl-,
- 20 8-Azabicyclo[3.2.1]octyl-, 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl-, 3,9-Diazabicyclo[4.2.1]nonyl-.

Halogen

Die Bezeichnung Halogen (oder Halo) umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Bevorzugt sind Fluor und Chlor.

25

Halogenalkyl

Halogenalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Halogensubstituenten.

- Ein Halogen-C₁-C₆-Alkylrest ist ein Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einem Halogensubstituenten. Sind mehrere Halogensubstituenten enthalten, so können diese auch
- 30 verschieden sein. Bevorzugt sind Fluor-C₁-C₆-Alkyl-, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, und Fluor-C₁-C₃-Alkyl-Reste.

Beispielhaft und ebenfalls bevorzugt seien genannt:

Trifluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Pentafluorethyl-, 4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl- oder 3,3,4,4,5,5,5-Heptafluorpentylgruppe.

- 35 Bevorzugt sind perfluorierte Alkylreste wie Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

Halogenalkoxy

Halogenalkoxy steht für einen Alkoxyrest mit mindestens einem Halogensubstituenten.

Ein Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest ist ein Alkoxyrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einem Halogensubstituenten. Sind mehrere Halogensubstituenten enthalten, so können diese auch

- 5 verschieden sein. Bevorzugt sind Fluor-C₁-C₆-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, und Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Reste.

Beispielhaft und ebenfalls bevorzugt seien genannt:

Trifluormethoxy- oder 2,2,2-Trifluorethoxyrest.

10 Hydroxyalkyl

Hydroxyalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Hydroxysubstituenten.

Ein Hydroxy-C₁-C₆-Alkylrest ist ein Alkylrest bestehend aus 1-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einem Hydroxysubstituenten.

15 Aminoalkyl

Aminoalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Aminosubstituenten.

Ein Amino-C₁-C₆-Alkylrest ist ein Alkylrest bestehend aus 1-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einem Aminosubstituenten.

20 Alkylaminoalkyl

Alkylaminoalkyl- steht für einen mit Alkylamino wie voranstehend definiert substituierten Alkylrest, beispielsweise C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkylamino-C₁-C₃-Alkyl-.

C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl- bedeutet dabei, dass die Alkylaminoalkyl-Gruppe über den Alkyl-Teil an den Rest des Moleküls gebunden ist.

- 25 Di-Alkyl-Amino-Alkyl-, beispielsweise Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl-, bedeutet, dass der voranstehend genannte Alkylamino-Teil verpflichtend zwei Alkylgruppen, die gleich oder verschieden sein können, enthält.

Beispiele für Alkylaminoalkyl sind *N,N*-Dimethylaminoethyl-, *N,N*-Dimethylaminomethyl-, *N,N*-Diethylaminoethyl-, *N,N*-Dimethylaminopropyl-, *N*-Methylaminoethyl-, *N*-Methylaminomethyl-.

30

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

- 35 Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits

um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Ebenfalls als von der vorliegenden Erfindung als erfasst anzusehen ist die Verwendung der Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen.

5

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.

10

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, Maleinsäure und Benzoesäure.

15

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen weiterhin Basen-Additionssalze beispielsweise von Alkalimetallen wie Natrium oder Kalium, von Erdalkalimetallen wie Calcium oder Magnesium, oder von Ammoniumsalzen, die abgeleitet sind von Ammoniak oder

20

organischen Aminen, die 1 bis 16 Kohlenstoff-Atome enthalten, wie zum Beispiel Methylamin, Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Procain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylenediamin, *N*-Methylpiperidin, *N*-Methylglucamin, Dimethylglucamin, Ethylglucamin, 1,6-Hexadiamin, Glucosamin, Sarcosin, Serinol,

25

Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Aminopropanediol, Sovak-Base, oder 1-Amino-2,3,4-butantriol. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen Basen-Additionssalze bilden mit quarternären Ammonium-Ionen, welche beispielsweise durch Quarternisierung entsprechender Amine mit Agentien wie niederen Alkylhalogeniden, zum Beispiel Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloriden, -bromiden und -iodiden, Dialkylsulfaten wie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfat, langkettigen Halogeniden wie Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden, oder Arylalkylhalogeniden wie Benzylbromid oder Phenethylbromid erhalten werden können. Beispiele derartige quarternärer Ammoniumionen sind Tetramethylammonium, Tetraethylammonium, Tetra(*n*-propyl)ammonium, Tetra(*n*-butyl)ammonium, sowie Benzyltrimethylammonium.

30

35

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen kristallinen und polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen, wobei die Polymorphe entweder als einzelne Polymorphe

oder als Gemisch mehrerer Polymorphe in allen Konzentrationsbereichen vorliegen können.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Prophylaxe
5 und/oder Therapie von Tumorerkrankungen, enthalten.

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
10 Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

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. Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen am Kohlenstoffatom, an
15 welches R² gebunden ist (C-4), ein Asymmetriezentrum auf. Sie können daher als reine Enantiomere, Racemate aber auch als Diastereomere oder deren Gemische vorliegen, wenn einer oder mehrere der in der Formel (I) beschriebenen Substituenten ein weiteres Asymmetrieelement enthält, beispielsweise ein chirales Kohlenstoffatom. Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb auch Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus den genannten Mischungen lassen sich die
20 reinen Enantiomere und Diastereomere in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an chiraler bzw. achiraler Phase.

In der Regel inhibieren die erfindungsgemäßen Stereoisomere unterschiedlich stark das Target und
25 sind unterschiedlich aktiv in den untersuchten Krebszelllinien. Das aktivere Stereoisomere ist bevorzugt, welches oft dasjenige ist, in dem das durch das an R² gebundene Kohlenstoffatom repräsentierte Asymmetriezentrum (S)-konfiguriert ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Stereoisomerengemische der (4S)-konfigurierten
30 erfindungsgemäßen Verbindungen mit ihren (4R)-Isomeren, insbesondere die entsprechenden Racemate, Diastereomeren- sowie Enantiomerengemische, in denen die (4S)-Form überwiegt.

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

35

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen

Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für

5 Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise

10 für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduk-

15 tion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifika-

20 tionen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden

25 (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

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

30

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

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und

35 modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner oder amorphisierter oder gelöster Form enthalten,

wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaft-resistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln),
5 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
10 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.
15 Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -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 (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

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

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

35 Die Formulierung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu pharmazeutischen Präparaten erfolgt in

an sich bekannter Weise, indem man den oder die Wirkstoffe mit den in der Galenik gebräuchlichen Hilfsstoffen in die gewünschte Applikationsform überführt.

Als Hilfsstoffe können dabei beispielsweise Trägersubstanzen, Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel, Ab- und Adsorptionsmittel, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel, Cosolventien, Emulgatoren, Lösungsvermittler, Geschmackskorrigentien, Färbemittel, Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer zum Einsatz kommen. Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

10

Die pharmazeutischen Formulierungen können

in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Pillen, Suppositorien, Kapseln, transdermale Systeme oder

in halbfester Form, zum Beispiel als Salben, Cremes, Gele, Suppositorien, Emulsionen oder

15 in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Tinkturen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

Hilfsstoffe im Sinne der Erfindung können beispielsweise Salze, Saccharide (Mono-, Di-, Tri-, Oligo-, und/oder Polysaccharide), Proteine, Aminosäuren, Peptide, Fette, Wachse, Öle, Kohlenwasserstoffe sowie deren Derivate sein, wobei die Hilfsstoffe natürlichen Ursprungs sein können oder synthetisch bzw. partial synthetisch gewonnen werden können.

20

Für die orale oder perorale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation kommen insbesondere Suspensionen, Emulsionen und vor allem

25 Lösungen in Frage.

Die vorliegende Erfindung betrifft die erfindungsgemäßen Verbindungen.

Sie können für die Prophylaxe und Therapie von menschlichen Erkrankungen eingesetzt werden, insbesondere von Tumorerkrankungen.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können insbesondere verwendet werden, um die Zellproliferation und/oder die Zellteilung zu inhibieren oder zu reduzieren und/oder Apoptose zu induzieren.

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von hyper-proliferativen Erkrankungen wie beispielsweise

- Psoriasis,

- Keloide und andere Hyperplasien, die die Haut betreffen,
- gutartige Prostathyperplasien (BPH),
- solide Tumore und
- hämatologische Tumore.

5

Als solide Tumore sind erfindungsgemäß beispielsweise Tumore behandelbar der Brust, des Respirationstraktes, des Gehirns, der Fortpflanzungsorgane, des Magen-Darmtraktes, des Urogenitaltraktes, des Auges, der Leber, der Haut, des Kopfes und des Halses, der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Knochen sowie des Bindegewebes und Metastasen dieser Tumore.

10 Als hämatologische Tumore sind beispielsweise behandelbar

- multiple Myelome,
- Lymphome oder
- Leukämien.

15 Als Brusttumore sind beispielsweise behandelbar:

- Mammakarzinome mit positivem Hormonrezeptorstatus
- Mammakarzinome mit negativem Hormonrezeptorstatus
- Her-2 positive Mammakarzinome
- Hormonrezeptor- und Her-2 negative Mammakarzinome

20 - BRCA –assoziierte Mammakarzinome

- entzündliche Mammakarzinome.

Als Tumore des Respirationstraktes sind beispielsweise behandelbar

- nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, wie zum Beispiel Plattenepithelkarzinom,

25 Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und

- kleinzellige Bronchialkarzinome.

Als Tumore des Gehirns sind beispielsweise behandelbar

- Gliome,
- 30 - Glioblastome,
- Astrozytome,
- Meningiome und
- Medulloblastome.

35 Als Tumore der männlichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar:

- Prostatakarzinome,
- Maligne Nebenhodentumore,

- Maligne Hodentumore und
- Peniskarzinome.

Als Tumore der weiblichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar:

- 5 - Endometriumkarzinome
- Zervixkarzinome
- Ovarialkarzinome
- Vaginalkarzinome
- Vulvarkarzinome

10

Als Tumore des Magen-Darm-Traktes sind beispielsweise behandelbar:

- Kolorektale Karzinome
- Analkarzinome
- Magenkarzinome
- 15 - Pankreaskarzinome
- Ösophagukarzinome
- Gallenblasenkarzinome
- Dünndarmkarzinome
- Speicheldrüsenkarzinome
- 20 - Neuroendokrine Tumore
- Gastrointestinale Stromatumore

Als Tumore des Urogenital-Traktes sind beispielsweise behandelbar:

- Harnblasenkarzinome
- 25 - Nierenzellkarzinome
- Karzinome des Nierenbeckens und der ableitenden Harnwege

Als Tumore des Auges sind beispielsweise behandelbar:

- Retinoblastome
- 30 - Intraokulare Melanome

Als Tumore der Leber sind beispielsweise behandelbar:

- Hepatozelluläre Karzinome
- Cholangiozelluläre Karzinome

35

Als Tumore der Haut sind beispielsweise behandelbar:

- Maligne Melanome
- Basaliome
- Spinaliome
- Kaposi-Sarkome
- 5 - Merkelzellkarzinome

Als Tumore des Kopfes und Halses sind beispielsweise behandelbar:

- Larynxkarzinome
- Karzinome des Pharynx und der Mundhöhle
- 10 - Karzinome der Mittellinienstrukturen (wie z.B. NMC, C.A. French, Annu. Rev. Pathol. 2012, 7:247-265)

Als Sarkome sind beispielsweise behandelbar:

- Weichteilsarkome
- 15 - Osteosarkome

Als Lymphome sind beispielsweise behandelbar:

- Non-Hodgkin-Lymphome
- Hodgkin-Lymphome
- 20 - Kutane Lymphome
- Lymphome des zentralen Nervensystems
- AIDS-assoziierte Lymphome

Als Leukämien sind beispielsweise behandelbar:

- 25 - Akute myeloische Leukämien
- Chronische myeloische Leukämien
- Akute lymphatische Leukämien
- Chronische lymphatische Leukämien
- Haarzelleukämien

30

- Vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myelischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder
- 35 BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

Besonders vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, 5 Mammakarzinomen, insbesondere Estrogenrezeptor-alpha negativen Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen Myelomen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Prophylaxe und/oder Therapie von benignen hyperproliferativen Krankheiten wie zum Beispiel Endometriose, Leiomyom und benigne 10 Prostatahyperplasie.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Fertilitätskontrolle des Mannes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Prophylaxe und/oder Therapie von 15 systemischen inflammatorischen Krankheiten, insbesondere LPS-induzierter endotoxischer Schock und/oder Bakterien-induzierte Sepsis.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Prophylaxe und Therapie von inflammatorischen oder Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel:

- 20 - Lungenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale; Bronchitis unterschiedlicher Genese; alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis; alle Formen des Lungenödems, vor allem toxisches Lungenödem; Sarkoidosen und Granulomatosen, insbesondere Morbus 25 Boeck
- Rheumatische Erkrankungen/Autoimmunerkrankungen/Gelenkerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica; reaktive Arthritis; entzündliche Weichteilerkrankungen 30 sonstiger Genese; arthritische Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen); traumatische Arthritiden; Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis, Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom
- Allergien, die mit entzündlichen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: alle Formen 35 allergischer Reaktionen, z.B. Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., anaphylaktischer Schock,

Urtikaria, Kontaktdermatitis

- Gefäßentzündungen (Vaskulitiden): Panarteritis nodosa, Arteritis temporalis, Erythema nodosum
- Dermatologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: atopische Dermatitis; Psoriasis; Pityriasis rubra pilaris; erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedliche Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.; bullöse Dermatosen; Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises; Pruritus; Seborrhoisches Ekzem; Rosacea; Pemphigus vulgaris; Erythema exsudativum multiforme; Balanitis; Vulvitis; Haarausfall wie Alopecia areata; kutane T-Zell Lymphome
- Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: nephrotisches Syndrom; alle Nephritiden
- Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: akuter Leberzellzerfall; akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, z.B. viral, toxisch, arneimittelinduziert; chronisch aggressive und/oder chronisch intermittierende Hepatitis
- Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: regionale Enteritis (Morbus Crohn); Colitis ulcerosa; Gastritis; Refluxoesophagitis; Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue
- Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: Analekzem; Fissuren; Hämorrhoiden; idiopathische Proktitis
- Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: allergische Keratitis, Uveitis, Iritis; Konjunktivitis; Blepharitis; Neuritis nervi optici; Chlorioditis; Ophthalmia sympathica
- Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: allergische Rhinitis, Heuschnupfen; Otitis externa, z.B. bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.; Otitis media
- Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem; Multiple Sklerose; akute Encephalomyelitis; Meningitis; verschiedene Formen von Krampfanfällen, z.B. BNS-Krämpfe
- Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: erworbene hämolytische Anämie; idiopathische Thrombozytopenie
- Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: akute lymphatische Leukämie; maligne Lymphome; Lymphogranulomatosen; Lymphosarkome; ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma-, Bronchial- und

Prostatakarzinom

- Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: endokrine Orbitopathie; thyreotoxische Krise; Thyreoditis de Quervain; Hashimoto Thyreoditis; Morbus Basedow
- 5 - Organ- und Gewebstransplantationen, Graft-versus-Host disease
- Schwere Schockzuständen, z.B. anaphylaktischer Schock, systemic inflammatory response syndrome (SIRS)
- Substitutionstherapie bei: angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom; erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus
- 10 Addison, autoimmune Adrenalitis, postinfektiös, Tumoren, Metastasen, etc; angeborene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitaler Hypopituitarismus; erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren, etc
- Emesis, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen, z.B. in Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten bei Zytostatika-bedingten Erbrechen
- 15 - Schmerzen bei entzündlicher Genese, z.B. Lumbago

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch für die Behandlung von viralen Erkrankungen, wie zum Beispiel Infektionen die verursacht sind durch Papilloma-Viren, Herpes-Viren, Epstein-Barr-Viren, Hepatitis B- oder C-Viren, und humane Immunschwäche-Viren.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch für die Behandlung von Atherosklerose, Dyslipidemie, Hypercholesterolemie, Hypertriglyceridämie, periphere Gefäßerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Angina, pectoris, Ischemie, Schlaganfall, Myokardinfarkt, angioplastische Restenose, Bluthochdruck, Thrombose, Adipositas, Endotoxemie.

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch für die Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten wie zum Beispiel multiple Sklerose, Alzheimer's Krankheit und Parkinson's Krankheit.

Diese Erkrankungen sind gut charakterisiert im Menschen, existieren aber auch bei anderen Säugetieren.

30

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

- 35 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myelischen Leukämien,

Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-
5 Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen,
10 Mammakarzinomen, insbesondere Estrogenrezeptor-alpha negativen Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen Myelomen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels.
15

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen.

20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten
25 Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen
30 Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere Estrogenrezeptor-alpha negativen Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen Myelomen.

35 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myelischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.
- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere Estrogenrezeptor-alpha negativen Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen Myelomen.
- 15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind pharmazeutische Formulierungen in Form von Tabletten enthaltend eine der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myelischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.
- 20
- 25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind pharmazeutische Formulierungen in Form von Tabletten enthaltend eine der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere Estrogenrezeptor-alpha negativen Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen Myelomen.
- 30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die mit proliferativen Prozessen einhergehen.
- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von benignen Hyperplasien, inflammatorischen Erkrankungen, autoimmun
- 35

Erkrankungen, Sepsis, viralen Infektionen, Gefäßerkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit einer oder
5 mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, solange diese Kombination nicht zu unerwünschten und inakzeptablen Nebenwirkungen führt. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie der zuvor genannten Erkrankungen.

10

Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten anti-hyperproliferativen, zytostatischen oder zytotoxischen Substanzen zur Behandlung von Krebserkrankungen kombiniert werden. Die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen für die Krebstherapie gebräuchlichen Substanzen oder auch mit der Strahlentherapie ist besonders angezeigt.

15

Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft genannt, ohne dass diese Aufzählung abschliessend wäre:

Abiraterone acetate, Abraxane, Acolbifen, Actimmun, Actinomycin D (Dactinomycin), Afatinib, Affinitak, Afinitor, Aldesleukin, Alendronsäure, Alfaferon, Alitretinoin, Allopurinol, Aloprim, Aloxi,
20 Alpharadin, Altretamin, Aminoglutethimid, Aminopterin, Amifostin, Amrubicin, Amsacrin, Anastrozol, Anzmet, Apatinib, Aranesp, Arglabin, Arsen-trioxid, Aromasin, Arzoxifen, Asoprisnil, L-Asparaginase, Atamestan, Atrasentan, Avastin, Axitinib, 5-Azacytidin, Azathioprin, BCG oder tice-BCG, Bendamustin, Bestatin, Beta-methason-Acetat, Betamethason-Natriumphosphat, Bexaroten, Bicalutamid, Bleomycin-Sulfat, Broxuridin, Bortezomib, Bosutinib, Busulfan,
25 Cabazitaxel, Calcitonin, Campath, Camptothecin, Capecitabin, Carboplatin, Carfilzomib, Carmustin, Casodex, CCI-779, CDC-501, Cediranib, Cefeson, Celebrex, Celmoleukin, Cerubidin, Cediranib, Chlorambucil, Cisplatin, Cladribin, Clodronsäure, Clofarabin, Colaspase, Corixa, Crisnatol, Crizotinib, Cyclophosphamid, Cyproterone-Acetat, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Dasatinib, Daunorubicin, DaunoXome, Decadron, Decadron-Phosphat, Decitabin,
30 Degarelix, Delestrogen, Denileukin Diftitox, Depomedrol, Deslorelin, Dexrazoxan, Diethylstilbestrol, Diflucan, 2',2'-Difluordeoxycytidin, DN-101, Docetaxel, Doxifluridin, Doxorubicin (Adriamycin), Dronabinol, dSLIM, Dutasterid, DW-166HC, Edotecarin, Eflornithin, Eligard, Elitek, Ellence, Emend, Enzalutamide, Epirubicin, Epoetin-alfa, Epogen, Epothilon und seine Derivate, Eptaplatin, Ergamisol, Erlotinib, Erythro-Hydroxynonyladenin, Estrace, Estradiol,
35 Estramustin-Natriumphosphat, Ethinylestradiol, Ethyol, Etidronsäure, Etopophos, Etoposid, Everolimus, Exatecan, Exemestan, Fadrozol, Farston, Fenretinid, Filgrastim, Finasterid, Fligrastim,

- Floxuridin, Fluconazol, Fludarabin, 5-Fluordeoxyuridin-Monophosphat, 5-Fluoruracil (5-FU), Fluoxymesteron, Flutamid, Folotin, Formestan, Fosteabin, Fotemustin, Fulvestrant, Gammagard, Gefitinib, Gemcitabin, Gemtuzumab, Gleevec, Gliadel, Goserelin, Gossypol, Granisetron-Hydrochlorid, Hexamethylmelamin, Histamin-Dihydrochlorid, Histrelin, Holmium-166-DOTPM,
- 5 Hycamtin, Hydrocorton, erythro-Hydroxynonyladenin, Hydroxyharnstoff, Hydroxyprogesteronecaproat, Ibandronsäure, Ibritumomab Tiuxetan, Idarubicin, Ifosfamid, Imatinib, Iniparib, Interferon-alpha, Interferon-alpha-2, Interferon-alpha-2 α , Interferon-alpha-2 β , Interferon-alpha-n1, Interferon-alpha-n3, Interferon-beta, Interferon-gamma-1 α , Interleukin-2, Intron A, Iressa, Irinotecan, Ixabepilon, Keyhole limpet Hemocyanin, Kytril, Lanreotid, Lapatinib,
- 10 Lasofoxifen, Lentinan-Sulfat, Lestaurtinib, Letrozol, Leucovorin, Leuprolid, Leuprolid-Acetat, Levamisol, Levofolinsäure-Calciumsalz, Levothroid, Levoxyl, Libra, liposomales MTP-PE, Lomustin, Lonafarnib, Lonidamin, Marinol, Mechlorethamin, Mecobalamin, Medroxyprogesteron-Acetat, Megestrol-Acetat, Melphalan, Menest, 6-Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Metvix, Miltefosin, Minocyclin, Minodronat, Miproxifen, Mitomycin C, Mitotan, Mitoxantron, Modrenal,
- 15 MS-209, MX-6, Myocet, Nafarelin, Nedaplatin, Nelarabine, Nemorubicin, Neovastat, Neratinib, Neulasta, Neumega, Neupogen, Nilotimib, Nilutamid, Nimustin, Nolatrexed, Nolvadex, NSC-631570, Obatoclast, Oblimersen, OCT-43, Octreotid, Olaparib, Ondansetron-Hydrochlorid, Onko-TCS, Orapred, Osidem, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pamidronat-Dinatrium, Pazopanib, Pediapred, Pegaspargase, Pegasys, Pemetrexed, Pentostatin, N-Phosphono-acetyl-L-Aspartat, Picibanil,
- 20 Pilocarpin-Hydrochlorid, Pirarubicin, Plerixafor, Plicamycin, PN-401, Porfimer-Natrium, Prednimustin, Prednisolon, Prednison, Premarin, Procarbazin, Procrit, QS-21, Quazepam, R-1589, Raloxifene, Raltitrexed, Ranpirnas, RDEA119, Rebif, Regorafenib, 13-cis-Retinsäure, Rhenium-186-Etidronat, Rituximab, Roferon-A, Romidepsin, Romurtid, Ruxolitinib, Salagen, Salinomycin, Sandostatin, Sargramostim, Satraplatin, Semaxatinib, Semustin, Seocalcitol, Sipuleucel-T,
- 25 Sizofiran, Sobuzoxan, Solu-Medrol, Sorafenib, Streptozocin, Strontium-89-chlorid, Sunitinib, Synthroid, T-138067, Tamoxifen, Tamsulosin, Tarceva, Tasonermin, Tastolacton, Taxoprexin, Taxoter, Teceleukin, Temozolomid, Temsirolimus, Teniposid, Testosteron-Propionat, Testred, Thalidomid, Thymosin-alpha-1, Thioguanin, Thiotepa, Thyrotropin, Tiazorufin, Tiludronsäure, Tipifarnib, Tirapazamin, TLK-286, Toceranib, Topotecan, Toremifen, Tositumomab, Tastuzumab,
- 30 Teosulfan, TransMID-107R, Tretinoin, Trexall, Trimethylmelamin, Trimetrexat, Triptorelin-Acetat, Triptorelin-Pamoat, Trofosfamid, UFT, Uridin, Valrubicin, Valspodar, Vandetanib, Vapreotid, Vatalanib, Vemurafenib, Verte-porfin, Vesnarinon, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflumin, Vinorelbin, Virulizin, Vismodegib, Xeloda, Z-100, Zinecard, Zinostatin-Stimalamer, Zofran, Zoledronsäure
- 35 Auch die Kombination der erfindungsgemässen Verbindung mit einem P-TEFb- oder CDK9-Inhibitor ist besonders angezeigt.

In viel versprechender Weise lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch mit biologischen Therapeutika wie Antikörpern (z.B. Aflibercept, Alemtuzumab, Bevacizumab, Brentuximumab, Catumaxomab, Cetuximab, Denosumab, Edrecolomab, Gemtuzumab, Ibritumomab, Ipilimumab, Ofatumumab, Panitumumab, Pertuzumab, Rituximab, Tositumumab, Trastuzumab) und rekombi-

5 nanten Proteinen kombinieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen, gegen die Angiogenese gerichteten Therapien positive Effekte erzielen, wie zum Beispiel mit Bevacizumab, Axitinib, Regorafenib, Cediranib, Sorafenib, Sunitinib oder Thalidomid. Kombinationen mit

10 Antihormonen und steroidal metabolischen Enzyminhibitoren sind wegen ihres günstigen Nebenwirkungsprofils besonders geeignet.

Generell können mit der Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen, zytostatisch oder zytotoxisch wirksamen Agentien folgende Ziele verfolgt werden:

- 15
- eine verbesserte Wirksamkeit bei der Verlangsamung des Wachstums eines Tumors, bei der Reduktion seiner Größe oder sogar bei seiner völligen Eliminierung im Vergleich zu einer Behandlung mit einem einzelnen Wirkstoff;
 - die Möglichkeit, die verwendeten Chemotherapeutika in geringerer Dosierung als bei der Monotherapie einzusetzen;
- 20
- die Möglichkeit einer verträglicheren Therapie mit weniger Nebeneffekten im Vergleich zur Einzelgabe;
 - die Möglichkeit zur Behandlung eines breiteren Spektrums von Tumorerkrankungen;
 - das Erreichen einer höheren Ansprechrate auf die Therapie;
 - eine längere Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zur heutigen Standardtherapie.

25

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Verbindung mit einer Strahlentherapie und/oder einer chirurgischen Intervention eingesetzt werden.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

Syntheserouten zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5

Die folgenden Schemata und allgemeinen Arbeitsvorschriften veranschaulichen den allgemeinen synthetischen Zugang zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), ohne dass die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen als auf diese beschränkt angesehen sein soll.

4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepine der allgemeinen Formel (I) lassen sich analog zu in der Literatur beschriebenen Verfahren herstellen. In Abhängigkeit von den vorhandenen Substituenten können gegebenenfalls Schutzgruppenstrategien erforderlich sein, die jedoch dem Fachmann allgemein bekannt sind.

In Schema 1 ist die Synthese von 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinen unter Verwendung einer 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyran-Zwischenstufe (III) beschrieben, wobei A, n und die Reste R^{1a}, R^{1b}, R², R⁴ und R⁵ die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen aufweisen. Entsprechende Herangehensweisen sind beispielsweise bei F. Gatta et al. *Il Farmaco* – Ed. Sc. 1985, 40, 942 bzw. in WO2008124075 oder WO200198280 beschrieben.

Die verwendeten Aldehyde (IIa) sind kommerziell erhältlich bzw. ihre Herstellung ist dem Fachmann bekannt. R^{1a} und R^{1b} können auch auf einer späteren Stufe der Synthese eingeführt werden, beispielsweise wie in Schema 5 beschrieben.

Die verwendeten 1-Aryl-2-propanole (II) sind entweder kommerziell erhältlich oder werden in dem Fachmann allgemein bekannter Weise durch Reduktion der entsprechenden Ketone (Ia), z.B. durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF, hergestellt.

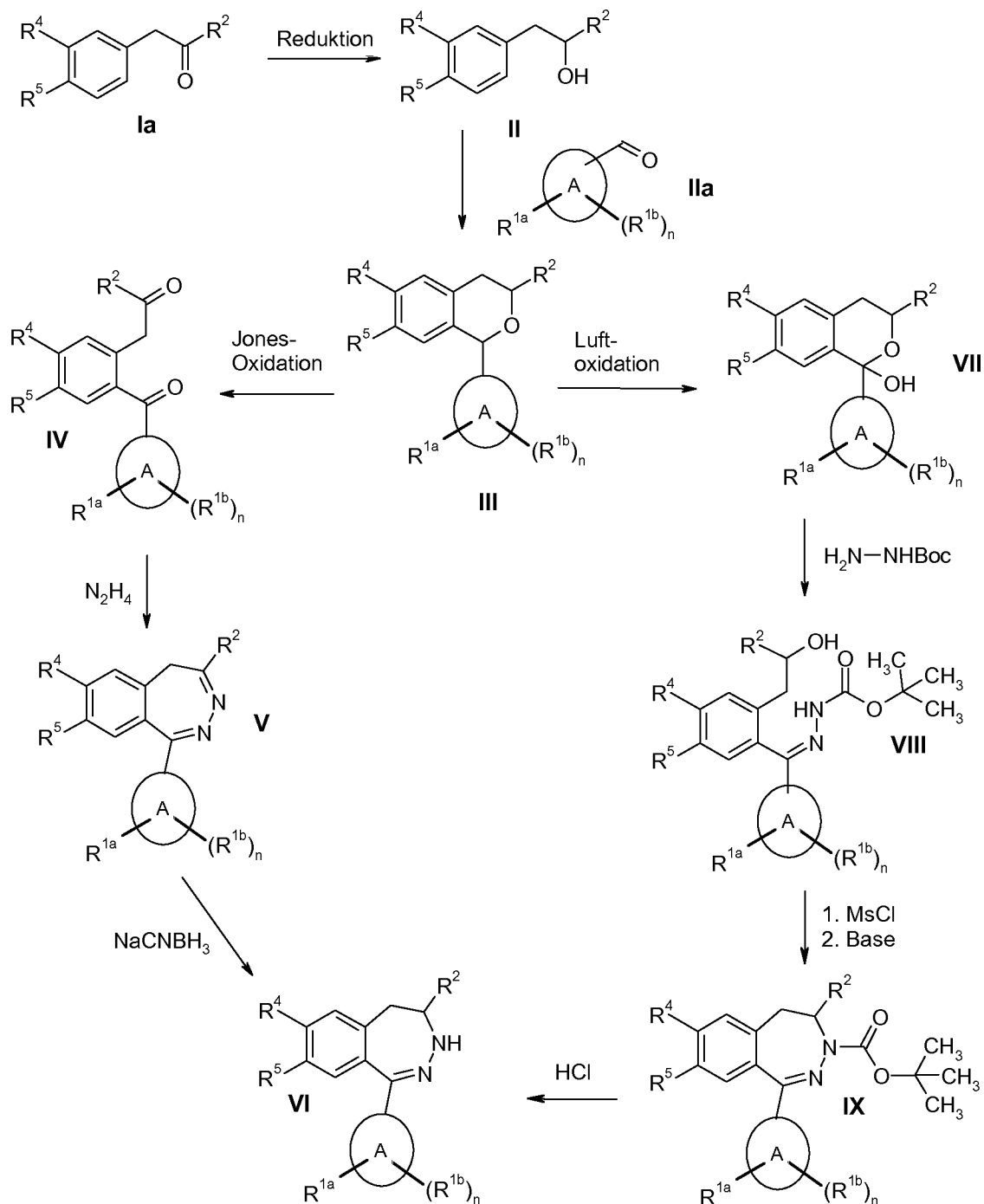
Dieser Syntheseweg wird bevorzugt bei elektronenreich substituierten Arylpropanolen (II) (z.B. mit Alkoxy) beschritten.

3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyrane (III) werden durch Kondensation der 1-Aryl-2-propanole (II) mit aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyden (IIa) unter sauren Bedingungen erhalten. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt bei erhöhter Temperatur (ca. 100°C) in salzsaurem Dioxan in Anwesenheit von wasserfreiem Zinkchlorid. Die weitere Umsetzung der 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyrane (III) kann auf verschiedenen Wegen erfolgen:

Oxidative Ringöffnung der 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyrane (III) mittels Chrom(VI)oxid/Schwefelsäure liefert das Diketon (IV), welches mit Hydrazin zum 4-Methyl-1-aryl-5*H*-2,3-benzodiazepin oder 4-Methyl-1-heteroaryl-5*H*-2,3-benzodiazepin (V) zyklisiert werden kann (vgl. US5288863). Reduktion mit z.B. Natriumcyanborhydrid (*Synthetic Communications*, 2002, 32, 527) liefert dann das gewünschte 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinderivat (VI).

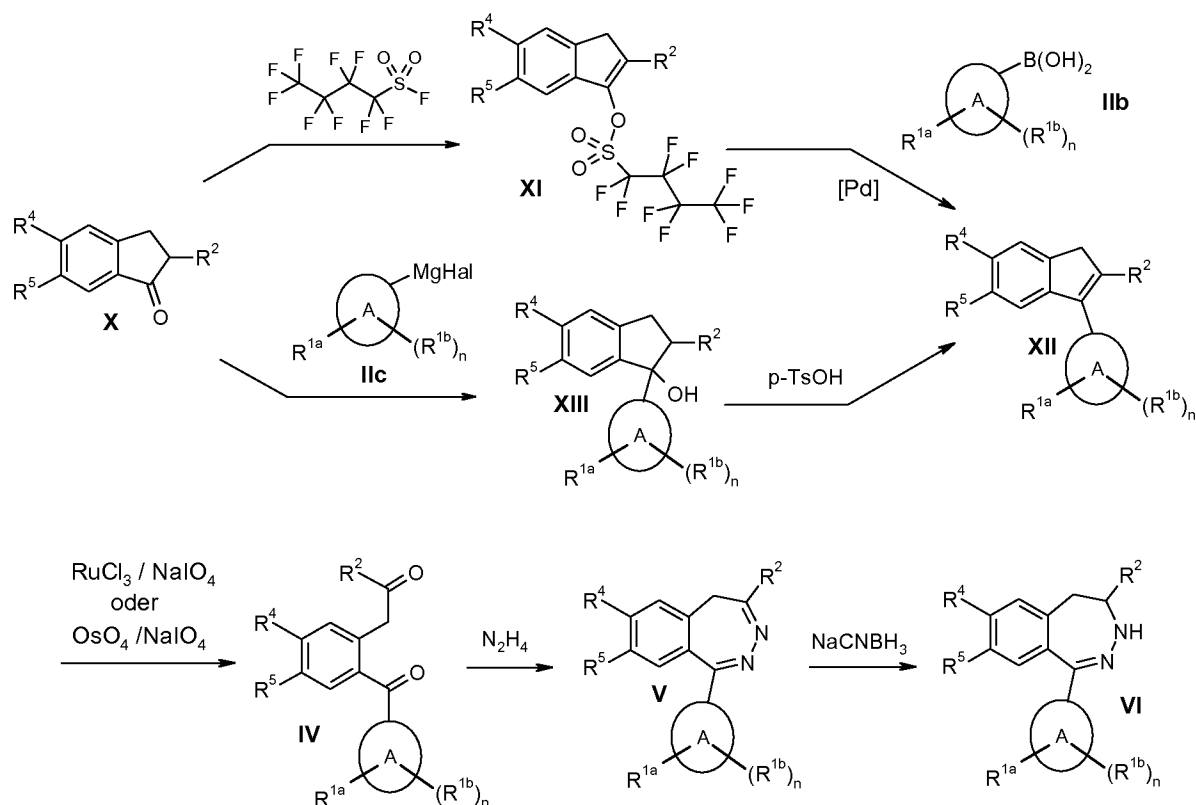
Oxidation der 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyrane (III) mit Luftsauerstoff liefert das 1-Aryl-3,4-dihydro-1*H*-2-benzopyran-1-ol oder 1-Heteroaryl-3,4-dihydro-1*H*-2-benzopyran-1-ol (VII), das unter Wasserabspaltung mit H₂NNHBoc zum entsprechenden Hydrazonderivat (VIII) umgesetzt werden kann. Dieses kann beispielsweise durch Mesylierung und nachfolgende Behandlung mit Base zum Boc-geschützten 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinderivat (IX) zyklisiert werden, das wiederum durch saure Entschützung in allgemein bekannter Weise in das entsprechende 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinderivat (VI) überführt werden kann.

Schema 1: 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepine via 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyrane



In Schema 2 ist die Synthese von 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinen aus Indanonen (X) beschrieben.

5 Schema 2: 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepine aus Indanonen



10 A, n, sowie die Reste R^{1a}, R^{1b}, R², R⁴ und R⁵ in Schema 2 weisen die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf.

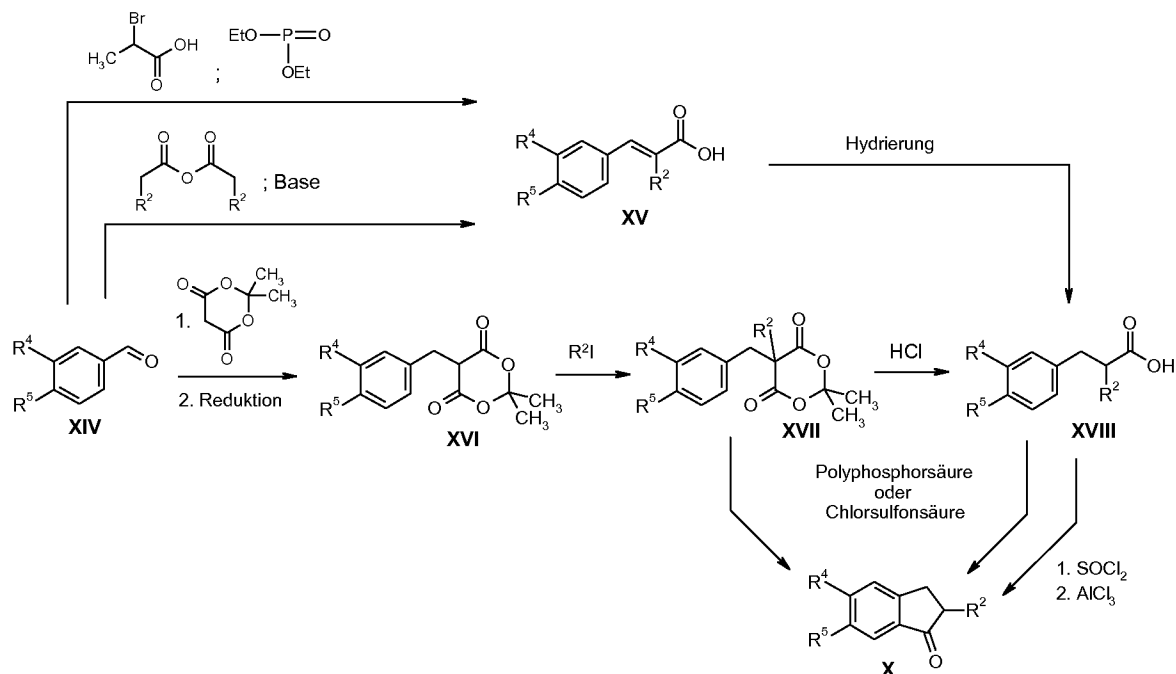
Das Indanon (X) kann in das entsprechende 3-Aryl-1*H*-inden oder 3-Heteroaryl-1*H*-inden (XII) überführt werden. Dazu können folgende Verfahren Verwendung finden:

- Das Indanonderivat (X) kann z.B. in allgemein bekannter Weise in das entsprechende Enol-Nonaflat (XI) überführt, und anschließend durch eine palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplung mit den entsprechenden Boronsäurederivaten (IIb) zum Inden (XII) umgesetzt werden.
- Das Indanonderivat (X) kann durch Addition von magnesiumorganischen Reagenzien (IIc) in allgemein bekannter Weise in die entsprechenden Indanole (XIII) überführt werden, welche leicht durch säurekatalysierte Eliminierung die entsprechenden Indene (XII) bilden.

Die 3-Aryl-1*H*-indene bzw. 3-Heteroaryl-1*H*-indene (XII) lassen sich durch oxidative Methoden, z.B. mit Ruthenium(III)chlorid/Natriumperiodat (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21, 2554) in die entsprechenden Diketone (IV) überführen. Diese können analog Schema 1 zu den entsprechenden 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinderivaten (VI) umgesetzt werden.

Die für die Herstellung der Ausführungsbeispiele verwendeten Indanone (X) sind entweder kommerziell erhältlich oder können z.B. wie in Schema 3 gezeigt hergestellt werden, wobei die Reste R^2 , R^4 und R^5 die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Schema 3: Synthese von Indanonen

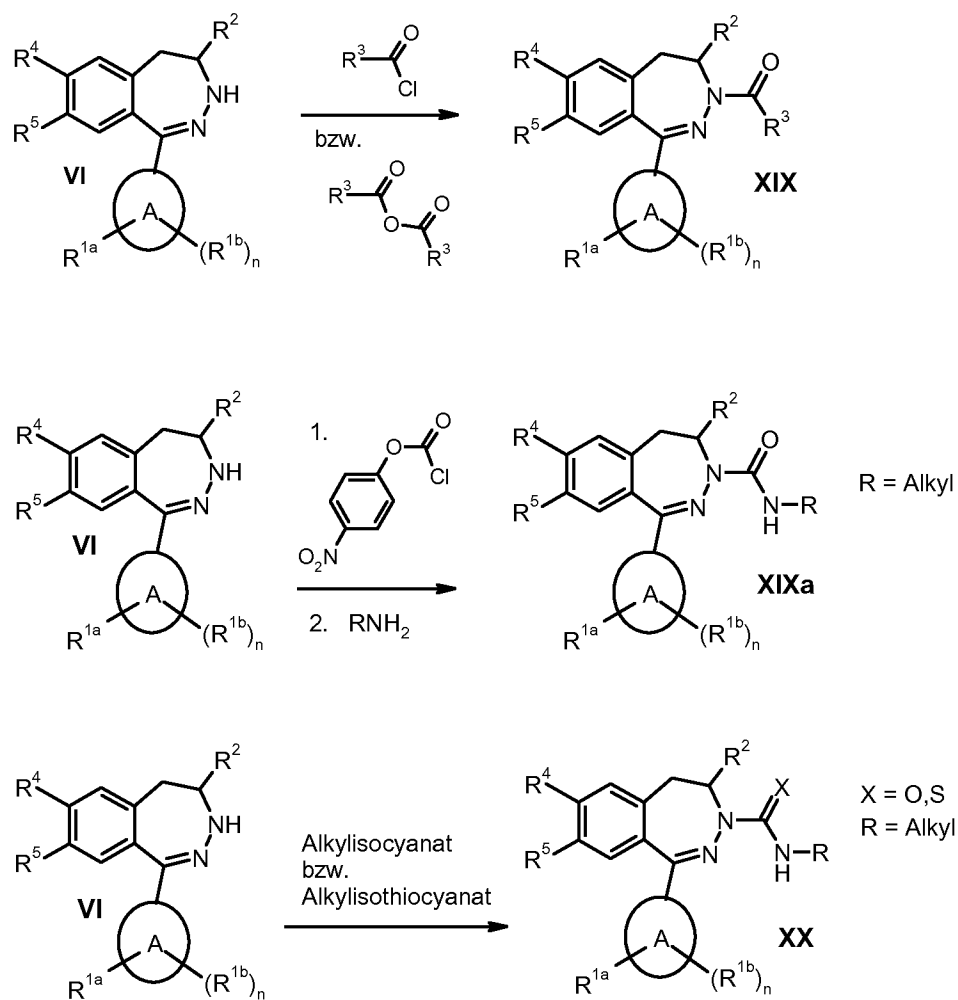


5

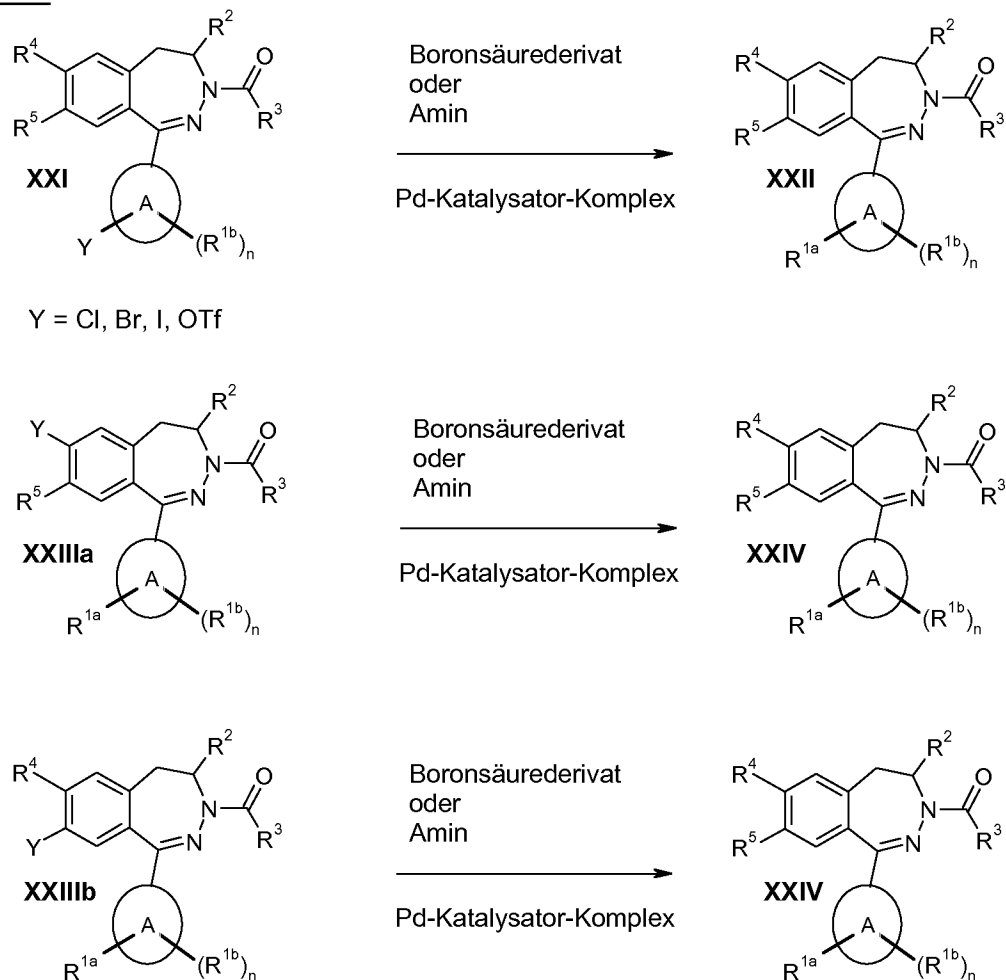
Aus den entsprechenden aromatischen Aldehyden (XIV) können durch literaturbekannte Verfahren (vgl. Angewandte Chemie, International Edition, **2012**, 51, 1265) die 2-Methyl-3-arylpropansäuren (XVIII) hergestellt werden. Diese können z.B. mit Chlorsulfonsäure oder Polyphosphorsäure zu den entsprechenden Indanonen (X) zyklisiert werden (vgl. Synthesis **2009**, 627 und Org. Process Res. Dev. **2011**, 15, 570-580, J. Org. Chem. **2005**, 70, 1316 und Bioorg. Med. Chem. Lett. **2011**, 21, 2554-2558).

Schema 4 veranschaulicht die Herstellung der erfindungsgemäßen Beispiolverbindungen, ausgehend von 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepinen (VI) mittels allgemein bekannter Umsetzungen z.B. mit Säurechloriden, Anhydriden, Chloroformiaten oder Isocyanaten bzw, Isothiocyanaten, wobei A, n und die Reste R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen aufweisen. Die entsprechenden Alkylharnstoffe (XIX) können auch durch Umsetzung einer reaktiven Zwischenstufe, wie z.B. dem 4-Nitrophenylcarbammat, mit Alkylaminen erhalten werden.

15

Schema 4: Synthese von 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carbonyl-Verbindungen

- 5 R^{1a} , R^4 und R^5 können auch auf einer späteren Stufe der Synthese eingeführt werden, beispielsweise wie in Schema 5 beschrieben.

Schema 5:

Die Reste R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵ und n in Schema 5 weisen die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf.

- 5 Schema 5 verdeutlicht die Herstellung von Ausführungsbeispielen, die sich durch dem Fachmann allgemein bekannte Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen, ausgehend z.B. von Brom-substituierten Aryl- oder Heteroaryl-derivaten (**XXI**, **XXIIIa** und **XXIIIb**) durch Umsetzung mit den entsprechenden Boronsäurederivaten (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; Angewandte Chemie, International Edition (2002), 41(22), 4176-4211) oder Aminen herstellen lassen. Die Intermediate
- 10 **XXI**, **XXIIIa** und **XXIIIb** können analog der gezeigten Syntheserouten hergestellt werden.

Boronsäurederivate und Amine sind kommerziell verfügbar oder in allgemein bekannter Weise herstellbar. Die Herstellung der erfindungsgemäßen Beispiolverbindungen durch Umsetzung mit Aminen erfolgt z.B. unter Buchwald-Hartwig Bedingungen (Journal of Organometallic Chemistry **1999**, 576(1-2), 125-146, Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 6338 – 6361, Chem. Eur. J. **2010**, 16, 1983–

15 1991).

Abkürzungen:

abs.	absolut
ACN	Acetonitril
AS	Ameisensäure
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CO ₂	Kohlendioxid
d	Tag
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
h	Stunde
HOBt	1-Hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
SFC	supercritical fluid chromatography (überkritische Flüssigkeitschromatographie)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

LC-MS Methoden:

Methode 1: Instrument: Waters Acquity LCT; Säule: Phenomenex Kinetex C18, 50 mm x 2.1 mm, 2,6µ; Eluent A: Wasser/0,05% AS, Eluent B: ACN/0,05% AS; Gradient: 0,0 min 98% A → 0,2 min: 98% A → 1,7 min: 10% A → 1,9 min: 10% A → 2 min: 98% A → 2,5 min: 98% A; Fluss: 1,3 ml/min; Säulentemperatur: 60°C; UV-Detektion: 200-400 nm.

Methode 2: Instrument: Waters Acquity Platform ZQ4000; Säule: Waters BEHC 18, 50 mm x 2,1 mm, 1,7µ; Eluent A: Wasser/0,05% AS, Eluent B: ACN/0,05% AS; Gradient: 0,0 min 98% A → 0,2 min: 98% A → 1,7 min: 10% A → 1,9 min: 10% A → 2 min: 98% A → 2,5 min: 98% A; Fluss: 1,3 ml/min; Säulentemperatur: 60°C; UV-Detektion: 200-400 nm.

Methode 3: UPLC-SQD-HCOOH; Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; Eluent A: Wasser + 0,1% Vol. Ameisensäure (99%), 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.

15

Analytische HPLC Methoden:

Methode A: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996; Säule: Chiralpak ID-3 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Hexan/IPA 50:50 (v/v) +0,1% DEA; Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

20 Methode B: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IA 5µm 100x4.6 mm; Eluent: CO₂ / Methanol 8:2; Fluss: 4.0 ml/min; Druck (outlet): 100 bar; Säulentemperatur: 37,5°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode C: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IA 5µm 100x4.6 mm; Eluent: CO₂ / Methanol 7:3; Fluss: 4.0 ml/min; Druck (outlet): 100 bar; 25 Säulentemperatur: 37,5°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode D: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak ID 5µm 100x4.6 mm; Eluent: CO₂ / Ethanol 6:4; Fluss: 4.0 ml/min; Druck (outlet): 100 bar; Säulentemperatur: 37,5°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode E: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC-3µm 100x4.6 mm; Eluent: Ethanol/Methanol/Diethylamin 50:50:0.1 (v/v/v); Fluss: 1,0 ml/min; 30 Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode F: System: Agilent SFC 1200; Säule: Chiralpak AZ-H 5 μ 250x4.6 mm; Eluent: CO₂ / Isopropanol 70:30 (v/v); Fluss: 3 ml/min; Detektion: DAD 210 nm

Methode G: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IA-3 μ m 100x4.6 mm; Eluent: Hexan/2-Propanol/Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 1,0 ml/min;

5 Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode H: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak ID-3 μ m 100x4.6 mm; Eluent: Hexan/2-Propanol/Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 1.0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

Methode J: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak ID 3 μ m 100x4.6 mm; Eluent: CO₂ / Ethanol 65:35 + 0.2% Vol. Diethylamin; Fluss: 4.0 ml/min; Druck (outlet): 100 bar; Säulentemperatur: 37.5°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode K: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IC 3 μ m 100x4.6 mm; Eluent: CO₂ / 2-Propanol 60:30 + 0.2% Vol. Diethylamin; Fluss: 4.0 ml/min; Druck (outlet): 100 bar; Säulentemperatur: 37.5°C; Detektion: DAD 254 nm.

15

Präparative HPLC Methoden:

Methode I: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC G1364B; Säule: Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm; Eluent: Hexan/IPA 50:50 (v/v) +0,1% DEA; Fluss: 30 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

20 Methode II: System: Sepiatec: Prep SFC 100; Säule: Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm; Eluent: CO₂ / Methanol 8:2; Fluss: 80 ml/min; Druck (outlet): 150 bar; Temperatur: 40°C; Detektion: UV 254 nm.

Methode III: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol 70:30 (v/v) +0,1% DEA; Fluss: 40 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 280 nm.

25 Methode IV: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm; Eluent: Ethanol / Methanol/ Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 30 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 280 nm.

Methode V: System: Sepiatec: Prep SFC 100, Prep FC; Säule: Chiralpak ID 5 μ m 250x30 mm; Eluent: CO₂ / Ethanol 6/4; Fluss: 80 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: UV 254 nm.

Methode VI: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IA 5µm 250x30 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol/ Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 20 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

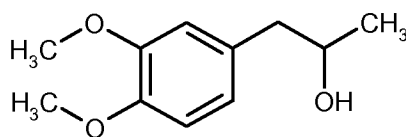
- 5 Methode VII: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak ID 5µm 250x30 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol / Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 50 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 280 nm.

- Methode VIII: System: Sepiatec: Prep SFC 100; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x20 mm; Eluent: CO₂ / 2-Propanol / Diethylamin 60:40:0.4 (v/v/v); Fluss: 80 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: UV
10 254 nm.

Herstellung der Zwischenverbindungen

Beispiel 1A

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol



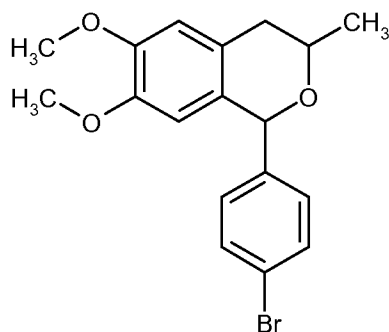
15

147 mg (3.86 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden bei 0°C in 30 ml THF vorgelegt und 1.00 g (5.15 mmol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)propan-2-on, gelöst in 10 ml THF, zugetropft. Man ließ 2 h bei 0°C nachrühren und gab dann vorsichtig nacheinander 0.1 ml Wasser, 0.1 ml 2M Natronlauge und weitere 0.3 ml Wasser zu. Nach weiteren 30 min Rühren bei RT filtrierte man über

- 20 Kieselgel/Natriumsulfat ab, wusch mit Ethylacetat nach und engte das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Man erhielt 950 mg Produkt (82% d. Th.), das direkt weiter umgesetzt wurde.

LCMS (Methode 2): R_t = 0.82 min; m/z = 197 (M+H)⁺; 179 (M-H₂O+H)⁺

- ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.98 (d, 3H), 2.43 (dd, 1H), 2.59 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.69
25 (s, 3H), 3.70 – 3.79 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.79 (d, 1H).

Beispiel 2A1-(4-Bromphenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3-methyl-1*H*-2-benzopyran

- 5 960 mg (4.89 mmol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol (Beispiel 1A) und 950 mg (5.14 mmol) 4-Brombenzaldehyd (CAS [1122-91-4]) wurden bei RT in 4 ml Dioxan vorgelegt und 7.70 ml Zinkchloridlösung (0.7 M in THF, CAS [7646-85-7]) und 2.45 ml Salzsäure (4 M in Dioxan, CAS [7647-01-0]) zugegeben. Dann wurde die Mischung 3 h unter Rückfluss erhitzt und weitere 14 h bei
- 10 vereinigt organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 3.0 g Rohprodukt als hellbraunes Öl, das ohne Reinigung direkt weiter umgesetzt wurde.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.44$ min; $m/z = 363; 365$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

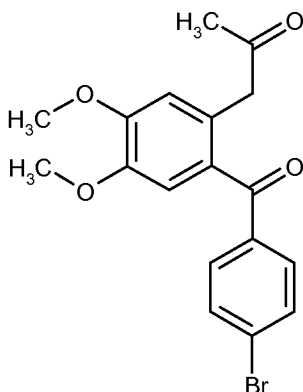
15

Analog Beispiel 2A wurden folgende Verbindungen aus Beispiel 1A und 3-Brombenzaldehyd bzw. 3-Brom-4-fluorbenzaldehyd hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
3A		1-(3-Bromphenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3-methyl-1 <i>H</i> -2-benzopyran	LCMS (Methode 3): $R_t = 1.40$ min; $m/z = 363; 365$ ($M+H$, Br-Isotopenmuster) ⁺
4A		1-(3-Brom-4-fluorphenyl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -2-benzopyran	LCMS (Methode 3): $R_t = 1.44$ min; $m/z = 381; 383$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$) ⁺

Beispiel 5A

1-[2-(4-Brombenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]propan-2-on



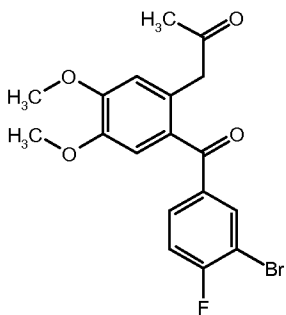
- 5 3.00 g (8.26 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3-methyl-1*H*-2-benzopyran (Beispiel **2A**) wurden zusammen mit 3 g Kieselgel bei 0°C in 30 ml Aceton vorgelegt. Dann wurde eine Lösung von 3.01 g (30.1 mmol) Chrom(VI)oxid (CAS [1333-82-0]) in 10 ml konz. Schwefelsäure und 20 ml Wasser langsam zugetropft und 1 h bei RT nachgerührt. Die dann rotbraune Mischung wurde auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen
- 10 Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand (3 g) wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 1.03 g (33% d. Th., 2 Stufen) des Produkts als gelben Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.26$ min; $m/z = 377; 379$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

15

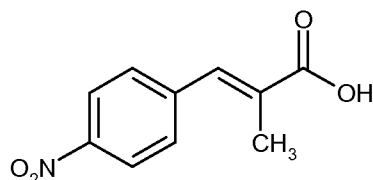
Analog Beispiel **5A** wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyranen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
6A		1-[2-(3-Brombenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]propan-2-on	LCMS (Methode 3): $R_t = 1.21$ min; $m/z = 377; 379$ ($M+H$, Br-Isotopenmuster) ⁺

7A		1-[2-(3-Brom-4-fluorbenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]propan-2-on	LCMS (Methode 3): $R_t = 1.25$ min; $m/z = 395; 397$ (Br-Isotopenmuster, $M+H)^+$
----	---	--	--

Beispiel 8A

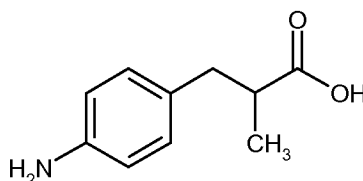
2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)acrylsäure



- 5 100 g (662 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 114 g (1.19 mol) Natriumpropionat (CAS [137-40-6]) und 86.1 g (662 mmol) Propionsäureanhydrid (CAS [123-62-6]) wurden zusammen 3 h bei 150°C gerührt. Die Mischung wurde warm mit Wasser verdünnt, abgekühlt und der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet (Vakuumtrockenschrank, 40°C). Man erhielt 140 g Rohprodukt als blaßgelben Feststoff, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.
- 10 LCMS (Methode 2): $R_t = 0.99$ min; m/z $[ES^-] = 206$ (M-H)⁻
¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.01$ (s, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 12.8 (s, br, 1H).

Beispiel 9A

- 15 (±)-3-(4-Aminophenyl)-2-methylpropansäure

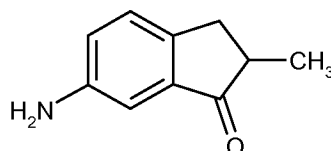


- 41.0 g (198 mmol) 2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)acrylsäure (Beispiel 8A) wurden in 380 ml Ethylacetat gelöst, mit 4.21 g Palladium (10% auf Aktivkohle) versetzt und 3.5 h bei Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Man erhielt 32.0 g (90%) der gewünschten Verbindung als gelbes
- 20 kristallisierendes Öl.
 LCMS (Methode 2): $R_t = 0.48$ min; $m/z = 180$ (M+H)⁺
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (d, 3H), 2.36 (dd, 1H), 2.42 - 2.45 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H),

6.43 (d, 2H), 6.78 (d, 2H).

Beispiel 10A

(±)-6-Amino-2-methylindan-1-on

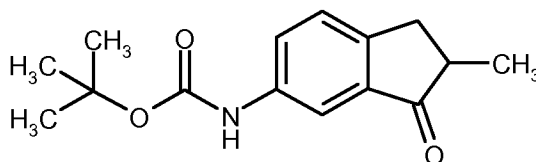


5

38 g (11.1 mmol) (±)-3-(4-Aminophenyl)-2-methylpropansäure (erhalten wie in Beispiel **9A** beschrieben) wurden mit 310 g Polyphosphorsäure versetzt und die Mischung 7 h bei 150°C mit einem Drucklufrührers gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung vorsichtig portionsweise mit Wasser verdünnt und anschließend unter Eiskühlung mit 32%iger Natronlauge alkalisiert (pH = 10). Die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt (26 g) direkt weiter umgesetzt.

LCMS (Methode 2): $R_t = 0.69$ min; $m/z = 162; 203$ ($M+H$; $M+ACN+H$)⁺
¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.11$ (d, 3H), 2.53 - 2.60 (m, 1H), 2.68 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 5.25 (s, br, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H).

15

Beispiel 11A(±)-*tert*-Butyl-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)carbammat

20

15.0 g (93.0 mmol) (±)-6-Amino-2-methylindan-1-on (Beispiel **10A**) wurden in 450 ml Dichlormethan gelöst, 10 min im Eisbad gerührt, dann 21.3 g (97.7 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben und weitere 16 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 0-30%). Man erhielt 13.3 g (50% d. Th.) als gelben Schaum.

25

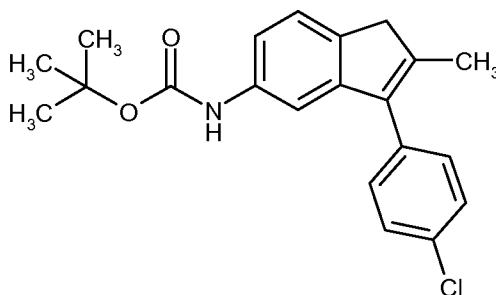
LCMS (Methode 2): $R_t = 1.21$ min; $m/z = 262; 303$ ($M+H$)⁺; ($M+ACN+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.14$ (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.58 (dd, 1H), 2.61 - 2.70 (m, 1H),

3.25 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 9.51 (s, 1H).

Beispiel 12A

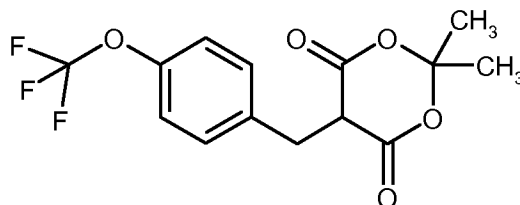
5 *tert*-Butyl-[3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-1*H*-inden-5-yl]carbamate



- 124 ml 4-Chlorphenylmagnesiumbromid (1M in Diethylether, 124 mmol) wurde unter Argon in 140 ml THF vorgelegt und bei RT 13.0 g (49.7 mmol) ($\pm$)-*tert*-Butyl-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)carbamate (Beispiel 11A), gelöst in 60 ml THF, zugetropft. Es wurde 30 min bei RT
- 10 nachgerührt, dann die Mischung auf ges. Ammoniumchloridlösung gegeben, 3x mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.
- Der Rückstand wurde in 950 ml Dichlormethan aufgenommen, 142 mg (750 μ mol) 4-Toluolsulfonsäure-monohydrat zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde
- 15 auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, 3x mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (graues Harz) wurde ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.
- LCMS (Methode 2): R_t = 1.64 min; m/z = 256 ($M+H$)⁺

Beispiel 13A

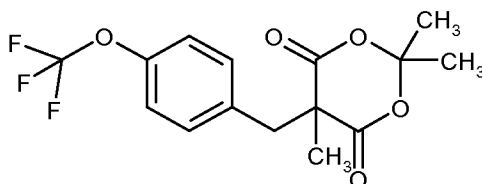
2,2-Dimethyl-5-[4-(trifluormethoxy)benzyl]-1,3-dioxan-4,6-dion



- 5 25.4 g (134 mmol) 4-(Trifluormethoxy)benzaldehyd (CAS [659-28-9]), 19.3 g (134 mmol) Meldrumsäure (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion, CAS [2033-24-1]) und 1.93 g (13.4 mmol) Piperidiniumacetat (CAS [4540-33-4]) wurden in 500 ml Ethanol gelöst und 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mittels eines Eisbads auf 0°C gekühlt und weitere 10 min gerührt. 12.6 g (200 mmol) Natriumcyanoborhydrid wurden portionsweise eingetragen, dann ließ man auf RT
- 10 kommen und weitere 1.5 h rühren. Dann wurden vorsichtig 250 ml 2M Salzsäure zugegeben und man ließ weiterrühren, bis die Gasentwicklung vollständig beendet war (ca. 30 min). Das Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 2M Salzsäure aufgenommen und mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 32.7 g (41% d. Th.)
- 15 Rohprodukt als weißen Feststoff, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde. LCMS (Methode 1): $R_t = 1.33$ min; $m/z = 319$ (M+H)⁺

Beispiel 14A

- 20 2,2,5-Trimethyl-5-[4-(trifluormethoxy)benzyl]-1,3-dioxan-4,6-dion

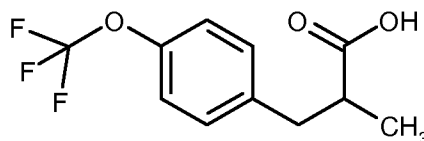


- 32.7 g (103 mmol) 2,2-Dimethyl-5-[4-(trifluormethoxy)benzyl]-1,3-dioxan-4,6-dion (Beispiel 13A) und 21.3 g (154 mmol) Kaliumcarbonat wurden bei RT in 400 ml DMF vorgelegt und langsam 72.9 g (514 mmol, 32.0 ml) Iodmethan zugetropft. Die Mischung wurde 1.5 h kräftig bei RT gerührt und
- 25 dann auf Wasser gegeben. Es wurde 3x mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt (32.5 g farbloses Öl) mittels Flashchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhielt 20.0 g (55% d. Th.) des gewünschten Produkts als farbloses Öl.
- 30 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.99$ (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 7.12 (d,

2H), 7.31 (s, 2H).

Beispiel 15A

5 2-Methyl-3-[4-(trifluormethoxy)phenyl]propansäure

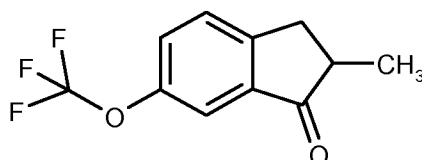


- 19.0 g (57.2 mmol) 2,2,5-Trimethyl-5-[4-(trifluormethoxy)benzyl]-1,3-dioxan-4,6-dion (Beispiel **14A**) wurden in 90 ml Dioxan und 35 ml konz. wässrige Salzsäure aufgenommen und 2 h bei 125 °C unter Rückfluss erhitzt. Man ließ die Mischung abkühlen und entfernte die Lösemittel am
- 10 Rotationsverdampfer. Der Rückstand (19.5 g farblores Harz) wurde 1 h auf 200°C erhitzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
- LCMS (Methode 2): $R_t = 1.21$ min; m/z [ES⁻] = 247 (M-H)⁻
- ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.12$ (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 4H).

15

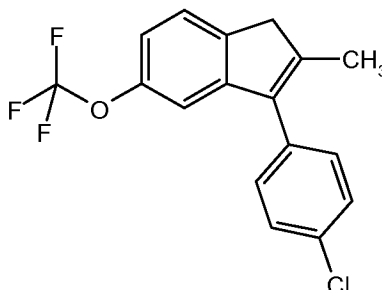
Beispiel 16A

2-Methyl-6-(trifluormethoxy)indan-1-on



- 17.2 g (69.3 mmol) rohe 2-Methyl-3-[4-(trifluormethoxy)phenyl]propansäure (Beispiel **15A**) wurden
- 20 in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei RT 12.1 ml (16.6 g, 166 mmol) Thionylchlorid und 0.16 ml DMF zugetropft. Anschließend wurde ca. 30 min unter Rückfluss erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet war. Man ließ die Lösung abkühlen und entfernte die Lösemittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand (gelber Feststoff) wurde in 35 ml Dichlormethan aufgenommen und bei RT zu einer Suspension von 10.2 g (76.2 mmol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 200 ml Dichlormethan
- 25 getropft. Die dunkelrote Lösung wurde 30 min gerührt, dann auf Wasser gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde 3x mit Dichlormethan extrahiert, mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden entfernt und der Rückstand (10.0 g) flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Dioxan). Man erhielt 5.84 g (14% d. Th.) des Produkts als gelbes Öl.
- 30 LCMS (Methode 2): $R_t = 1.27$ min; $m/z = 231; 272$ (M+H)⁺ / (M+ACN+H)⁺

Beispiel 17A

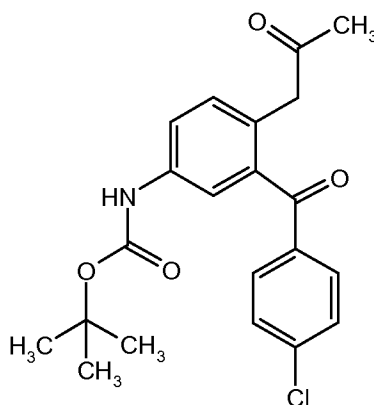
3-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-5-(trifluormethoxy)-1*H*-inden

38.1 ml 4-Chlorphenylmagnesiumbromid (1M in Diethylether, 38.1 mmol) wurde unter Argon in 80 ml THF vorgelegt und bei RT 5.84 g (25.4 mmol) 2-Methyl-6-trifluormethoxy-indan-1-on (Beispiel 5 **16A**), gelöst in 20 ml THF, zugetropft. Es wurde 1 h bei RT nachgerührt, dann die Mischung auf ges. Ammoniumchloridlösung gegeben, 3x mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde in 375 ml Dichlormethan aufgenommen, 55 mg 4-Toluolsulfonsäure-monohydrat zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, 3x mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 2.42 g (21% d. Th.) des Produkts als farbloses Harz.

LCMS (Methode 1): $R_t = 1.76$ min; $m/z = 325$ ($M+H$)⁺

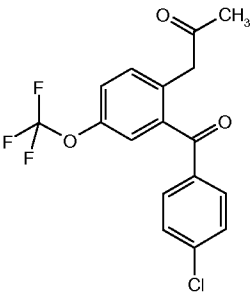
¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.09$ (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 6.93 (s, br, 1H), 7.07 – 7.12 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.50 – 7.56 (m, 1H), 7.54 (d, 2H).

20 **Beispiel 18A***tert*-Butyl-[3-(4-chlorbenzoyl)-4-(2-oxopropyl)phenyl]carbamat

22.0 g (61.8 mmol) *tert*-Butyl-[3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-1*H*-inden-5-yl]carbamate (Beispiel 12A)

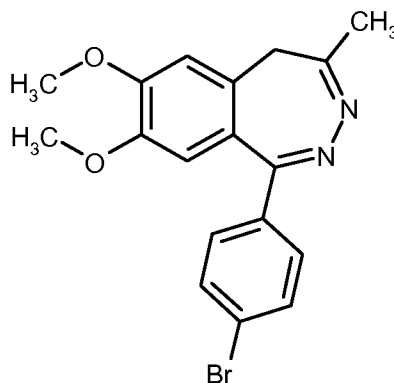
- wurden in 120 ml Hexan und 120 ml Acetonitril vorgelegt und 280 mg (1.24 mmol) Ruthenium(III)chlorid-Hydrat (CAS [14898-67-0]) zugegeben. Es wurde 10 min bei 0°C gerührt und dann 26.4 g (124 mmol) Natriumperiodat portionsweise eingetragen. Die braune Suspension
- 5 wurde 90 min nachgerührt. Die Mischung wurde über Kieselgel filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 0-20-50%). Man erhielt 5.30 g (20% d. Th.) des Produkts als gelben Schaum.
- 10 LCMS (Methode 2): R_t = 1.39 min; m/z = 388 (M+H)⁺
¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.39 (s, 9H), 2.01 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 – 7.57 (m, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 9.42 (s, 1H).

- Analog Beispiel 18A wurde folgende Verbindung aus dem entsprechenden 2-Methyl-1*H*-inden
- 15 hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
19A		1-[2-(4-Chlorobenzoyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl]propan-2-on	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 2.05 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 7.31 – 7.33 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.50 – 7.56 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.68 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.45 min; m/z = 357 (M+H) ⁺

Beispiel 20A

- 20 1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepin



730 mg (1.94 mmol) 1-[2-(4-Brombenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]propan-2-on (Beispiel 5A) wurden

mit 513 mg (10.3 mmol) Hydrazinhydrat in 7 ml Ethanol 1 h bei 100°C Badtemperatur gerührt.

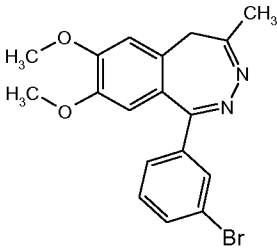
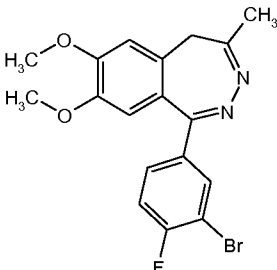
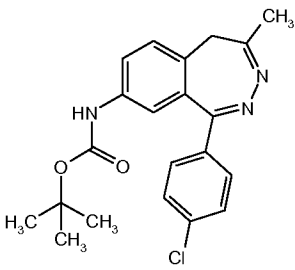
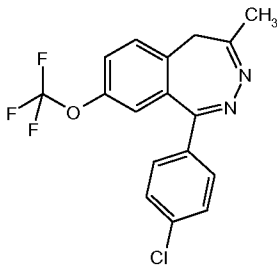
Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Chlorwasserstoffgas gesättigt (ca. 5 min einleiten). Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegeben, mit 1M Natronlauge alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das

- 5 Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand (1 g gelber Feststoff) wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Dichlormethan/Methanol 0-3%). Man erhielt 390 mg (50% d. Th.) des Produkts als gelben Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.20$ min; $m/z = 373; 375$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

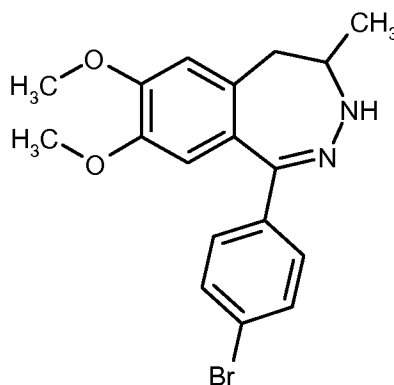
- 10 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.02$ (s, 3H), 2.71 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.61 (d, 2H).

Analog Beispiel **20A** wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden Diketonen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
21A		1-(3-Bromophenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 2.15 (s, 3H), 2.98 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.55 (dbr, 1H), 7.61 (dbr, 1H), 7.86 (m, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1.15 min; m/z = 373; 375 (M+H, Br-Isotopenmuster) ⁺
22A		1-(3-Brom-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2.16 (s, 3H), 2.99 (d, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.74 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1.21 min; m/z = 381; 383 (Br-Isotopenmuster, M+H) ⁺
23A		tert-Butyl-[1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin-8-yl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.48 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 3.03 (d, 1H), 3.30 (d, 1H), 6.48 (s, br, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.73 (d, 1H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.37 min; m/z = 384 (M+H) ⁺
24A		1-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-8-(trifluoromethoxy)-5H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.05 (s, 3H), 2.89 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 7.20 (s, br, 1H), 7.49 – 7.54 (m, 4H), 7.59 – 7.66 (m, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.44 min; m/z = 353 (M+H) ⁺

Beispiel 25A

(±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin



5

1.99 g (5.33 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepin (erhalten wie beschrieben in Beispiel **20A**) wurden bei RT in 200 ml Methanol vorgelegt, 3.0 ml 2M Salzsäure zugegeben und 1.68 g (26.6 mmol) Natriumcyanoborhydrid eingetragen. Man ließ 1 h bei RT rühren, dann wurde die Mischung mit 2M Natronlauge alkalisch gestellt (pH ca. 8). Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer weitgehend entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 1.56 g (78% d. Th.) des Produkts als gelbes kristallisierendes Harz.

15

LCMS (Methode 2): $R_t = 0.96$ min; $m/z = 375; 377$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

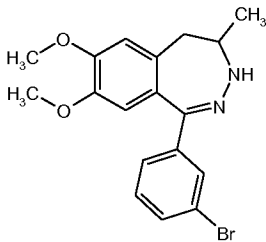
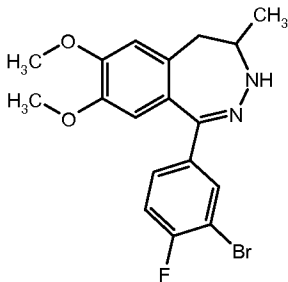
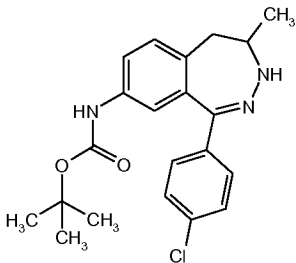
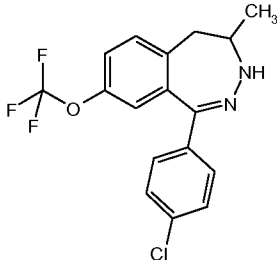
¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.09$ (d, 3H), 2.58 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.77 – 3.82 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.47 (d, 2H).

20

25

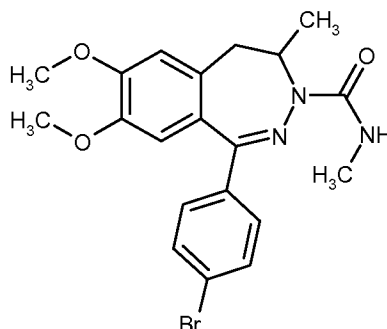
Analog Beispiel **25A** wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden 5*H*-2,3-

Benzodiazepinen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
26A		(±)-1-(3-Bromophenyl)- 7,8-dimethoxy-4- methyl-4,5-dihydro-3H- 2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.28 (d, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.45 (dbr, 1H), 7.48 (dbr, 1H), 7.75 (m, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 0.99 min; m/z = 375; 377 (M+H, Br-Isotopenmuster) ⁺
27A		(±)-1-(3-Brom-4- fluorphenyl)-7,8- dimethoxy-4-methyl- 4,5-dihydro-3H-2,3- benzodiazepin	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.29 (d, 3H), 2.61 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.81 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1.03 min; m/z = 393; 395 (Br-Isotopenmuster, M+H) ⁺
28A		(±)-tert-Butyl-[1-(4- chlorophenyl)-4-methyl- 4,5-dihydro-3H-2,3- benzodiazepin-8- yl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.60 (d, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.58 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 3.75 – 3.81 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.33 – 7.38 (m, 4H), 9.16 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.23 min; m/z = 386 (M+H) ⁺
29A		(±)-1-(4-Chlorophenyl)- 4-methyl-8- (trifluormethoxy)-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (d, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.99 (dd, 1H), 3.76 – 3.83 (m, 1H), 6.84 (s, br, 1H), 7.21 – 7.24 (m, 1H), 7.32 – 7.38 (m, 5H), 7.64 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.50 min; m/z = 355 (M+H) ⁺

Beispiel 30A

(±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

- 1.56 g (4.16 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin (Beispiel **25A**) wurden bei RT in 50 ml THF gelöst, 1.68 g (8.31 mmol) 4-Nitrophenylchloroformat (CAS [7693-46-1]) zugetropft und 1 h bei RT gerührt. Die klare gelbe Lösung wurde dabei langsam trüb. Es wurden 20.8 ml (41.6 mmol) 2M Lösung von Methylamin in THF zugetropft und die Mischung 5 h bei 60°C gerührt. Man ließ langsam auf RT kommen, engte am Rotationsverdampfer ein, verteilte die Mischung zwischen Wasser und Ethylacetat und trennte die Phasen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Falls die Umsetzung des intermediär gebildeten 4-Nitrophenylcarbamats mit Methylamin nicht vollständig war (UPLC/MS-Kontrolle), kann die Umsetzung mit Methylamin mit dem erhaltenen Rohprodukt/Zwischenproduktgemisch erneut analog durchgeführt werden, um vollständigen Umsatz zu erhalten. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 1.90 g (100% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelben Schaum.
- LCMS (Methode 2): $R_t = 1.33$ min; $m/z = 432; 434$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.92$ (d, 3H), 2.64 (d, 3H), 2.67 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.03 – 5.11 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.60 (q, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.56 (s, 4H).

20

Enantiomerentrennung

25

19.9 g der nach dem unter **30A** beschriebenen Verfahren hergestellten Verbindung wurden mittels chiraler präparativer HPLC unter folgenden Bedingungen in die Enantiomere getrennt:

System: SFC Prep 400; Säule: Chiralpak AZ-H 5µm 250x50 mm; Eluent: CO₂ / Isopropanol 75:25 (v/v); Fluss: 300 ml/min; Temperatur: 38°C; Druck 80 bar; Lösung: 5 g / 100 ml Methanol / Acetonitril 50:50 (v/v); Detektion: UV 220 nm.

30

Beispiel 30.1A:

(4*R*)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- 5 9.29 g, hellgelber Feststoff, HPLC (Methode F): $R_t = 3.29$ min, Reinheit > 99%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -89.3^\circ$ ($c = 1.00$; Methanol)

Beispiel 30.2A:

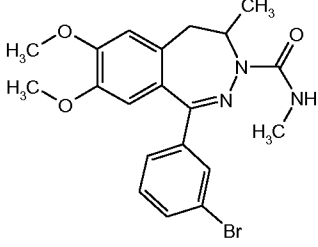
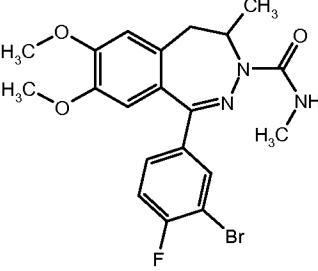
(4*S*)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

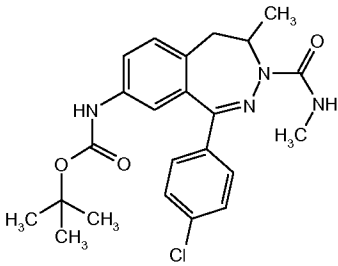
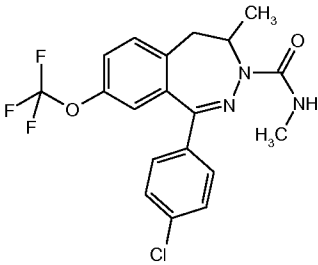
- 10 9.9 g, hellgelber Feststoff, HPLC (Methode F): $R_t = 4.55$ min, Reinheit 96%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +81.3^\circ$ ($c = 1.00$; Methanol)

Analog Beispiel 30A wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-

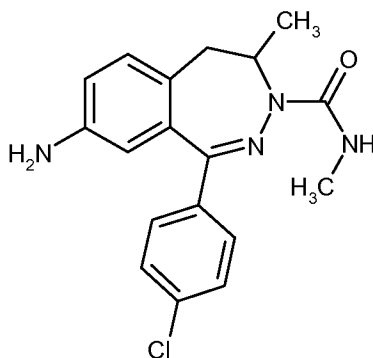
- 15 benzodiazepinen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
31A		(±)-1-(3-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.12 (dd, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.48 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.39 (dbr, 1H), 7.52 (dbr, 1H), 7.64 (m, 1H). LCMS (Methode 3): $R_t = 1.27$ min; $m/z = 432; 434$ (M+H, Br-Isotopenmuster) $^+$
32A		(±)-1-(3-Brom-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.48 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.69 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): $R_t = 1.31$ min; $m/z = 450; 452$ (Br-Isotopenmuster, M+H) $^+$

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
33A		(±)- <i>tert</i> -Butyl-[1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-8-yl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 0.89 (d, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.60 – 2.66 (m, 1H), 2.63 (d, 3H), 2.90 (dd, 1H), 4.97 – 5.05 (m, 1H), 6.61 (q, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.43 – 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 9.30 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.45 min; m/z = 443 (M+H) ⁺
34A		(±)-1-(4-Chlorophenyl)- <i>N</i> ,4-dimethyl-8-(trifluoromethoxy)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0.91 (d, 3H), 2.90 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 5.46 – 5.55 (m, 1H), 6.47 – 6.52 (m, 1H), 6.94 (s, br, 1H), 7.17 – 7.29 (m, 2H), 7.39 (s, 4H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.53 min; m/z = 412;414 (Cl-Isotopenmuster, M+H) ⁺

5 Beispiel 35A

(±)-8-Amino-1-(4-chlorophenyl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



4.50 g (10.2 mmol) (±)-*tert*-Butyl-[1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-8-yl]carbamate (Beispiel 33A) wurden in 100 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C mit 15 ml (20.3 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und dann bei RT 4 h weiter gerührt. Die Mischung wurde vorsichtig auf 20%ige Kaliumcarbonatlösung gegeben und mit Dichlormethan

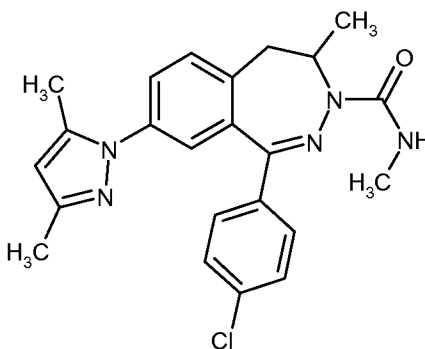
extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 3.40 g (97% d. Th.) des gewünschten Produkts als bräunlichen Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 343$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.88$ (d, 3H), 2.52 (dd, 1H), 2.63 (d, 3H), 2.80 (dd, 1H), 4.89 – 5.05 (m, 1H), 5.01 (s, br, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.52 – 6.59 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.61 (d, 2H).

10 Beispiel 36A

(±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



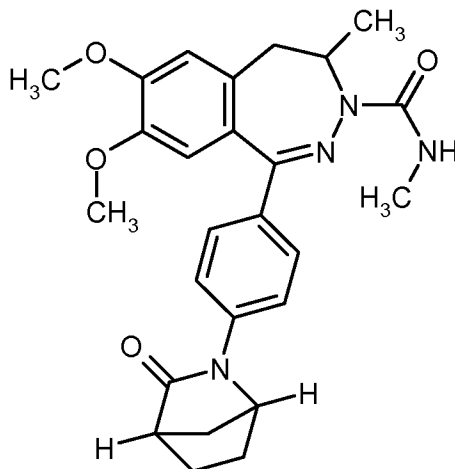
- Unter Argon wurden 1.0 g (2.9 mmol) (±)-8-Amino-1-(4-chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 35A) in 40 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und auf 0°C abgekühlt. Innerhalb von 25 min wurde eine Lösung von 240 mg (3.50 mmol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser zudosiert und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde eine Lösung aus 1.65 g (7.29 mmol) Zinn(II)chlorid in 8 ml konzentrierter Salzsäure binnen 30 min langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und 45 min bei RT nachgerührt. Dann wurden 60 µl (5.8 mmol) 2,4-Pentandion zugegeben und 30 min nachgerührt. Zuletzt wurden 20 ml Acetonitril zugegeben und 1 h bei RT nachgerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegeben und mit Natronlauge auf pH 10 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 1.16g (88% d. Th.) des gewünschten Produkts, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

- 25 LCMS (Methode 1): $R_t = 1.38$ min; $m/z = 422$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.91$ (d, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.65 (d, 3H), 2.83 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 5.10 – 5.18 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.71 (q, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.43 – 7.53 (m, 2H), 7.64 (d, 2H).

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen**Beispiel 1**

- 5 [1*S*-(1*R**,4*S**)]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

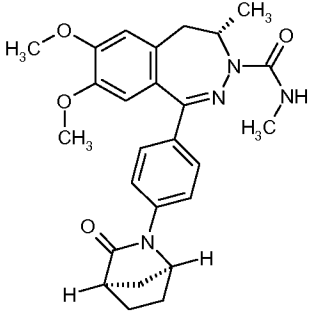


- 100 mg (0.231 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 30A), 28 mg (0.254 mmol) (±)-2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-
 10 on (CAS [24647-29-8]), 98 mg (0.46 mmol) Kaliumphosphat und 88 mg (0.46 mmol) Kupfer(I)iodid wurden unter Argon in 4 ml entgastem Dioxan vorgelegt. Anschließend wurden unter Argon 82 mg (0.93 mmol) *N,N*-Dimethylethylendiamin zugegeben, erneut entgast und die Mischung für 3 Stunden bei 130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Ethylacetat und gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit
 15 Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 56 mg (52% d. Th.) des gewünschten Produkts (Stereoisomerengemisch) als Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.0$ min; $m/z = 463$ ($M+H$)⁺

- 20 ¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.01$ (dd, 3H), 1.54- 1.61 (m, 2H), 1.69 - 1.77 (m, 1H), 1.92 - 2.04 (m, 3H), 2.57- 2.65 (m, 1H), 2.67 (dd, 3H), 2.84 (br. s., 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.67 (d, 1H), 4.98 - 5.07 (m, 1H), 6.44 - 6.51 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.64 - 7.68 (m, 2H).

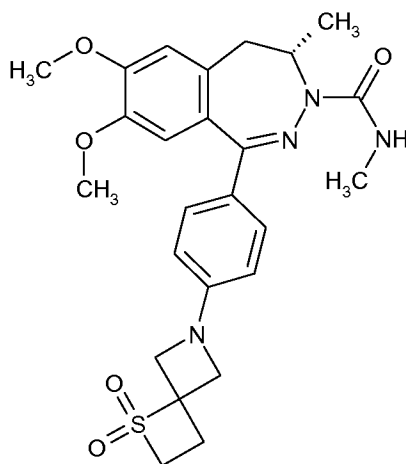
Analog Beispiel 1 wurde aus Beispiel 30.2A und dem entsprechend kommerziell erhältlichen Amid (CAS[134003-03-5]) folgende Beispielverbindung hergestellt.

2		<p>{1<i>S</i>-[1<i>R</i>*,2(<i>S</i>*),4<i>S</i>*]} - 7,8-Dimethoxy-<i>N</i>,4- dimethyl-1-[4-(-3-oxo-2- azabicyclo[2.2.1]hept-2- yl)phenyl]-4,5-dihydro- 3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3- carboxamid</p>	<p>LCMS (Methode 2): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 463$ (M+H)⁺ $[\alpha]_D^{20} = 205.5^\circ$ (c = 1.00; Methanol)</p>
---	---	---	--

5

Beispiel 3.1

(4*S*)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



10

1.00 g (2.31 mmol) (4*S*)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 30.2A) wurden unter Argon in 35 ml entgastem Toluol vorgelegt. Es wurden 2.41 g (9.25 mmol) 1,1-Dioxo-1-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-trifluoracetat (freie Base CAS[1352546-75-8], 445 mg (4.62 mmol) Natrium-*tert*-butanolat und 91 mg (0.12 mmol) Chlor-(2-dicyclohexylphosphino-2,4,6-triisopropyl-1,1-biphenyl)[2-(2-amino-1,1-biphenyl)]palladium(II) (CAS [1310584-14-5]) zugegeben. Die Mischung wurde erneut entgast, mit Argon gesättigt und dann ca. 7 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung

auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand (1.6 g oranger Schaum) flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Dichlormethan/Methanol 0-3-5%). Man erhielt 570 mg (49% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelben Feststoff.

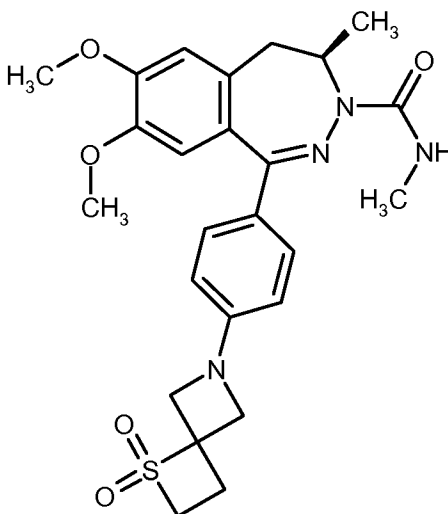
LCMS (Methode 1): R_t = 1.03 min; m/z = 499 (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 1.02 (d, 3H), 2.33 – 2.41 (m, 2H), 2.40 – 2.50 (m, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.81 (dd, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.04 - 4.14 (m, 4H), 4.33 – 4.40 (m, 2H), 4.81 – 4.92 (m, 1H), 6.26 (q, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.53 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.56 (d, 2H).

Spezifische optische Drehung: [α]_D²⁰ = 355° (c = 1.00; Methanol)

Beispiel 3.2

(4*R*)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



15

Analog der Herstellung von Beispiel 3.1 wurde durch Verwendung von (4*R*)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 30.1A) Beispiel 3.2 als Feststoff hergestellt.

LCMS (Methode 1): R_t = 1.04 min; m/z = 499 (M+H)⁺

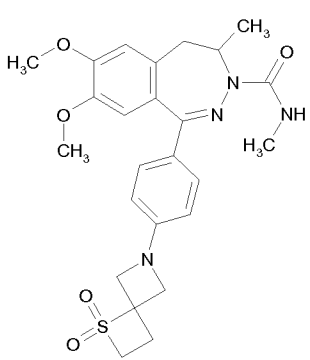
Spezifische optische Drehung: [α]_D²⁰ = -326.7° (c = 1.00; Methanol)

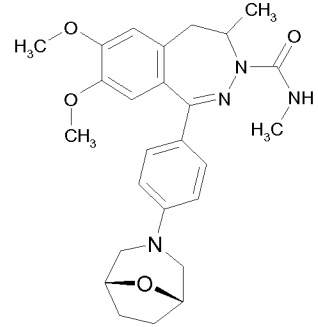
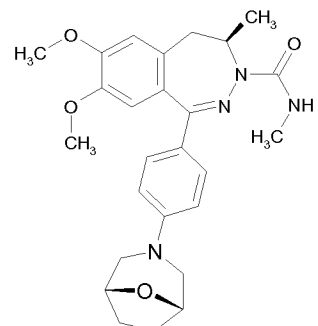
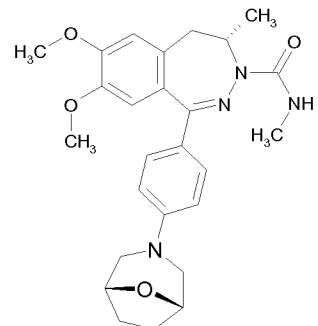
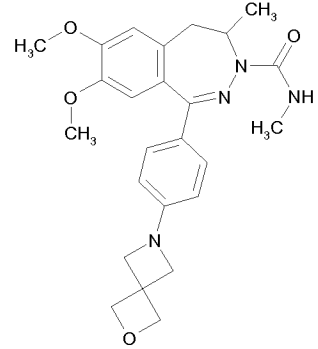
20

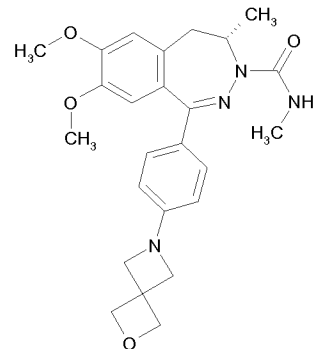
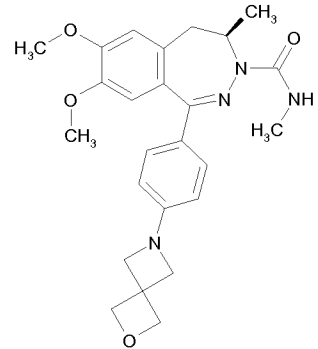
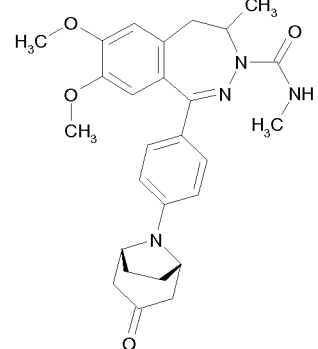
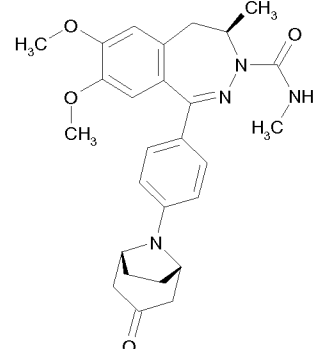
Analog Beispiel 3.1 wurde aus Beispiel 30A und den folgenden entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen,

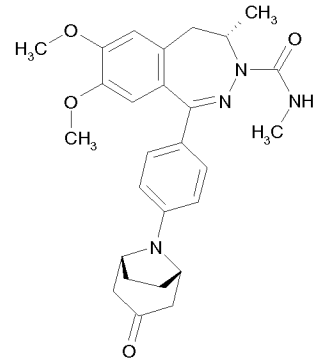
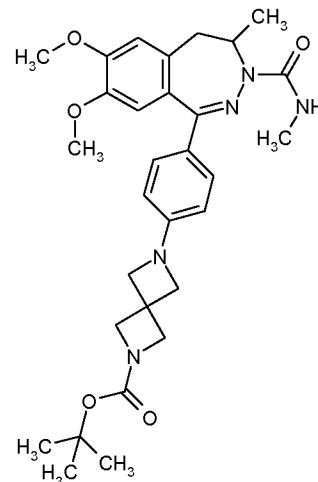
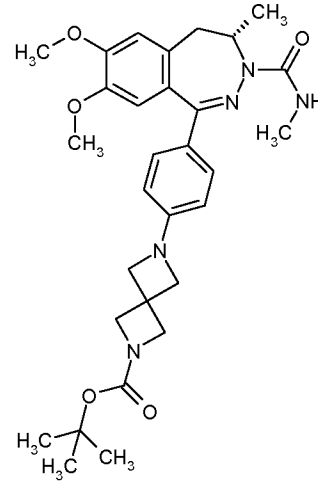
CAS Nummer	Name
1352546-75-8 (freie Base)	1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptan-1,1-dioxid-trifluoracetat
54745-74-3	8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanhydrochlorid (1:1)
1045709-32-7	Ethandisäure--2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan(1:2)
25602-68-0	8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-onhydrochlorid (1:1)
1041026-71-4	Ethandisäure-tert-butyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (1:2)
176-64-7	8-Azaspiro[4.5]decan
1394840-24-4	Ethandisäure-2-benzyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan(1:1)
1046153-20-1	2-Oxa-6-azaspiro[3.5]nonan
241820-91-7	2-Oxa-7-azaspiro[3.5]nonan

- 5 gegebenenfalls gefolgt durch eine Enantiomerentrennung mit der jeweils angegebenen präparativen HPLC-Methode, folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
3		(±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1.02 (d, 3H), 2.33 – 2.41 (m, 2H), 2.40 – 2.50 (m, 1H), 2.60 (d, 3H), 2.81 (dd, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.04 - 4.14 (m, 4H), 4.33 – 4.40 (m, 2H), 4.81 – 4.92 (m, 1H), 6.26 (q, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.53 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.56 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.03 min; m/z = 499 (M+H) ⁺

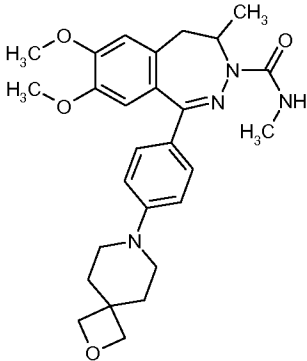
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
4		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1.01 (d, 3H), 1.75 – 1.83 (m, 4H), 2.40 (dd, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.81 – 2.87 (m, 2H), 3.44 – 3.48 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.36 – 4.47 (m, 2H), 4.79 - 4.91 (m, 1H), 6.25 (q, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.55 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.15 min; m/z = 465 (M+H) ⁺
4.1		(4 <i>R</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode I Analyt. HPLC (Methode A): R _t = 5.1 min
4.2		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode I Analyt. HPLC (Methode A): R _t = 7.3 min
5		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1.02 (d, 3H), 2.36 – 2.50 (m, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.79 (dd, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (s, 4H), 4.70 (s, 4H), 4.78 – 4.88 (m, 1H), 6.20 (q, 1H), 6.40 (d, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.53 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.03 min; m/z = 451 (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
5.1		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode II Analyt. HPLC (Methode B): $R_t = 2.63$ min
5.2		(4 <i>R</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode II Analyt. HPLC (Methode B): $R_t = 3.41$ min
6		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): $\delta =$ 1.03 (d, 3H), 1.05 – 1.09 (m, 2H), 1.62 – 1.70 (m, 2H), 2.01 – 2.10 (m, 2H), 2.15 – 2.25 (m, 2H), 2.39 – 2.50 (m, 1H), 2.60 (d, 3H), 2.80 (dd, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.55 – 4.64 (m, 2H), 4.80 – 4.92 (m, 1H), 6.24 (q, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.62 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.12$ min; $m/z = 477$ (M+H) $^+$
6.1		(4 <i>R</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode III Analyt. HPLC (Methode E): $R_t = 4.80$ min

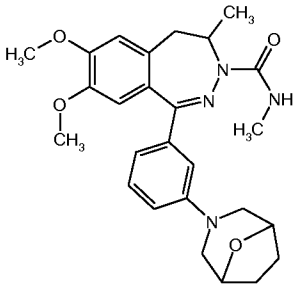
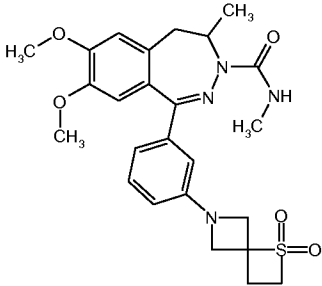
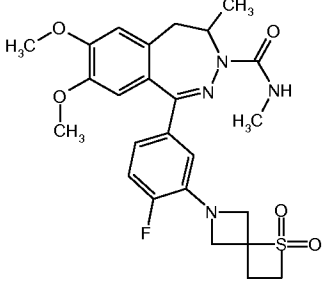
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
6.2		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode III Analyt. HPLC (Methode E): $R_t = 6.63 \text{ min}$
8		<i>tert</i> -Butyl-6-{4-[(±)-7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.16$ (d, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.73 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.92 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.08 (s, br, 4H), 4.14 (s, br, 4H), 5.28-5.33 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (s, 1H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.31 \text{ min}$; $m/z = 550 (\text{M}+\text{H})^+$
8.1		<i>tert</i> -Butyl-6-{4-[(4 <i>S</i>)-7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat	LCMS (Methode 2): $R_t = 1.31 \text{ min}$; $m/z = 550 (\text{M}+\text{H})^+$ Präp. HPLC: Methode IV Analyt. HPLC (Methode D): $R_t = 3.02 \text{ min}$ $[\alpha]_D^{20} = 298.5^\circ$ ($c = 1.00$; Methanol)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
8.2		<i>tert</i> -Butyl-6-{4-[(4 <i>R</i>)-7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat	LCMS (Methode 2): $R_t = 1.31$ min; $m/z = 550$ (M+H) ⁺ Präp. HPLC: Methode IV Analyt. HPLC (Methode D): $R_t = 2.12$ min $[\alpha]_D^{20} = -310^\circ$ (c = 1.00; Methanol)
9		(±)-1-[4-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.16$ (d, 3H), 1.51 (t, 4H), 1.61-1.72 (m, 8H), 2.73 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.94 (dd, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.22-5.33 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.51$ min; $m/z = 491$ (M+H) ⁺
9.1		(4 <i>S</i>)-1-[4-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode VII Analyt. HPLC (Methode H): $R_t = 6.53$ min $[\alpha]_D^{20} = 334.2^\circ \pm 0.30^\circ$ (c = 1.00; Methanol) LCMS (Methode 1): $R_t = 1.50$ min; $m/z = 491$ (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
9.2		(4R)-1-[4-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode VII Analyt. HPLC (Methode H): $R_t = 4.58 \text{ min}$ $[\alpha]_D^{20} = -369.0^\circ \pm 0.30^\circ$ (c = 1.00; Methanol LCMS (Methode 1): $R_t = 1.50 \text{ min}$; $m/z = 491$ (M+H) ⁺
10		(±)-1-[4-(6-Benzyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.15$ (d, 3H), 2.71 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.44 (s, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.04 (s, br, 4H), 5.21-5.33 (m, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 6.44 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.48 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 0.84 \text{ min}$; $m/z = 540$ (M+H) ⁺
11		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.5]non-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.13$ (d, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.88 (t, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.17 (t, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.48 (dd, 4H), 5.27-5.38 (m, 1H), 6.12-6.19 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.52 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.13 \text{ min}$; $m/z = 479$ (M+H) ⁺

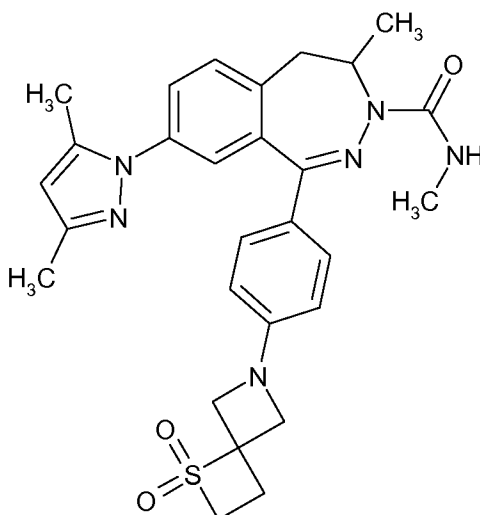
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
12		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H), 2.01-2.09 (m, 4H), 2.74 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.22-3.29 (t, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.51 (s, 4H), 5.26-5.36 (m, 1H), 6.09-6.16 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.50 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.06 min; m/z = 479 (M+H) ⁺

Analog Beispiel 3.1 wurden aus Beispiel 31A bzw. Beispiel 32A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
13		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.00 (d, 3H), 1.94 (m, 4H), 2.83 (dd, 1H), 2.86 (d, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.08 (dd, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.47 (sbr, 2H), 5.43 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.85 (dbr, 1H), 6.90 (sbr, 1H), 6.96 (dbr, 1H), 7.27 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1.21 min; m/z = 465 (M+H) ⁺
14		(±)-1-[3-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.00 (d, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.03 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.94 (dbr, 1H), 7.27 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1.07 min; m/z = 499 (M+H) ⁺
15		(±)-1-[3-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-4-fluorophenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.00 (d, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.89 (ddd, 1H), 6.99 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1.10 min; m/z = 517 (M+H) ⁺

Beispiel 17

- (±)-8-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-[4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-
5 *N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



Die Verbindung wurde analog Beispiel 3.1 aus Beispiel 36A mit 77% Ausbeute erhalten.

LCMS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 533$ (M+H)⁺

- 10 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.07$ (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.34 – 2.43 (m, 2H), 2.48 – 2.57 (m, 1H), 2.62 (d, 3H), 2.99 (dd, 1H), 4.04 – 4.17 (m, 4H), 4.39 (dd, 2H), 4.87 – 4.99 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.40 (q, 1H), 6.58 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.47 – 7.56 (m, 2H), 7.62 (d, 2H).

Enantiomerentrennung:

- 15 270 mg (±)-8-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-[4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid wurden mittels präparativer HPLC mit folgender Methode getrennt: System: Sepiatec: Prep SFC100; Säule: Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm; Eluent: CO₂ / Methanol 7/3; Fluss: 80 mL/min; Druck (outlet): 150 bar; Temperatur: 40°C; Detektion: UV 254 nm.

20

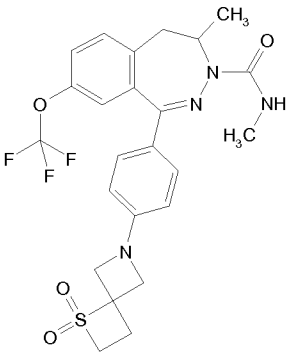
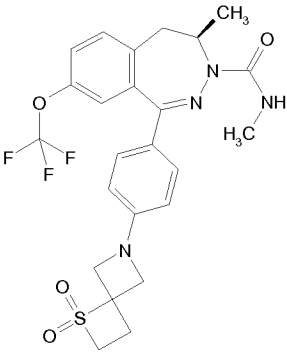
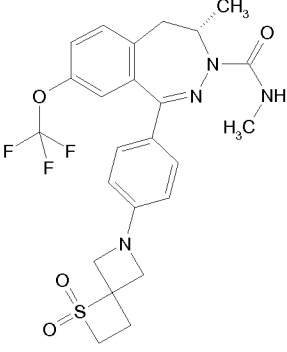
Beispiel 17.1:

- (4*R*)-8-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-[4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-
N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
25 56 mg, HPLC (Methode C): $R_t = 1.95$ min, Reinheit 99%

Beispiel 17.2:

- (4*S*)-8-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-[4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-
 5 *N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 69 mg, HPLC (Methode C): $R_t = 2.62$ min, Reinheit 95.1%

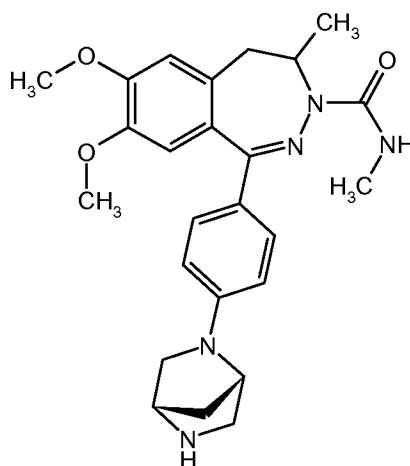
- Analog Beispiel 17 wurden aus Beispiel 34A und dem entsprechenden kommerziell erhältlichen
 10 Amin (CAS-No. 1499162-59-2), gegebenenfalls gefolgt durch eine Enantiomerentrennung mit der
 unten angegebenen präparativen HPLC-Methode, folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
18		(±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]- <i>N</i> ,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (d, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 3.02 (dd, 1H), 4.07 (m, 4H), 4.64 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 6.14 (q, 1H), 6.99 (sbr, 1H), 7.19 (dbr, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.44 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.23$ min; $m/z = 523$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
18.1		(4 <i>R</i>)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]- <i>N</i> ,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode VI Analyt. HPLC (Methode G): $R_t = 4.21$ min $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -401.1^\circ$ ($c = 1.00$; Methanol)
18.2		(4 <i>S</i>)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]- <i>N</i> ,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-	Präp. HPLC: Methode VI Analyt. HPLC (Methode G): $R_t = 5.29$ min $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 394.3^\circ$ ($c = 1.00$; Methanol)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
		carboxamid	

Beispiel 19

[1*S*-(1*R**,4*R**)]-1-[4-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-*N*,4-dimethyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



509 mg (926 μ mol) *tert*-Butyl-[1*S*-(1*R**,4*R**)]-5-{4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat wurden analog Beispiel 3.1 aus Beispiel 30A unter Verwendung des kommerziell erhältlichen *tert*-Butyl-(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (CAS[113451-59-5]) hergestellt. Analytische Daten zu *tert*-Butyl-[1*S*-(1*R**,4*R**)]-5-{4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat:

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (m, 3H), 1.41/1.46 (s, 9H), 2.00 (m, 2H), 2.69 (dd, 1H), 2.84 (d, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.16-3.66 (m, 4H), 3.72/3.74 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.53/4.67 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.52 (m, 2H).

LCMS (Methode 3): R_t = 1.26 min; m/z = 550 (M+H)⁺

Diese wurden in 15 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C mit 713 μ l (9.26 mmol)

Trifluoressigsäure versetzt und dann bei RT 20 h weiter gerührt. Die Mischung wurde vorsichtig auf 2 M wässrige Natronlauge gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 346 mg (82% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelblichen Feststoff.

LCMS (Methode 2): R_t = 0.66 min; m/z = 450 (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (d, 3H), 1.90 (dbr, 1H), 1.98 (dbr, 1H), 2.68 (dd, 1H), 2.84 (d, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.68 (dbr, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.39 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.50 (m,

2H).

Analog Beispiel 19 wurde aus Beispiel 32A durch Kupplungsreaktion *tert*-Butyl-[1*S*-(1*R**,4*R**)]-5-[5-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]-2-

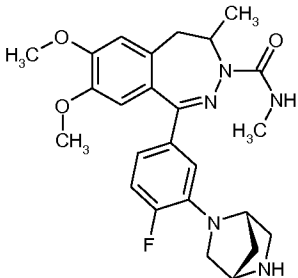
5 fluorphenyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat hergestellt. Analytische Daten:

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (m, 3H), 1.45 (m, 9H), 1.94 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.17-3.78 (m, 7H), 3.93 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.99 (m, 1H).

LCMS (Methode 3): R_t = 1.39 min; m/z = 568 (M+H)⁺

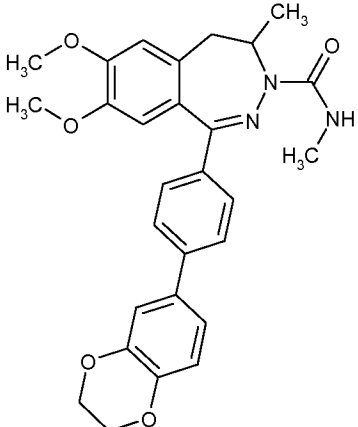
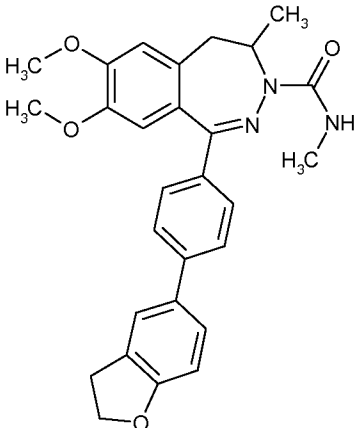
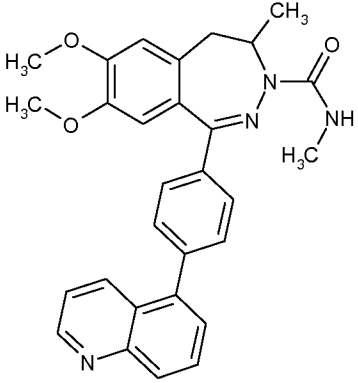
10

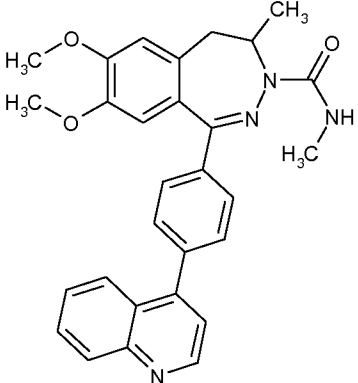
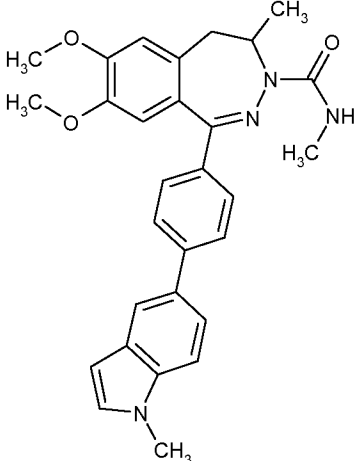
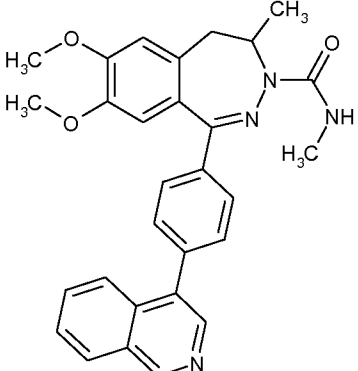
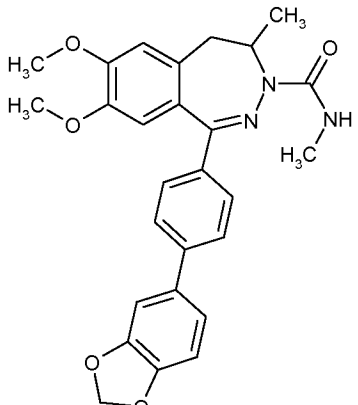
Anschließende Entschützung lieferte folgende Beispielverbindung.

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
20		[1 <i>S</i> -(1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)]-1-[3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-fluorophenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro- <i>N</i> ,4-dimethyl-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.01/1.02 (d, 3H), 1.82 (dbr, 1H), 1.96 (dbr, 1H), 2.84 (d, 3H), 2.89/2.90 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.23 (dbr, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (sbr, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.37/4.43 (s, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.63/6.65 (s, 1H), 6.73/6.74 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.01 (m, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 0.80 min; m/z = 468 (M+H) ⁺

Allgemeine Vorschrift für Suzuki-Kupplung zur Herstellung der Beispiele 21-27:

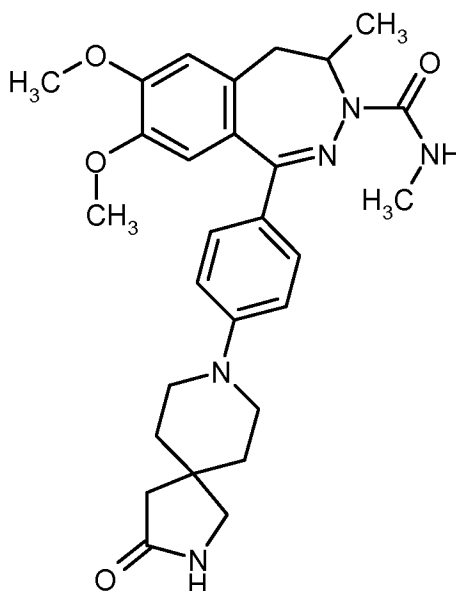
- 15 2.61 mmol (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 30A) wurden in 18 ml 1,4-Dioxan gelöst und 6.61 mmol der entsprechenden Boronsäure, 2.90 ml 1.5 M wässrige Kaliumcarbonatlösung und 0.44 mmol Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (Komplex mit CH₂Cl₂, CAS [95464-05-4]) zugegeben. Die Mischung wurde 15 min bei 130°C in der Mikrowelle bestrahlt und anschließend am
- 20 Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer RP-HPLC gereinigt.

Nr	Struktur	Name	R _t	m/z
21		(±)-1-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1.31	488
22		(±)-1-[4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1.34	472
23		(±)-1-[4-(Chinolin-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1.11	481

Nr	Struktur	Name	R _t	m/z
24		(±)-1-[4-(Chinolin-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1.10	481
25		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1 <i>H</i> -indol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1.37	483
26		(±)-1-[4-(Isochinolin-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1.09	481
27		(±)-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1.32	474

Beispiel 28

(±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

100 mg (0.231 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 30A), 31 mg (0.324 mmol) Natrium-*tert*-butanolat und 39 mg (0.254 mmol) 2,8-Diazaspiro[4.5]decan-3-on (CAS[561314-57-6]) wurden unter Argon in 4 ml Toluol vorgelegt und die Mischung mittels Durchleiten von Argon entgast. Dann wurden 9.1 mg
 10 (0.012 mmol) Chlor-(2-dicyclohexylphosphino-2,4,6-triisopropyl-1,1-biphenyl)[2-(2-amino-1,1-biphenyl)]palladium(II) (CAS [1310584-14-5]) zugegeben und die Reaktionsmischung erneut entgast, mit Argon gesättigt und dann ca. 16 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über einen wasserabscheidenden Filter filtriert und die
 15 Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 16 mg (14% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

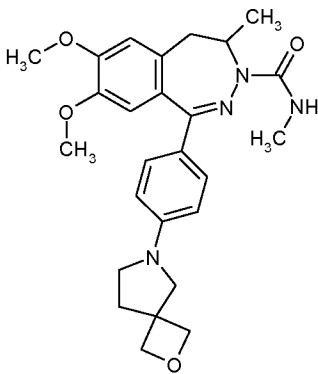
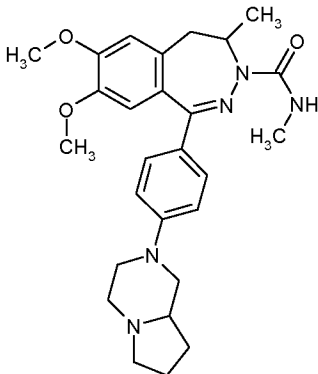
LCMS (Methode 1): $R_t = 0.74$ min; $m/z = 506$ ($M+H$)⁺

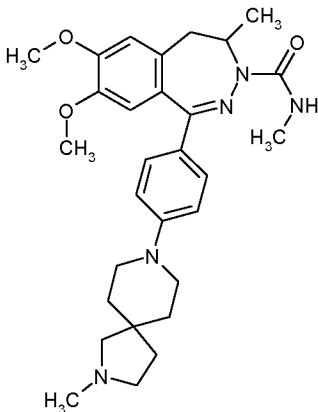
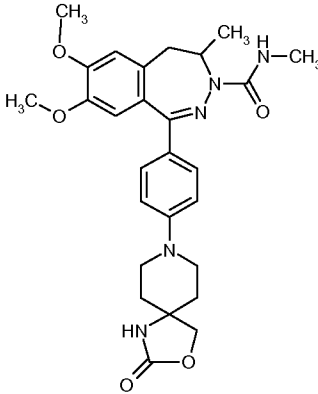
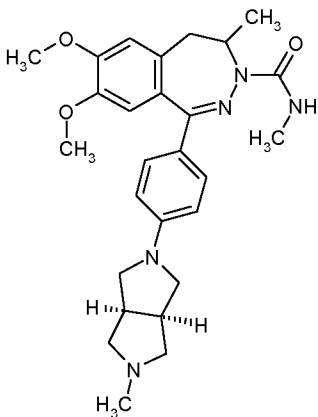
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.03$ (d, 3H), 1.73 (t, 6H), 2.59 (s, 2H), 2.80-3.0 (m, 4H), 2.91 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.39-5.49 (m, 1H), 6.41-6.49 (m, 1H),
 20 6.63 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.68 (d, 2H).

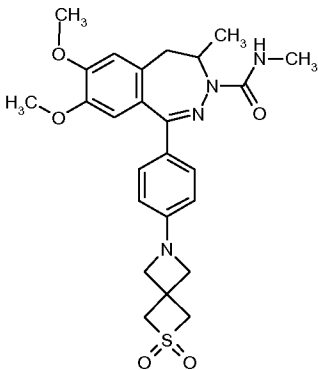
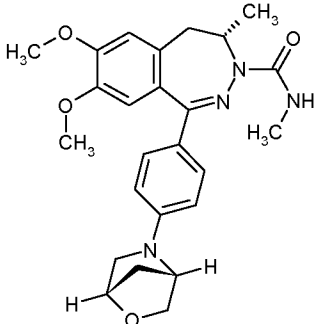
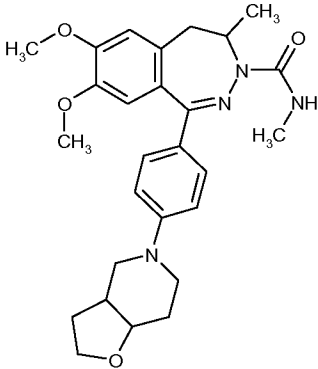
Analog Beispiel **28** wurde aus Beispiel **30A** bzw. **30.2A** und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen:

CAS Nummer	Name
220290-68-6	2-Oxa-6-azaspiro[3.4]octan
5654-83-1	Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
1061873-16-2	2-Methyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan
945947-99-9	3-Oxa-1,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on
1357396-60-1	(3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-2-Methyloctahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol
1427388-39-3	2-Thia-6-azaspiro[3.3]heptan-2,2-dioxidhydrochlorid(1:1)
31560-06-2	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanhydrochlorid(1:1)
1214875-47-4	Octahydrofuro[3,2-c]pyridin

5 folgende Beispielverbindungen hergestellt:

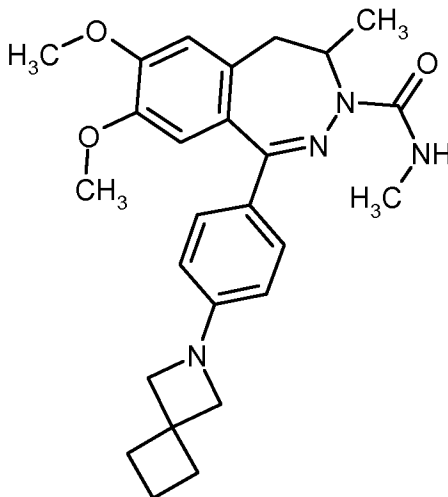
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
29		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]oct-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.19 (d, 3H), 2.37 (t, 2H), 2.71 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.42 (t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.69 (d, 2H), 4.75 (d, 2H), 5.19-5.30 (m, 1H), 5.92-5.99 (m, 1H), 6.57 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.55 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.05 min; m/z = 465 (M+H) ⁺
30		(±)-1-[4-(Hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1 <i>H</i>)-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.11 (d, 3H), 1.51 - 1.65 (m, 1H), 1.76 - 2.00 (m, 3H), 2.29 (q, 2H), 2.41 - 2.53 (m, 1H), 2.65 - 2.78 (m, 2H), 2.86 (d, 3H), 2.93 (dd, 1H), 3.05 (td, 1H), 3.15 - 3.25 (m, 2H), 3.67 - 3.78 (m, 4H), 3.87 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 5.22 - 5.34 (m, 1H), 6.09 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.92 (d,

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			2H), 7.49 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0.75$ min; $m/z = 478$ (M+H) ⁺
31		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(2-methyl-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.15$ (d, 3H), 1.68-1.85 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.73 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.95 (dd, 1H), 3.22-3.37 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.22-5.36 (m, 1H), 6.03-6.13 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0.78$ min; $m/z = 506$ (M+H) ⁺
32		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.11$ (d, 3H), 1.95-2.02 (m, 4H), 2.76 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.99 (dd, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.31-3.39 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 5.28-5.38 (m, 1H), 6.14-6.23 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 0.85$ min; $m/z = 508$ (M+H) ⁺
33		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4- <i>c</i>]pyrrol-2(1 <i>H</i>)-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.18$ (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.53 (dd, 2H), 2.71-2.80 (m, 3H), 2.87 (d, 3H), 2.90 (dd, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.18-5.31 (m, 1H), 5.93-6.02 (m, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0.76$ min; $m/z = 478$ (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
34		(±)-1-[4-(2,2-Dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.12 (d, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.97 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.19 (s, 4H), 4.40 (s, 4H), 5.27-5.37 (m, 1H), 6.10-6.16 (m, 1H), 6.50 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.50 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0.88 min; m/z = 499 (M+H) ⁺
35		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.18 (d, 3H), 1.99-2.10 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.51 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 5.19-5.33 (m, 1H), 5.93-6.02 (m, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.53 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.02 min; m/z = 451 (M+H) ⁺
36		(±)-1-[4-(Hexahydrofuro[3,2- <i>c</i>]pyridin-5(4 <i>H</i>)-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H), 1.66 – 1.85 (m, 3H), 2.01 – 2.12 (m, 1H), 2.18 – 2.25 (m, 1H), 2.67 – 2.76 (m, 2H), 2.87 (d, 3H), 2.82 – 2.97 (m, 2H), 3.17 – 3.25 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.97 – 4.05 (m, 3H), 4.07 – 4.14 (m, 1H), 5.23 – 5.33 (m, 1H), 6.05 – 6.12 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.50 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.13 min; m/z = 479 (M+H) ⁺

Beispiel 37

(±)-1-[4-(2-Azaspiro[3.3]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



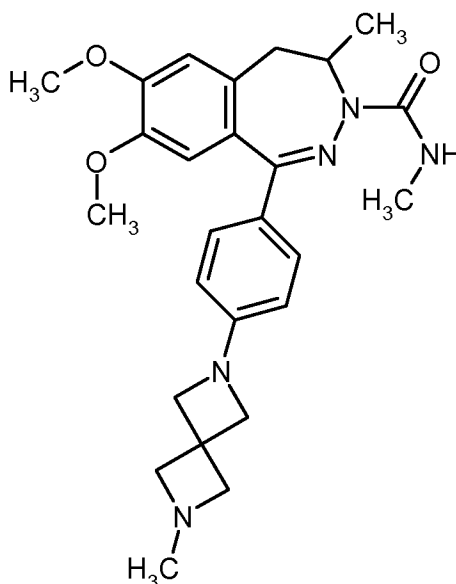
- 5 100 mg (231 μ mol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 30A), 6.4 mg (7 μ mol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (CAS [51364-51-3]) und 9.2 mg (23 μ mol) 2'-(Dicyclohexylphosphino)-*N,N*-dimethylbiphenyl-2-amin (DavePhos, CAS [213697-53-1]) wurden unter Argon in 2.5 ml entgastem THF in einem Mikrowellenglas vorgelegt und die Mischung durch Einleiten von Argon sorgfältig entgast. Dann
- 10 wurden unter Argongegenstrom 31 mg (0.32 mmol) Natrium-*tert*.-butanolat und danach 124 mg (0.925 mmol) 2-Azaspiro[3.3]heptanhydrochlorid (1:1) (CAS[1420271-08-4]) zugegeben. Die Mischung wurde erneut entgast, mit Argon gesättigt, das Gefäß verschlossen und dann 30 Minuten bei 85°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt und die Phasen getrennt. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der
- 15 Rückstand mittels präparativer RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 2.1 mg (2% d. Th.) des gewünschten Produkts.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.35$ min; $m/z = 449.8$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1.17$ (d, 3H), 1.48-1.98 (m, 2H), 2.25 (t, 4H), 2.71 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.93 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 5.18-5.31 (m, 1H), 5.92-6.00 (m,
- 20 1H), 6.43 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.49 (d, 2H).

Beispiel 38

(±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(6-methyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

200 mg (463 μ mol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 30A), 87.3 mg (278 μ mol) Ethandisäure-2-methyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan (1:2) und 62 mg (0.648 mmol) Natrium-*tert*-butanolat wurden in 10 ml Toluol unter Argon vorgelegt. Die Mischung wurde durch Einleiten von Argon sorgfältig von Sauerstoff befreit und dann 1 mg (2 μ mol) 2-[Di-(3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-ylphosphino]-*N,N*-dimethylanilin (CAS[1219080-77-9]) und 0.3 mg (1 μ mol) Palladium(π -cinnamyl) chloride dimer (CAS [12131-44-1]) zugegeben. Nach erneutem Entgasen wurde das Gemisch 4 h auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung zwischen wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat verteilt und die Phasen getrennt. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 6 mg (2% d. Th.) des gewünschten Produkts.

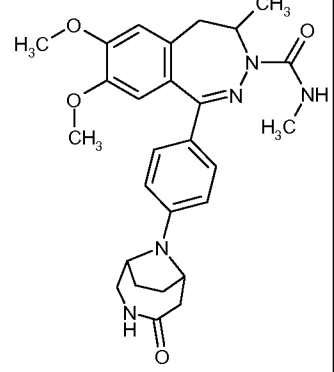
15

LCMS (Methode 2): R_t = 0.57 min; m/z = 464 ($M+H$)⁺

20

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (d, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.71 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.43 (s, br, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.03 (s, 4H), 5.19-5.33 (m, 1H), 5.97-6.05 (m, 1H), 6.44 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.48 (d, 2H).

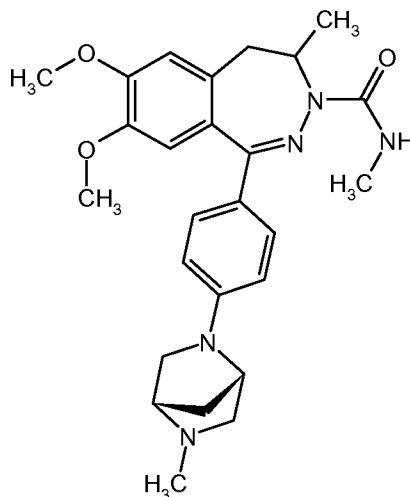
Analog Beispiel **38** wurde aus Beispiel **30A** und dem entsprechend kommerziell erhältlichen Amin folgende Beispielverbindung hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
39		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-9-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.02 (d, 3H), 1.90-2.14 (m, 4H), 2.83 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.89-2.96 (m, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.66-3.79 (m, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.12 (dd, 1H), 5.39-5.49 (m, 1H), 6.44-6.51 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.24 (dd, 2H), 7.54 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0.72 min; m/z = 492 (M+H) ⁺

5

Beispiel 40

[1*S*-(1*R**,4*R**)]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 10 304 mg (675 μmol) [1*S*-(1*R**,4*R**)]-1-[4-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-*N*,4-dimethyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **19**) wurden in 10 ml DMF gelöst und unter Eisbadkühlung vorsichtig mit 24 mg (743 μmol) Natriumhydrid (60%ig in

Mineralöl) versetzt. Nach 15 min Rühren im Eisbad wurden 51 µl (810 µmol) Iodmethan hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben. Es wurde 3x mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 143 mg (46% d. Th.) des gewünschten Produkts als Epimerengemisch.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.19/1.20 (d, 3H), 1.94 (dbr, 1H), 2.06 (dbr, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.89 (m, 3H), 2.87 (d, 3H), 3.00 (dd, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.57 (sbr, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.32 (sbr, 1H), 5.93 (m, 1H), 6.57 (d, 2H), 6.69/6.68 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.52 (d, 2H).

LCMS (Methode 3): R_t = 0.68 min; m/z = 464 (M+H)⁺

Epimerentrennung:

136 mg [1*S*-(1*R**,4*R**)]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid wurden mittels präparativer HPLC mit folgender Methode getrennt: System: Sepiatec: Prep SFC100; Säule: Chiralpak ID 5µm 250x20 mm; Eluent: CO₂ / Ethanol 65/35 + 0.5% Vol. Diethylamin; Fluss: 80 mL/min; Druck (outlet): 100 bar; Temperatur: 40°C; Detektion: UV 254 nm.

20

Beispiel 40.1:

[1*S*-[1*R**,2(*S**),4*R**]]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
44.5 mg, HPLC (Methode J): R_t = 3.20 min, Reinheit 97.4%

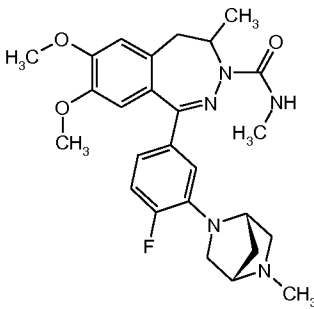
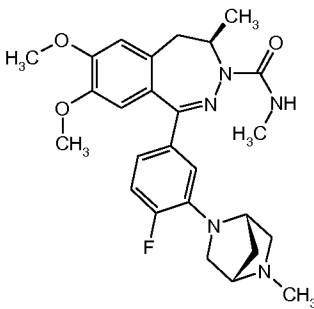
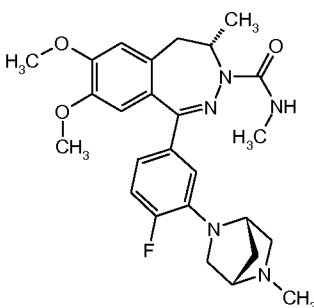
25

Beispiel 40.2:

[1*S*-[1*R**,2(*R**),4*R**]]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
42.3 mg, HPLC (Methode J): R_t = 4.76 min, Reinheit 99%

30

Analog Beispiel **40** wurden aus Beispiel **20** folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
41		[1 <i>S</i> -(1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)]-1-[4-Fluor-3-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro- <i>N</i> ,4-dimethyl-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.99/1.01 (d, 3H), 1.85/1.86 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.87 (d, 3H), 3.07/3.08 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.42 (sbr, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.27/4.29 (sbr, 1H), 5.41 (m, 1H), 6.40/6.45 (m, 1H), 6.62/6.63 (s, 1H), 6.67-6.83 (m, 2H), 6.71/6.71 (s, 1H), 6.96/7.00 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1.14 min; m/z = 482 (M+H) ⁺
41.1		[1 <i>S</i> -(1 <i>R</i> *,2(<i>S</i> *),4 <i>R</i> *)]-1-[4-Fluor-3-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro- <i>N</i> ,4-dimethyl-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode VIII Analyt. HPLC (Methode K): R _t = 1.18 min [α] _D ²⁰ = -199.8° (c = 1.00; Methanol)
41.2		[1 <i>S</i> -(1 <i>R</i> *,2(<i>R</i> *),4 <i>R</i> *)]-1-[4-Fluor-3-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro- <i>N</i> ,4-dimethyl-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode VIII Analyt. HPLC (Methode K): R _t = 1.38 min [α] _D ²⁰ = 89.1° (c = 1.00; Methanol)

Biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen

1. Assays

5 **1.1 Protein-Protein Wechselwirkungsassay**

Bindungsassay BRD4 / acetyliertes Peptid H4 ("PRQ")

Zur Beurteilung der BRD4-Bindungsstärke der in dieser Anmeldung beschriebenen Substanzen wurde deren Fähigkeit quantifiziert, die Wechselwirkung zwischen BRD4 (BD1) und acetyliertem
10 Histon H4 dosisabhängig zu hemmen.

Zu diesem Zweck wurde ein zeitaufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (TR-FRET) Assay verwendet, der die Bindung zwischen N-terminal His₆-getaggttem BRD4 (BD1) (Aminosäuren 67-152, wobei auch längere Konstrukte möglich sind, vorzugsweise Aminosäuren 44-168) und
15 einem synthetischen acetylierten Histon H4 (Ac-H4) Peptid mit Sequenz GRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK-Biotin misst. Das - im Haus nach Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468:1119-1123 produzierte - rekombinante BRD4 Protein wurde in *E. coli* exprimiert und mittels (Ni-NTA) Affinitäts- und (Sephadex G-75) Größenausschlusschromatografie gereinigt. Das Ac-H4 Peptid kann von z.B. Biosyntan (Berlin,
20 Deutschland) gekauft werden.

Im Assay wurden typischerweise 11 verschiedene Konzentrationen von jeder Substanz (0.1 nM, 0.33 nM, 1.1 nM, 3.8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 µM, 0,51 µM, 1,7 µM, 5,9 µM und 20 µM) als Duplikate auf derselben Mikrotiter-Platte gemessen. Dafür wurden 100-fach konzentrierte Lösungen in DMSO vorbereitet durch serielle Verdünnungen (1:3,4) einer 2 mM Stammlösung in eine klare,
25 384-Well Mikrotiter-Platte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Daraus wurden 50 nl in eine schwarze Testplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) überführt. Der Test wurde gestartet durch die Zufuhr von 2 µl einer 2.5-fach konzentrierten BRD4-Lösung (üblicherweise 10 nM Endkonzentration in den 5 µl des Reaktionsvolums) in wässrigem Assaypuffer [50 mM HEPES pH 7.5, 50 mM Natriumchlorid (NaCl), 0.25 mM CHAPS und 0,05% Serumalbumin (BSA)] zu
30 den Substanzen in der Testplatte. Darauf folgte ein 10-minütiger Inkubationsschritt bei 22°C für die Voräquilibrierung von putativen Komplexen zwischen BRD4 und den Substanzen. Anschließend wurden 3 µl einer 1.67-fach konzentrierten Lösung (im Assaypuffer) bestehend aus Ac-H4 Peptid (83,5 nM) und TR-FRET Detektionsreagenzien [16,7 nM Anti-6His-XL665 und 3,34 nM Streptavidin-Kryptat (beide von Cisbio Bioassays, Codolet, France), so wie 668 mM Kaliumfluorid
35 (KF)] zugegeben.

Die Mischung wurde dann im Dunkeln für eine Stunde bei 22°C und anschließend für mindestens 3 Stunden und maximal über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Bildung von BRD4 / Ac-H4 Komplexen wurde bestimmt durch die Messung des Resonanzenergietransfers von dem Streptavidin-Eu-Kryptat zum anti-6His-XL665 Antikörper der sich in der Reaktion befindet. Dafür wurden die

- 5 Fluoreszenzemission bei 620 nm und 665 nm nach Anregung bei 330-350 nm in einem TR-FRET Messgerät, z.B. ein Rubystar oder Pherastar (beide von BMG Lab Technologies, Offenburg, Germany) oder ein Viewlux (Perkin-Elmer), gemessen. Das Verhältnis der Emission bei 665 nm und bei 622 nm (Ratio) wurde als Indikator für die Menge der gebildeten BRD4/Ac-H4 Komplexe genommen.

10

Die erhaltenen Daten (Ratio) wurden normalisiert, wobei 0% Inhibition dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte) entsprach, bei denen alle Reagenzien enthalten waren. Dabei wurden anstatt von Testsubstanzen 50 nl DMSO (100%) eingesetzt. Inhibition von 100% entsprach dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von

- 15 Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte), bei denen alle Reagenzien außer BRD4 enthalten waren. Die Bestimmung des IC₅₀ Wertes erfolgte durch Regressionsanalyse auf Basis einer 4-Parameter Gleichung (Minimum, Maximum, IC₅₀, Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$).

20 **1.2 Zell-Assays**

Zellproliferationsassays

In Übereinstimmung mit der Erfindung, wurde die Fähigkeit der Substanzen die Zellproliferation zu hemmen bestimmt. Die Zellviabilität wurde mittels des alamarBlue® Reagenz (Invitrogen) in einem

25 Victor X3 Multilabel Reader (Perkin Elmer) bestimmt. Die Anregungswellenlänge war 530 nm und die Emissionswellenlänge 590 nm.

Die MOLM-13-Zellen (DSMZ, ACC 554) wurden zu einer Konzentration von 4000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

- 30 Die MV4-11-Zellen (ATCC, CRL 9591) wurden zu einer Konzentration von 5000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

Die B16F10-Zellen (ATCC, CRL-6475) wurden zu einer Konzentration von 300-500 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (DMEM mit Phenolrot, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

Die LOX-IMVI-Zellen (NCI-60) wurden zu einer Konzentration von 1000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

- 35 Die MOLP-8-Zellen (DSMZ, ACC 569) wurden zu einer Konzentration von 4000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 20% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

Die KMS-12-PE-Zellen (DSMZ, ACC 606) wurden zu einer Konzentration von 4000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 20% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

Die LAPC-4-Zellen (ATCC, PTA-1441TM) wurden zu einer Konzentration von 4000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 2 mM L-Glutamin, 10% cFCS) auf 96well

- 5 Microtiterplatten ausgesät. Ein Tag später wurden die LAPC-4-Zellen mit 1 nM Methyltrienolone und verschiedene Substanzverdünnungen behandelt.

Die MDA-MB-231-Zellen (DSMZ, ACC 732) wurden zu einer Konzentration von 4000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (DMEM/Ham's F12 Medium, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

- 10 Nach einer Übernachtinkubation bei 37°C wurden die Fluoreszenzwerte bestimmt (CI Werte). Dann wurden die Platten mit verschiedenen Substanzverdünnungen behandelt (1E-5 M, 3E-6 M, 1E-6M, 3E-7 M, 1E-7 M, 3E-8 M, 1E-8 M) und während 72 (MV4-11-, LOX-IMVI-Zellen), 96 (MOLM-13-, B16F10-, MDA-MB-431--Zellen), 120 (MOLP-8-, KMS-12-PE-Zellen) oder 168 (LAPC-4-Zellen) Stunden bei 37°C inkubiert. Anschließend wurden die Fluoreszenzwerte bestimmt (CO
- 15 Werte). Für die Datenanalyse wurden die CI Werte von den CO Werten abgezogen und die Ergebnisse verglichen zwischen Zellen, die mit verschiedenen Verdünnungen der Substanz oder nur mit Pufferlösung behandelt wurden. Die IC50-Werte (Substanzkonzentration, die für eine 50%ige Hemmung der Zellproliferation notwendig ist) wurden daraus berechnet.

Die Substanzen wurden in den Zelllinien der Tabelle 1 untersucht, die beispielhaft die angegebenen Indikationen vertreten:

Tabelle 1

5

Zelllinie	Quelle	Indikation
MOLM-13	DSMZ	Akute myeloische Leukämie
MV4-11	ATCC	Akute myeloische Leukämie
B16F10	ATCC	Melanom (BRAF Wild-Typ)
LOX IMVI	NCI-60	Melanom (BRAF mutiert)
MOLP-8	DSMZ	Multiples Myelom
KMS-12-PE	DSMZ	Multiples Myelom
LAPC-4	ATCC	Prostatakrebs
MDA-MB-231	DSMZ	Mammakarzinom

2. Ergebnisse:

10

2.1 Bindungsassay

Die Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse aus dem BRD4 (BD1) Bindungsassay.

15 **Tabelle 2**

Beispiel	IC₅₀ (BRD4) (μmol/l)
1	0,03
2	0,02
3	0,02
3.1	0,02
3.2	2,58
4	0,03
4.1	1,85
4.2	0,01
5	0,02

Beispiel	IC₅₀ (BRD4) (μmol/l)
19	0,14
20	0,41
21	0,09
22	0,05
23	0,06
24	0,07
25	0,05
26	0,06
27	0,11

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) (μmol/l)
5.1	0,02
5.2	1,36
6	0,03
6.1	1,23
6.2	0,02
8	0,14
8.1	0,06
8.2	2,05
9	0,25
9.1	0,2
9.2	>20,0
10	0,08
11	0,06
12	0,08
13	0,09
14	0,17
15	0,25
17	0,04
17.1	1,47
17.2	0,01
18	0,04
18.1	11,55
18.2	0,01

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) (μmol/l)
28	0,1
29	0,05
30	0,07
31	0,1
32	0,11
33	0,09
34	0,07
35	4,11
36	0,04
37	0,17
38	0,1
39	0,12
40	0,18
40.1	0,07
40.2	0,52
41	0,43
41.1	16,51
41.2	0,38

2.2 Zell-Assays

5 Die Tabellen 3A und 3B zeigen die Ergebnisse aus verschiedenen Zellproliferationsassays.

Tabelle 3A

Beispiel	MOLM-13 IC ₅₀ (μmol/l)	MV4-11 IC ₅₀ (μmol/l)	B16F10 IC ₅₀ (μmol/l)	LOX IMVI IC ₅₀ (μmol/l)	MOLP-8 IC ₅₀ (μmol/l)	KMS-12-PE IC ₅₀ (μmol/l)
1	0,14					

Beispiel	MOLM-13	MV4-11	B16F10	LOX IMVI	MOLP-8	KMS-12-PE
	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)
3	0,15					
3.1	0,07	0,04	0,04	0,28	0,04	0,05
4	0,10					
4.1	6,09					
4.2	0,04	0,03	0,02	0,17	0,02	0,03
5	0,21					
5.1	0,11					
6	0,18					
6.1	0,45					
6.2	0,05					
8	0,26		0,18		0,16	
8.1	0,18		0,13		0,10	
9	0,50		0,14		0,46	
10	0,15		0,15		0,08	
11	0,16		0,10		0,10	
12	0,22		0,17		0,14	

Beispiel	MOLM-13	MV4-11	B16F10	LOX IMVI	MOLP-8	KMS-12-PE
	IC ₅₀ (µmol/l)	IC ₅₀ (µmol/l)	IC ₅₀ (µmol/l)	IC ₅₀ (µmol/l)	IC ₅₀ (µmol/l)	IC ₅₀ (µmol/l)
13	0,56					
14	0,33		0,26		0,24	
15	0,60		0,59		0,48	
17.1	6,74		5,59		4,32	
17.2	0,10		0,08		0,06	
18	0,07		0,06		0,06	
18.2	0,03		0,03		0,03	
19	0,17		0,15		0,10	
20	1,07		1,43		0,77	
21	0,71					
22	0,55					
23	0,25					
24	0,39					
25	0,53					
26	0,55					
27	0,48		0,35		0,46	
29	0,22		0,10		0,09	
30	0,20				0,09	
33	0,22				0,11	
36	0,15		0,07		0,09	
37	0,42		0,42		0,45	
38	0,17		0,40		0,14	
40	0,39		0,45		0,24	
40.1	0,20		0,21		0,10	
41	1,14		1,47		0,69	

Tabelle 3B

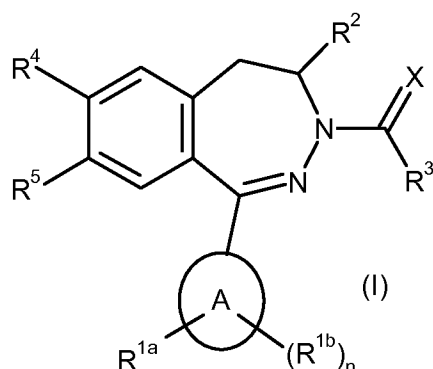
Beispiel	LAPC-4 IC₅₀ (μmol/l)	MDA-MB-231 IC₅₀ (μmol/l)	
3.1	0,02	0,08	
4.2	0,01	0,04	

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5

10



15

in der

X

für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

A

für einen monozyklischen Heteroarylring mit 5 oder 6 Ringatomen steht,
oder

für einen Phenylring steht,

20

R^{1a}

für einen Spirocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl-, Bicycloalkyl-,
Heterobicycloalkyl-rest, einen verbrückten Cycloalkylrest oder einen
verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen
bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Aryl-
oder Heteroarylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit
Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-,
C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-,
Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹,
-S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest
mit 3 bis 8 Ringatomen,

25

30

n

für 0, 1 oder 2 steht,

35

R^{1b}

für Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für einen C₁-C₆-Alkyl-,
C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-,

- Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht,
- 5 R² für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C₃- oder C₄-Cycloalkylrest steht,
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
- oder
- 10 für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl,
- 20 oder
- für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl,
- 25 Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- oder
- für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 30 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 35 oder
- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das

- gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- oder
- für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, worin Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclyl- gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein können mit Halogen, C₁-C₃-Alkoxy- oder C₁-C₃-Alkyl-,
- R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- steht,
- sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- A für einen monocyclischen Heteroarylring mit 6 Ringatomen steht, der ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann,
- oder
- für einen Phenylring steht,
- R^{1a} für einen Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkylrest oder einen

- verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Arylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan, Nitro,
- 5 Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 10 n für 0, 1 oder 2 steht,
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für einen C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht,
- 15 R² für Methyl steht,
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- 20 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino- oder Amino-C₁-C₆-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl-,
- 30 oder für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-,
- 35

- C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- oder
- 5 für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-,
- 10 oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy,
- 15 C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8
- 20 Ringatomen, oder
- für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-,
- 25 C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 30 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl, monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder
- 35 monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht,
- R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- steht,

sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

- 5 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- A für einen Phenylring steht,
- R^{1a} für einen Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkyl- oder einen
- 10 verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen
- bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Arylrest
- steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
- oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan, Nitro,
- Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-
- 15 Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-
- Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-
- , Fluor-C₁-C₆-Alkyl-, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-,
- Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -
- C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, oder
- einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 20 n für 0 oder 1 steht,
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für einen C₁-C₃-Alkyl-,
- C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-
- C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen
- Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,
- 25 R² für Methyl steht,
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-
- Alkylamino- steht,
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro,
- Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,
- 30 oder
- für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-
- Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-
- Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
- 35 verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy,
- Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino- oder
- Amino-C₁-C₃-Alkyl-,

- oder
für C₃-C₇-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy,
C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-,
5 Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, oder einem monocyclischen
Heterocyclrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
oder
für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
10 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-,
C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-
Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder
einem monocyclischen Heterocyclrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
oder
15 für monozyklisches Heterocycl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-,
C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-
Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder
20 einem monocyclischen Heterocyclrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
oder
für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy,
C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-
25 C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-
, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem
monocyclischen Heterocyclrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder
Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
30 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-
C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl, monocyclisches Heterocycl- mit
3 bis 8 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6
Ringatomen steht,
R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- steht,
35 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- 5 A für einen Phenylring steht,
- R^{1a} für einen Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkyl- oder einen
verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen
bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Arylrest
steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
10 oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan, Nitro,
Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Hydroxy-
C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkylamino-, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-
C₄-Alkyl-, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-,
Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-
15 C₄-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸,
-S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, oder einem monocyclischen
Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- n für 0 oder 1 steht,
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für einen C₁-C₃-Alkyl-,
20 C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-
C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen
Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,
- R² für Methyl steht,
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-
25 Alkylamino- steht,
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro,
Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,
oder
für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-
30 Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-
Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy,
Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino- oder
Amino-C₁-C₃-Alkyl-,
35 oder
für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das

- gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder
- 5 einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder
- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-,
- 10 C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder
- für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy,
- 15 C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen,
- 20 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl, monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6
- 25 Ringatomen steht,
- R⁹ für C₁-C₄-Alkyl- steht,
- sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 30
5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- A für einen Phenylring steht,
- 35 R^{1a} für einen Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkyl- oder einen verbrückten Heterocycloalkylrest, einen Naphthylrest oder einen

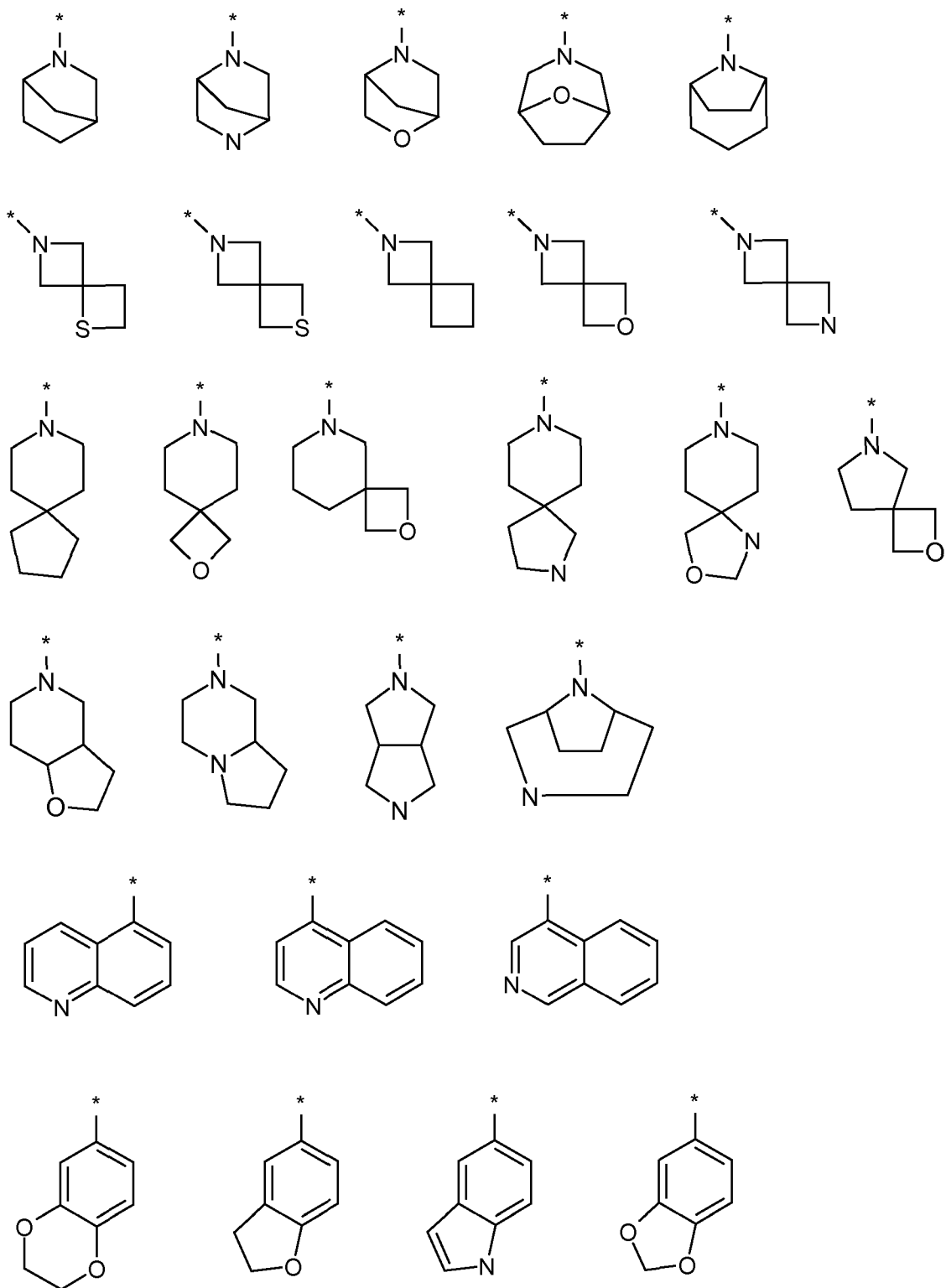
- bicyclischen Heteroarylrest, oder einen teilgesättigten bicyclischen Arylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor- C₁-C₄-Alkyl-,
- 5 C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl, Pyridinyl-, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
- n für 0 oder 1 steht,
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyan, oder für einen C₁-C₃-Alkyl-,
- 10 C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Rest steht,
- R² für Methyl steht,
- R³ für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,
- 15 oder
- für C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₄-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy,
- 20 Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino- oder Amino-C₁-C₃-Alkyl-,
- oder
- für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 25 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
- oder
- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 30 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
- oder
- für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy,
- 35 C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, oder

- Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
R⁸ für Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-
C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl, monocyclisches Heterocyclyl- mit
4 bis 7 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6
5 Ringatomen steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 10
6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
A für einen Phenylring steht,
R^{1a} für die Reste Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Spiro[3.3]heptyl-,
15 Bicyclo[3.2.1]octyl-, Spiro[3.4]octyl-, Bicyclo[4.2.1]nonyl-,
Spiro[3.5]nonyl-, Spiro[4.5]decyl- steht, die ein, zwei oder drei gleiche oder
verschiedene Heteroatome, die ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff
und Schwefel enthalten, und die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich
oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan,
20 Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor- C₁-C₄-Alkyl-,
C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem
Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl, Phenyl-C₁-C₂-
Alkyl, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
oder
25 für die Reste Perhydrofuro[3,2-c]pyridinyl-, Perhydropyrrolo[1,2-
a]pyrazinyl-, Perhydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-,
Indolyl-, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl-, 1,3-Benzodioxolyl-, 2,3-Dihydro-
1-benzofuranyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder
verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-
30 C₄-Alkyl, Fluor- C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-
Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringgliedern,
Phenyl, Halophenyl, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
n für 0 oder 1 steht,
R^{1b} für Fluor, Chlor oder Cyan steht,
35 R² für Methyl steht,
R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,

- 5 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, oder für C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkoxy, oder
- 10 für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyan, Nitro, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, oder
- 15 für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, oder
- 20 für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
- R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy- steht, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 25
7. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- A für einen Phenylring steht,
- 30 R^{1a} für die Reste Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Spiro[3.3]heptyl-, Bicyclo[3.2.1]octyl-, Spiro[3.4]octyl-, Bicyclo[4.2.1]nonyl-, Spiro[3.5]nonyl-, Spiro[4.5]decyl- steht, die ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome, die ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten, und die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich
- 35 oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, Fluor-C₁-C₄-

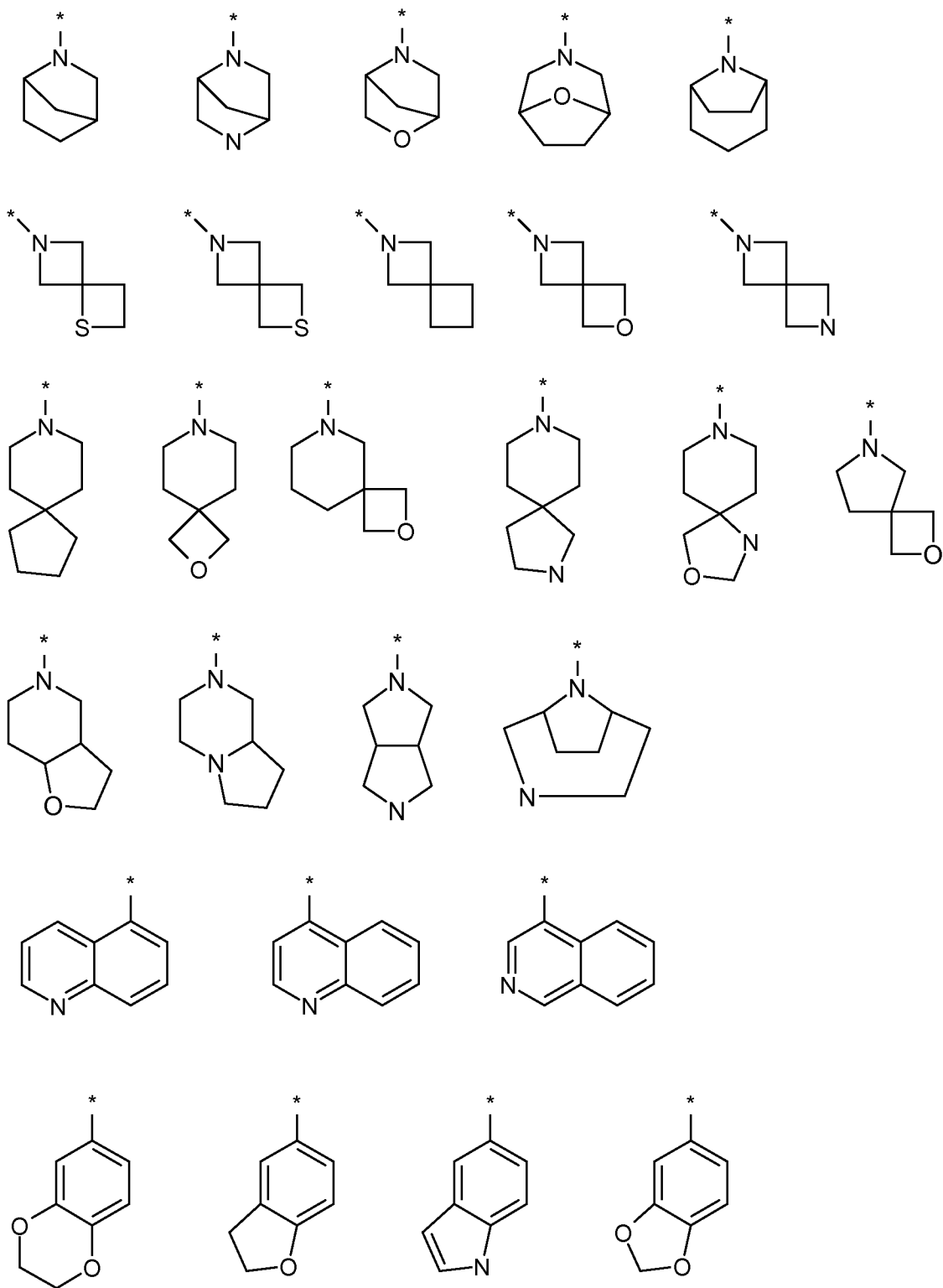
- Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
oder
5 für die Reste Perhydrofuro[3,2-c]pyridinyl-, Perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-, Perhydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Indolyl-, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl-, 1,3-Benzodioxolyl-, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-
10 C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
n für 0 oder 1 steht,
15 R^{1b} für Fluor, Chlor oder Cyan steht,
R² für Methyl steht,
R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkoxy- steht,
R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-alkoxy-,
20 oder
für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder zweifach substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy- oder Halogen,
R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy - steht,
25 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 30 8. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, in der
X für ein Sauerstoffatom steht,
A für einen Phenylring steht,
R^{1a} für die Reste 2-Azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2-Azaspiro[3.3]heptyl-,
35 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2,6-Diazaspiro[3.3]heptyl-,

- 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl-, 8-Azabicyclo[3.2.1]octyl-,
2-Oxa-6-azaspiro[3.4]octyl-, 3,9-Diazabicyclo[4.2.1]nonyl-,
2-Oxa-6-azaspiro[3.5]nonyl-, 2-Oxa-7-azaspiro[3.5]nonyl-,
8-Azaspiro[4.5]decyl-, 2,8-Diazaspiro[4.5]decyl-,
5 3-Oxa-1,8-diazaspiro[4.5]decyl-, Perhydrofuro[3,2-c]pyridinyl-,
Perhydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl-, Perhydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl-,
Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Indolyl-, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl-,
1,3-Benzodioxolyl-, 2,3-Dihydro-1-benzofuranyl- steht, wobei die genannten
10 Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-
Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl-,
monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl,
Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
n für 0 oder 1 steht,
15 R^{1b} für Fluor steht,
R² für Methyl steht,
R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkoxy- steht,
R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkoxy- oder Fluor-C₁-C₃-alkoxy-,
20 oder
für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 Ringatomen, der mindestens
ein Stickstoffatom enthält, über welches er an den Rest des Moleküls
gebunden ist, und der ein- oder zweifach substituiert sein kann mit C₁-C₃-
Alkyl oder Halogen,
25 R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy - steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 30 9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, in der
X für ein Sauerstoffatom steht,
A für einen Phenylring steht,
R^{1a} für die Reste
- 35



- wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet, und die Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringgliedern, Phenyl, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl-, Phenoxy-, oder -C(=O)-R⁸,
 5 n für 0 oder 1 steht,
 R^{1b} für Fluor steht,
 R² für Methyl steht,
 10 R³ für C₁-C₃-Alkylamino- steht,
 R⁴ für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
 R⁵ für Methoxy-, Trifluormethoxy-, oder 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl steht,
 R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy steht,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 15 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, in der
 X für ein Sauerstoffatom steht,
 20 A für einen Phenylring steht,
 R^{1a} für die Reste



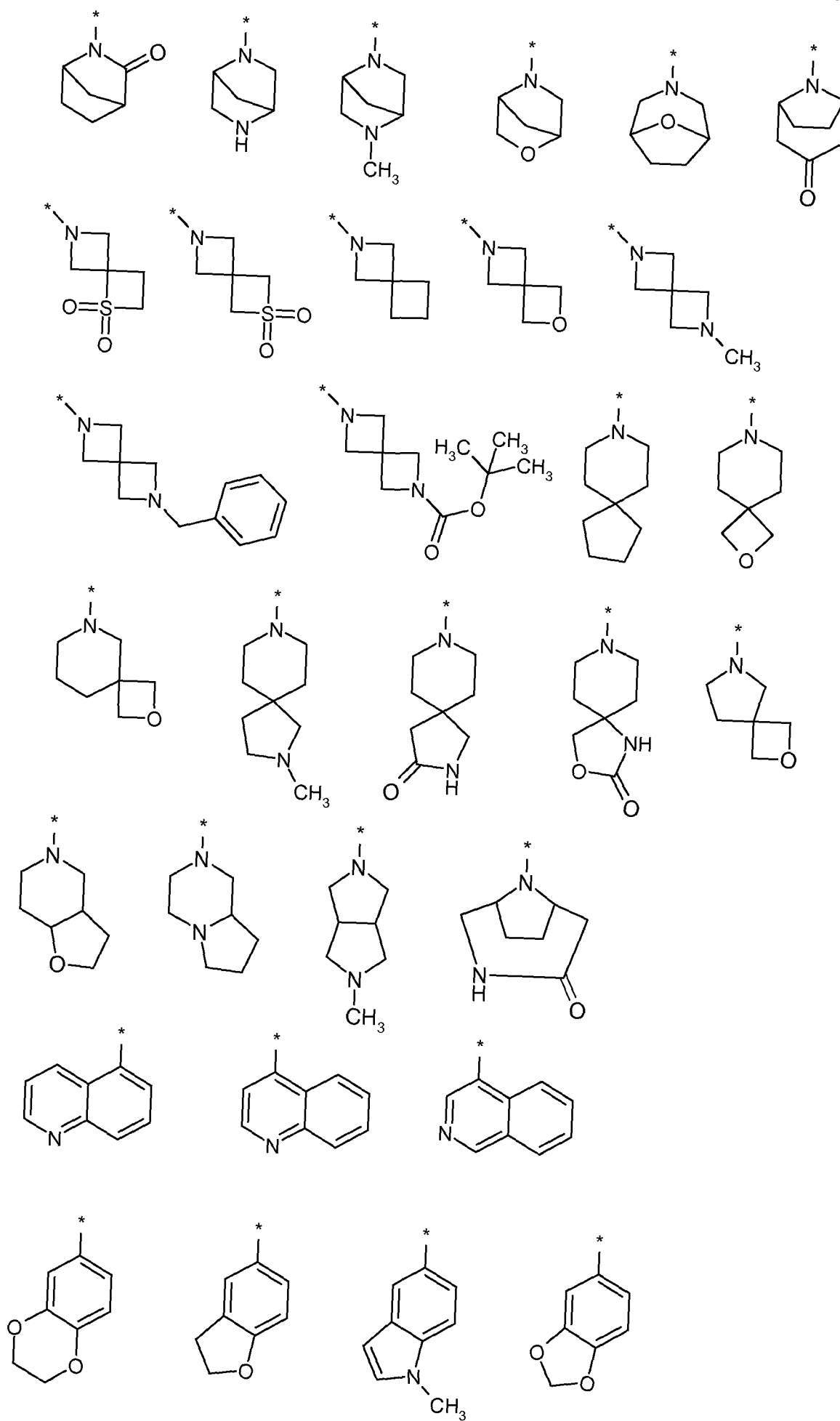
steht, wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls

kennzeichnet, und die Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy-, Ethoxy-, Benzyl-, Phenyl-, Phenoxy-

oder $-C(=O)-R^8$,

- 5 n für 0 oder 1 steht,
 R^{1b} für Fluor steht,
 R^2 für Methyl steht,
 R^3 für C_1-C_3 -Alkylamino- steht,
 R^4 für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
 R^5 für Methoxy-, Trifluormethoxy-, oder 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl steht,
 R^8 für Methyl oder *tert.*-Butoxy- steht,
10 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, in der
15 X für ein Sauerstoffatom steht,
 A für einen Phenylring steht,
 R^{1a} für die Reste



steht,
wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Resten des Moleküls kennzeichnet,
n für 0 oder 1 steht,
R^{1b} für Fluor steht,
5 R² für Methyl- steht,
R³ für Methylamino- steht,
R⁴ für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
R⁵ für Methoxy-, Trifluormethoxy-, oder 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
10 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 11:
- 15
- [1*S*-(1*R**,4*S**)]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - {1*S*-[1*R**,2(*S**),4*S**]}-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - 20 - (4*S*)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - (4*R*)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - (±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - 25 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - 30 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 5 - (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 10 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- *tert*-Butyl-6-{4-[(±)-7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat;
- 15 - *tert*-Butyl-6-{4-[(4*S*)-7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat;
- *tert*-Butyl-6-{4-[(4*R*)-7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat;
- (±)-1-[4-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 20 - (4*S*)-1-[4-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*R*)-1-[4-(8-Azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 25 - (±)-1-[4-(6-Benzyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.5]non-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]non-7-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 5 - (±)-1-[3-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[3-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)-4-fluorphenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-8-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-[4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 10 - (4*R*)-8-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-[4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*S*)-8-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-[4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 15 - (±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*R*)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*S*)-1-[4-(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 20 - [1*S*-(1*R**,4*R**)]-1-[4-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-*N*,4-dimethyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- [1*S*-(1*R**,4*R**)]-1-[3-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-fluorphenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-*N*,4-dimethyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 25 - (±)-1-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- (±)-1-[4-(Chinolin-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(Chinolin-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 5 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-indol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(Isochinolin-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 10 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]oct-6-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 15 - (±)-1-[4-(Hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-methyl-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 20 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(3*aR*,6*aS*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(2,2-Dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 25 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(Hexahydrofuro[3,2-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- ($\pm$)-1-[4-(2-Azaspiro[3.3]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- ($\pm$)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(6-methyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 5 - ($\pm$)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-9-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- [1*S*-(1*R**,4*R**)]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- [1*S*-(1*R**,2(*S**),4*R**)]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 10 - [1*S*-(1*R**,2(*R**),4*R**)]-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- [1*S*-(1*R**,4*R**)]-1-[4-Fluor-3-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-*N*,4-dimethyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 15 - [1*S*-(1*R**,2(*R**),4*R**)]-1-[4-Fluor-3-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-*N*,4-dimethyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

und

20

13. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Therapie von hyper-proliferativen Erkrankungen, benignen Hyperplasien, inflammatorischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Sepsis, viralen Infektionen, Gefäßerkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen.

25

14. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

30

15. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, in der männlichen Fertilitätskontrolle.
16. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Therapie von
Leukämien, Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen
5 Myelomen.
17. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 12 zur
Herstellung eines Medikamentes.
10
18. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur
Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen des Menschen oder eines anderen
Säugetiers.
15
19. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 in Kombination mit einem
weiteren Wirkstoff.
20
20. Pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung der Formel (I) gemäß einem der
Ansprüche 1 bis 12.