

2,3-Benzodiazepine

Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitorische, insbesondere BRD4-inhibitorische
5 substituierte Phenyl-2,3-Benzodiazepine, pharmazeutische Mittel enthaltend die
erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren prophylaktische und therapeutische Verwendung
bei hyperproliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen. Desweiteren betrifft
diese Erfindung die Verwendung von BET-Proteininhibitoren in benignen Hyperplasien,
atherosklerotische Erkrankungen, Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Gefäßerkrankungen, viralen
10 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 3 oder Histon 4) 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, 287: 28840-28851; Zou et al.,
25 Oncogene, 2013, doi:10.1038/onc.2013.179). Die 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 Zellcyclus. 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).
- 5 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).
- 10 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).
- 15 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).
- 20 Das Fusionsprotein verhindert Zelldifferenzierung und fördert Proliferation (Yan et al., J. Biol. Chem., 2011, 286:27663-27675; Grayson et al., 2013, doi:10.1038/onc.2013.126). Das Wachstum von davon abgeleiteten in vivo Modellen wird durch einen BRD4-Inhibitor gehemmt (Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468:1067-1073).
- 25 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).
- 30 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;
- 35

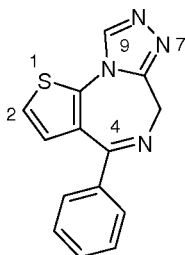
McBride und Jang, *Viruses*, 2013, 5:1374-1394). Auch das Herpesvirus, das für das Kaposi-Sarkom verantwortlich ist, interagiert mit verschiedenen BET-Proteinen, was für die Krankheitsbeständigkeit wichtig ist (Viejo-Borbolla et al., *J. Virol.*, 2005, 79:13618-13629; You et al., *J. Virol.*, 2006, 80:8909-8919). 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).

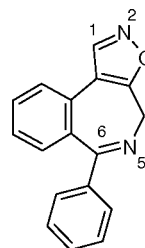
BET-Proteine regulieren auch die Expression des ApoA1-Gens, das eine wichtige Rolle in Atherosklerose und in inflammatorischen Prozessen spielt (Chung et al., *J. Med. Chem.*, 2011, 54:3827-3838). Apolipoprotein A1 (ApoA1) ist ein Hauptbestandteil von High Density Lipoproteine (HDL) und erhöhte Expression 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).

Stand der Technik

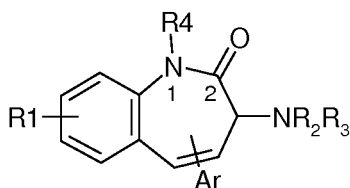
Die bei der Betrachtung des strukturellen Standes der Technik angewendete Nomenklatur wird durch die nachfolgende Abbildung verdeutlicht:



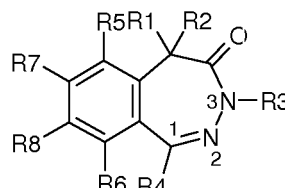
4-Phenyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin



6-Phenyl-4*H*-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 nur sehr wenige 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. 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.

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 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 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.

10 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 inflammatorischen Erkrankungen, bei atherosklerotischen Erkrankungen und bei der männlichen
15 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
20 heterozyklischen 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.; 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
25 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 Position wie z.B. Trifluormethoxy oder Alkylaminosulfonylphenyl an der Benzo-
30 Einheit.

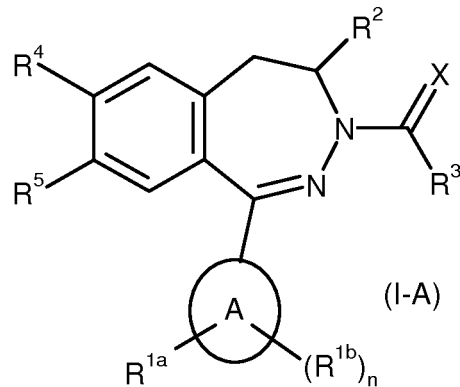
Die erfindungsgemässen Verbindungen unterscheiden sich auch von den bekannten psychopharmakologischen 2,3-Benzodiazepin-Derivaten, die Hemmer des Adenosin-Transporters und des MT2-Rezeptors sind (WO2008/124075, Teva Pharm).

35 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.

5

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



in der

10

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht, und

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

R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht,

15

oder

für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-Rest steht,

20

oder

für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, 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-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, 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

25

- bis 8 Ringatomen,
 oder
 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit
- 5 Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8
- 10 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy-substituiert sein kann,
 oder
- 15 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, -C(=O)NH₂, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6
- 20 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- 25 und
- n für 0, 1 oder 2 steht, und
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro und/oder für einen C₁-C₆-Alkyl-,
- 30 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 bis 8 Ringatomen steht, und
- R² für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C₃- oder C₄-Cycloalkylrest steht, und
- 35 R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und

- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
5 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-
10 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,
oder
15 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 monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
20 oder
für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-
25 Cycloalkyl, und/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, Cyano, 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
30 Ringatomen,
oder
35 für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden

- substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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, und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, 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, besonders gut für eine Vielzahl prophylaktischer und therapeutischer Verwendungen geeignet sind, insbesondere bei hyperproliferativen Erkrankungen, bei Tumorerkrankungen sowie als BET-Proteininhibitoren bei viralen Infektionen, bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei inflammatorischen Erkrankungen, bei atherosklerotischen Erkrankungen und bei der männlichen Fertilitätskontrolle.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A), wie oben beschrieben, mit der Maßgabe, dass,

- wenn A für einen Phenylring steht und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-, stehen, 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-, 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,
- R^{1a} nicht für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder für

- einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-
- 5 Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-Rest steht,

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

10 und tierischen Erkrankungen dar, insbesondere von Krebserkrankungen.

Der Erfindung liegen folgende Definitionen zu Grunde:

Alkyl:

- 15 Alkyl steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit in der Regel 1 bis 6 (C₁-C₆-Alkyl), bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃-Alkyl).
Beispielhaft seien genannt:
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-,
- 20 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-.
- Bevorzugt sind ein Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder tert-Butylrest.

25 Cycloalkyl:

- Cycloalkyl steht für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit in der Regel 3 bis 10 (C₃-C₁₀-Cycloalkyl-), bevorzugt 3 bis 8 (C₃-C₈-Cycloalkyl-), und besonders bevorzugt 3 bis 7 (C₃-C₇-Cycloalkyl-) Kohlenstoffatomen.
- 30 Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Cycloalkylreste seien genannt:
Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptyl-.
- Besonders bevorzugt ist ein Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder ein Cyclohexylrest.
- Beispielhaft für bicyclische Cycloalkylreste seien genannt:
Perhydropentalenyl-, Decalinyl-.

Phenylalkyl:

Unter Phenyl-C₁-C₆-alkyl- ist eine Gruppe zu verstehen, die zusammengesetzt ist aus einem gegebenenfalls substituierten Phenylrest und einer C₁-C₆-Alkyl-Gruppe, und die über die C₁-C₆-

- 5 Alkyl-Gruppe an den Rest des Moleküls gebunden ist. Der Alkylrest hat hierbei die oben unter Alkyl angegebenen Bedeutungen. Bevorzugt ist Phenyl-C₁-C₃-alkyl-.

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

- 10 Alkoxy:

Alkoxy- steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Alkyletherrest der Formel -O-Alkyl mit in der Regel 1 bis 6 (C₁-C₆-Alkoxy-), bevorzugt 1 bis 3 (C₁-C₃-Alkoxy) Kohlenstoffatomen.

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

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

- 15

Alkoxyalkyl

Alkoxyalkyl- steht für einen mit Alkoxy substituierten Alkylrest.

C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl- bedeutet dabei, dass die Bindung an das übrige Molekül über den Alkylteil erfolgt..

- 20

Alkoxyalkoxy

Alkoxyalkoxy- steht für einen mit Alkoxy substituierten Alkoxyrest.

C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy- bedeutet dabei, dass die Bindung an das übrige Molekül über den inneren C₂-C₃-Alkoxyteil erfolgt.

- 25

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.

- 30 Bevorzugt ist die Bindung an Kohlenstoff unter Bildung einer Carbonyl-Gruppe -C(=O)-.

Bevorzugt ist weiterhin die Bindung zweier doppelt gebundener Sauerstoffatome an ein Schwefelatom unter Bildung einer Sulfonyl-Gruppe -S(=O)₂-.

Alkylamino

- 35 Alkylamino- steht für einen Aminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten mit in der Regel 1 bis 6 (C₁-C₆-Alkylamino-), bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoff-

atomen (C₁-C₃-Alkylamino-).

(C₁-C₃)-Alkylamino- steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

5 Beispielhaft seien genannt:

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-.

10

Alkylaminocarbonyl

Alkylaminocarbonyl- steht für die Gruppe Alkylamino-C(=O)- mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten mit in der Regel 1 bis 6 (C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-), bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-).

15

Cycloalkylaminocarbonyl

Cycloalkylaminocarbonyl- steht für die Gruppe Cycloalkyl-NH-C(=O)- mit einem Cycloalkylsubstituenten, in der Regel bestehend aus 3 bis 6 (C₃-C₆-Cycloalkylaminocarbonyl-) Kohlenstoffatomen.

20 Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Cyclopropylaminocarbonyl- und Cyclopentylaminocarbonyl-.

Alkylcarbonyl

Alkylcarbonyl- steht für die Gruppe -C(=O)-Alkyl mit in der Regel 1 bis 6 (C₁-C₆-Alkylcarbonyl-),

25 bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil.

Beispielhaft genannt sind Acetyl- und Propanoyl-.

Alkylcarbonylamino

Alkylcarbonylamino- steht für die Gruppe Alkyl-C(=O)-NH- mit in der Regel 1 bis 6

30 (C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-), bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil.

Alkoxy carbonyl

Alkoxy carbonyl- steht für die Gruppe -C(=O)-O-Alkyl mit in der Regel 1 bis 6

35 (C₁-C₆-Alkoxy carbonyl-), bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil.

Beispielhaft seien genannt:

Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, *tert*-Butoxycarbonyl-, n-Pentyloxycarbonyl- und n-Hexyloxycarbonyl-.

5 Alkylsulfonyl

Alkylsulfonyl- steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Rest der Formel $-S(=O)_2$ -Alkyl mit in der Regel 1 bis 6 (C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl-), bevorzugt 1 bis 3 (C_1 - C_3 -Alkylsulfonyl-) Kohlenstoffatomen.

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

10 Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, Propylsulfonyl-.

Alkylsulfinyl

Alkylsulfinyl- steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Rest der Formel $-S(=O)$ -Alkyl mit in der Regel 1 bis 6 (C_1 - C_6 -Alkylsulfinyl-), bevorzugt 1 bis 3 (C_1 - C_3 -Alkylsulfinyl-)

15 Kohlenstoffatomen.

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Propylsulfinyl-.

Alkylsulfonylamino

20 Alkylsulfonylamino- steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Rest der Formel $-NH-S(=O)_2$ -Alkyl mit 1 bis 3 (C_1 - C_3 -Alkylsulfonyl-) Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe.

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino-, Propylsulfonylamino-.

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-.

Cycloalkylaminosulfonyl

Cycloalkylaminosulfonyl- steht für die Gruppe Cycloalkyl- $NH-S(=O)_2$ - mit einem Cycloalkylsubstituenten, in der Regel bestehend aus 3 bis 6 (C_3 - C_6 -Cycloalkylaminosulfonyl-)

35 Kohlenstoffatomen.

Beispielhaft und bevorzugt sei genannt:

Cyclopropylaminosulfonyl-.

Heteroatome

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

5

Heteroaryl

Heteroaryl bedeutet ein monovalentes, monocyclisches aromatisches Ringsystem mit 5 oder 6 Ringatomen, wovon mindestens eines ein Heteroatom ist. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome vorkommen. Die Bindungswertigkeit kann sich an einem beliebigen aromatischen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom befinden.

10

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

Heteroarylreste mit 5 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

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

Heteroarylreste mit 6 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- und Triazinyl-.

20

Heterocyclyl

Heterocyclyl bedeutet ein nicht aromatisches monocyclisches Ringsystem mit mindestens einem Heteroatom oder einer Heterogruppe. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome vorkommen. Als Heterogruppen können $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ oder $-N^+(O^-)-$ vorkommen.

25

Ein monocyclischer Heterocyclylring gemäß der vorliegenden Erfindung kann 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 8 oder 4 bis 7, besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringatome aufweisen.

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

30 Aziridinyl-.

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 4 Ringatomen seien genannt:

Azetidinyl-, Oxetanyl-.

35 Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 5 Ringatomen seien genannt:

Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Pyrazolidinyl-, Pyrrolinyl-, Dioxolanyl- und Tetrahydrofuranlyl-.

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclreste mit 6 Ringatomen seien genannt: Piperidinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Dioxanyl-, Tetrahydropyran- und Thiomorpholinyl-.

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

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

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

- Bevorzugt sind 5- bis 8- und 4 bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S.

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

N-Heterocycl

N-Heterocycl bedeutet ein nicht aromatisches cyclisches Ringsystem mit mindestens einem

- 15 Stickstoffatom als Heteroatom, das über das Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist.

Halogen

Die Bezeichnung Halogen umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod.

- 20 Bevorzugt sind Fluor und Chlor.

Halo

Halo steht für Halogen und umfasst Fluor, Chlor und Brom und bezeichnet einen mit Fluor, Chlor oder Brom substituierten Rest, wie zum Beispiel Halophenyl, welches einen ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor und/oder Brom substituierten Phenylrest bedeutet.

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

- 30 Halogensubstituenten. Sind mehrere Halogensubstituenten enthalten, so können diese auch verschieden sein. Bevorzugt sind Fluor-C₁-C₃-Alkyl-Reste.

Beispielhaft und bevorzugt seien weiterhin genannt:

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

- 35 Besonders bevorzugt sind Trifluormethyl-, 2,2-Difluorethyl und 2,2,2-Trifluorethyl.

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-C₃-alkoxy-Reste.

Beispielhaft und besonders bevorzugt seien genannt:

Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder 2,2,2-Trifluorethoxy-.

Hydroxyalkyl

10 Hydroxyalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Hydroxysubstituenten.

Ein Hydroxy-C₁-C₆-Alkylrest ist ein Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einem Hydroxysubstituenten. Bevorzugt ist Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-.

15 Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A), in der

X für ein Sauerstoffatom steht,

A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht,

R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht,
 oder

20 für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-Rest
 25 steht,

oder

für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy,

30 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-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, 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

35 mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
 oder

- für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy- substituiert sein kann, oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, -C(=O)NH₂, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- n für 0, 1 oder 2 steht, und
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyano, 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 bis 8 Ringatomen steht, und
- R² für Methyl steht, und
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder

- C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
oder
für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-
Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-
5 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-, einem monocyclischen
Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einem monocyclischen
10 Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen
Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert
sein können durch C₁-C₃-Alkyl-,
oder
für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
15 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, Halogen-
C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/oder einem monocyclischen
Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
20 oder
für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-
C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
25 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 einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der
30 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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
35 monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
oder

- für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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, und
- 5 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
- 10 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, 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, und
- R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- steht,
- 15 mit der Maßgabe, dass,
- wenn A für einen Phenylring steht und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
- 20 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
- 25 Amino-C₁-C₆-Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl-,
- R^{1a} nicht für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder für
- 30 einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-Rest steht,
- 35 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,

physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Mehr bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A), in der

- 5 X für ein Sauerstoffatom steht,
 A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht,
 R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht,
 oder
 für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-
 10 Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-
 C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-,
 Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-,
 Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-Rest
 steht,
 15 oder
 für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-
 , C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
 20 Alkylamino-, 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-, 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 mit einem
 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 25 oder
 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-
 C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-
 30 Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-
 C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷,
 -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen
 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen und/oder mit einem monocyclischen
 Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen und/oder mit einem Phenylrest, der
 35 seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
 Halogen, C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy- substituiert sein kann,

- oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, -C(=O)NH₂, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- 15 n für 0 oder 1 steht, und
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyano, 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, und/oder einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, und
- 20 R² für Methyl steht, und
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
- 25 oder
- für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die 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-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und
- 30 Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch
- 35

- C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
 oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy,
 5 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-, Halogen-
 C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/oder einem monocyclischen
 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 oder
 10 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-
 15 C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, und/oder einem
 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 oder
 für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 20 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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 4 bis 7 Ringatomen,
 25 oder
 für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-
 30 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 4 bis 7 Ringatomen, und
 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-
 C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
 35 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-
 C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, monocyclisches

Heterocyclyl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und
R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- steht,
mit der Maßgabe, dass,
wenn A für einen Phenylring steht und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für
5 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-
C₆-Alkylaminosulfonyl-,
oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-
Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die ein- oder mehrfach, gleich oder
10 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-,
einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem
monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen
Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können
15 durch C₁-C₃-Alkyl-,
R^{1a} nicht für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder für
einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-
Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-
C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-
20 , Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-
Alkoxy-carbonyl-Rest steht,

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

25

Noch mehr bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A), in der

X für ein Sauerstoffatom steht,
A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht,
30 R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht,
oder
für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-
Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-
C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-,
35 Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-,
Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-Rest

- steht,
oder
für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 5 kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, 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-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸,
- 10 -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder
für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 15 kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen
- 20 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy- substituiert sein kann,
oder
- 25 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, -C(=O)NH₂, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen
- 30 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-
- 35

- C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- n für 0 oder 1 steht, und
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder für einen C₁-C₆-Alkyl-,
C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-
5 C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Rest und/oder einen monocyclischen
Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, und
- R² für Methyl steht, und
- R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro,
10 Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-
C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder
C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
oder
für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-
15 Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-
Alkylaminosulfonyl-, die 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-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7
20 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6
Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und
Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch
C₁-C₃-Alkyl,
oder
25 für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der 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-, Halogen-
C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen
30 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder
für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-
35 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-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der
- 5 gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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
- 10 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für einen Phenylrest, der gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
- 15 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 4 bis 7 Ringatomen, und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-
- 20 C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, monocyclisches Heterocyclyl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und
- R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- steht,
- 25 mit der Maßgabe, dass,
- wenn A für einen Phenylring und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
- 30 oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die 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-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem
- 35 monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenfalls einfach substituiert sein können

- durch C₁-C₃-Alkyl,
 R^{1a} nicht Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder
 für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-
 Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-
 5 C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alk-
 oxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-
 Alkoxy-carbonyl-Rest steht,
- 10 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A), in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
 15 A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht,
 R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht,
 oder
 für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-
 Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-
 20 C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-,
 Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-,
 Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-Rest
 steht,
 oder
 25 für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, 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-
 30 C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-,
 Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, 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 mit einem
 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 oder
 35 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein

- 5 kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷,
 10 -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy- substituiert sein kann,
 15 oder
 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, -C(=O)NH₂, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen
 20 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
 n für 0 oder 1 steht, und
 25 R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyano, 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 und/oder einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, und
 R² für Methyl steht, und
 30 R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
 R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Cyano, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy- steht, und
 R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl- steht,
 35

- oder
für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-
Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-
Alkylaminosulfonyl- steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
5 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-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7
Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6
Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und
10 Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch
C₁-C₃-Alkyl,
oder
für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy,
15 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-, Halogen-
C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/oder einem monocyclischen
Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder
20 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-
25 C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, und/oder einem
monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder
für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
30 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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 4 bis 7 Ringatomen,
35 oder
für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

5 verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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 4 bis 7 Ringatomen, und
R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-,
10 Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- steht,

mit der Maßgabe, dass,

15 wenn A für Phenyl steht, R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy- steht und R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl- steht,
oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl- steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder
20 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-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können
25 durch C₁-C₃-Alkyl,
R^{1a} nicht für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-,
30 , Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-Rest steht,

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

35

Ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A), in der

- X für ein Sauerstoffatom steht,
A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht,
R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht,
oder
5 für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-Rest
10 steht,
oder
für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-
15 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-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, 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 mit einem
20 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder
für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-
25 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-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen
30 Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy- substituiert sein kann,
oder
für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
35 verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, -C(=O)NH₂, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- n für 0 oder 1 steht, und
- R^{1b} für Fluor steht, und
- R² für Methyl steht, und
- R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
- 15 R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Cyano, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy- steht, und
- R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl- steht,
- 20 oder
- für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl- steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
- 25 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-, einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocycl- und
- 30 Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl,
- für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest steht, der 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-, Halogen-
- 35 C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/oder einem monocyclischen

- Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 oder
 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 5 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-, und/oder einem
 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 10 oder
 für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-
 C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-
 15 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 4 bis 7 Ringatomen,
 oder
 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 20 verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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
 25 einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und
 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-
 C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-,
 Pyrrolidiny-, Morpholinyl- oder Piperidiny- steht, und
 30 R⁹ für C₁-C₃-Alkyl- steht,
 mit der Maßgabe, dass,
 wenn A für Phenyl steht, R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy-
 steht und R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-
 Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-
 35 Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl- steht,
 oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-

- Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl- steht, die 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-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl,
- R^{1a} nicht für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl oder für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-Rest steht,
- sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
- physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A), in der

- X für ein Sauerstoffatom steht,
- A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht,
- R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht, oder
- für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonylrest, oder
- für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, 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-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, 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 mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der
- 5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷,
- 10 -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ oder -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy- substituiert
- 15 sein kann,
- oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, -C(=O)NH₂, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
- 20 Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- 25
- 30 n für 0 oder 1 steht, und
- R^{1b} für Fluor steht, und
- R² für Methyl steht, und
- R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
- R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Cyano, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy- steht,
- 35 und
- R⁵ für Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy-,

- Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-,
 Cyclopropyl-, Pyridinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach mit Methyl substituiertes Piperazinyl-, Pyrazolyl-, oder für
 gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl- substituiertes Phenyl, steht,
 5 oder für C₁-C₃-Alkoxy- steht, welches mit Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-,
 Piperazinyl- oder Pyridinyl- substituiert sein kann, worin das Piperazinyl- oder
 Pyridinyl- selbst mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann, und
 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-
 C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
 10 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-,
 Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
 R⁹ für C₁-C₃-Alkyl- steht,
 mit der Maßgabe, dass,
 wenn A für Phenyl steht, R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy- steht
 15 und R⁵ für Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy, Difluormethoxy-,
 Trifluormethoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino- steht,
 oder für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridinyl-
 substituiert sein kann, worin das Piperazinyl- oder Pyridinyl- selbst mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert
 sein kann,
 20 R^{1a} nicht für für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder
 für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-
 Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-
 C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-,
 Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-
 25 Alkoxycarbonylrest steht,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 30 Ausserordentlich bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A), in der
 X für ein Sauerstoffatom steht,
 A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht,
 R^{1a} für Wasserstoff oder Chlor steht,
 oder
 35 für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein

- 5 kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, 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-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkylsulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, 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 mit einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- 10 oder
- 15 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
- 20 Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy- substituiert sein kann,
- oder
- 25 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, -C(=O)NH₂, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- 30
- 35 n für 0 oder 1 steht, und
- R^{1b} für Fluor steht, und

- R² für Methyl steht, und
 R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
 R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Cyano, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy- steht, und
 5 R⁵ für Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, Cyclopropyl-, Pyridinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Methyl substituiertes Piperazinyl-, Pyrazolyl-, oder für gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl- substituiertes Phenyl, steht, oder für C₁-C₃-Alkoxy-
 10 steht, welches mit Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridinyl- substituiert sein kann, worin das Piperazinyl- oder Pyridinyl- selbst mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann, und
 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
 15 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
 R⁹ für C₁-C₃-Alkyl- steht,
 mit der Maßgabe, dass,
 wenn A für Phenyl steht, R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy-
 20 steht, und R⁵ für Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino- steht, oder für C₁-C₃-Alkoxy- steht, welches mit Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridinyl- substituiert sein kann, worin das Piperazinyl- oder Pyridinyl- selbst mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann,
 R^{1a} nicht für Wasserstoff oder Chlor steht,
 25 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Besonders interessante Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A) sind solche,
 30 in der

- X für ein Sauerstoffatom steht,
 A für einen Phenyl- oder 3-Pyridylring steht,
 R^{1a} für Wasserstoff, Chlor, Morpholinyl-, Dioxidothiomorpholinyl- oder Tetrazolyl- steht, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 35 verschieden mit Fluor, Chlor, Oxo, Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-

- Cycloalkyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Phenyl-, Fluorphenyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ und/oder -NH-S(=O)₂-R⁹ substituiertes Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-,
- 5 Triazolyl-, Azinanyl-, Piperazinyl-, Pyrrolyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Azolidinyl-, Azetidiny-, Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl- steht, oder für Phenyl steht, welches mit Morpholinyl- oder Halothienyl- substituiert ist,
- 10 n für 0 oder 1 steht,
 R^{1b} für Fluor,
 R² für Methyl steht,
 R³ für Methyl oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
 R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Cyano, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy-
 15 steht, und
 R⁵ für Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, Cyclopropyl-, Pyridinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Methyl substituiertes Piperazinyl-, Pyrazolyl-, oder für
 20 gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl- substituiertes Phenyl, steht, oder für C₁-C₃-Alkoxy- steht, welches mit Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridinyl- substituiert sein kann, und das Piperazinyl- oder Pyridinyl- selbst mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann, steht, und
 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl- oder
 25 Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- steht, und
 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
 R⁹ für C₁-C₃-Alkyl- steht,
 mit der Maßgabe, dass,
 30 wenn A für Phenyl steht, R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy- steht und R⁵ für Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino- steht,
 oder für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridinyl- substituiert sein kann, und das Piperazinyl- oder Pyridinyl- selbst mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert
 35 sein kann,
 R^{1a} nicht für Wasserstoff oder Chlor steht,

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

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

- 5 in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- A für einen Phenyl- oder 3-Pyridylring steht,
- R^{1a} für Wasserstoff, Chlor, Morpholinyl-, Dioxidothiomorpholinyl- oder
 10 Tetrazolyl- steht, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden mit Fluor, Chlor, Oxo, Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl-,
 C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-,
 Cyclopropyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-,
 Phenyl-, Fluorphenyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-
 15 NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ und/oder -NH-S(=O)₂-R⁹ substituiertes
 Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-,
 Azinanyl-, Piperazinyl-, Pyrrolyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-,
 Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Azolidinyl-,
 Azetidiny-, Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl- steht, oder für Phenyl
 steht, welches mit Morpholinyl- oder Halothienyl- substituiert ist,
- 20 n für 0 oder 1 steht,
- R^{1b} für Fluor,
- R² für Methyl- steht,
- R³ für Methylamino- steht,
- R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Cyano, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy-
 25 steht, und
- R⁵ für Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy-,
 Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-,
 Cyclopropyl-, Pyridinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, gegebenenfalls ein-
 oder mehrfach mit Methyl substituiertes Piperazinyl-, Pyrazolyl-, oder für
 30 gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl- substituiertes Phenyl, steht,
 oder für C₁-C₃-Alkoxy- steht, welches mit Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-,
 Piperazinyl- oder Pyridinyl- substituiert sein kann, worin das Piperazinyl-
 oder Pyridinyl- selbst mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann, steht, und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl- oder
 35 Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- steht, und
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-,

- Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
R⁹ für C₁-C₃-Alkyl- steht,
mit der Maßgabe, dass,
wenn A für Phenyl steht, R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Methoxy-, Ethoxy- oder Difluormethoxy-
steht und R⁵ für Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Difluormethoxy-,
5 Trifluormethoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino- steht,
oder für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridinyl-
substituiert sein kann, worin das Piperazinyl- oder Pyridinyl- selbst mit C₁-C₃-Alkyl-
substituiert sein kann,
10 R^{1a} nicht für Wasserstoff oder Chlor steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze,

- Die Maßgabe umfasst aber nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A), in der
15 A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff oder Chlor steht und R⁵ für Trifluormethoxy steht, und
R^{1a} für Chlor steht,
und solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A), in der
A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy, welches mit
Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridyl- substituiert sein kann, und das Piperazinyl-
20 oder Pyridinyl- selbst mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann, steht, und R^{1a} für Chlor steht.

Hierunter zu verstehen sind zum Beispiel Verbindungen der hergestellten Ausführungsbeispiele
Nr. 1; 15; 32; 33; 164; 164.1; 164.2; 165; 166 und 167.

Gleichfalls interessant sind auch solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A),
in welcher

- X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht, und
- A für einen monozyklischen Heteroarylring mit 5 oder 6 Ringatomen oder für einen
5 Phenylring steht, und
- R^{1a} steht
- a) für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder
- b) für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-,
10 C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-,
C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-Heterocyclyl-C₁-C₆-Alkyl-,
N-Heterocyclyl-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-
Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-
oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonylrest, oder
- c) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein-
15 oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy,
Halogen, Amino, Oxo, Carboxy und/oder einem 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- und/oder einem monocyclischen
20 Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- d) für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen,
Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-,
25 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 und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5
oder 6 Ringatomen, oder
- e) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
30 substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy
und/oder einem 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-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-
Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8
35 Ringatomen, und
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyano, 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- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht, und
- n 0-2, und
- 5 R² für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C₃- oder C₄-Cycloalkylrest steht, und
- R³ für einen Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder einen C₁-C₃-Alkylaminorest steht, und
- R⁴, R⁵ stehen unabhängig voneinander
- 10 i) für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom oder einen Trifluormethyl-, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminocarbonylrest, wobei der Alkylteil eines Restes unter i) ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Amino, Fluor, Hydroxy, Carboxy oder einem Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-,
- 15 C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
- ii) für Cyano oder Nitro oder
- iii) für einen C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, wobei der Alkylteil eines Restes unter iii) ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Amino, Fluor, Hydroxy, Carboxy oder einem Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl- oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
- 20 iv) für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
- 25 v) für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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-,
- 30 Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- 35

- vi) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- vii) für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- mit der Maßgabe, dass, wenn A für einen Phenylrest und R⁴ und R⁵ für einen Rest unter i) stehen, R^{1a} für einen Rest unter c), d) oder e) steht, sowie deren, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- Eine bevorzugte Untergruppe davon sind Verbindungen der Formel (I-A),
- in welcher
- X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht, und
- A für einen monozyklischen Heteroarylring mit 5 oder 6 Ringatomen oder für einen Phenylring steht, und
- R^{1a} steht
- a) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Halogen, Amino, Oxo, Carboxy und/oder einem 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- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- b) für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder
- 5 c) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis
- 10 8 Ringatomen, und
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyano, 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- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht, und
- 15 n 0-2, und
- R² für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C₃- oder C₄-Cycloalkylrest steht, und
- R³ für einen Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder einen C₁-C₃-Alkylaminorest steht, und
- 20 R⁴, R⁵ stehen unabhängig voneinander
- i) für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom oder einen Trifluormethyl-, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminocarbonylrest, wobei der Alkylteil eines Restes unter i) ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
- 25 substituiert sein kann mit Amino, Fluor, Hydroxy, Carboxy oder einem Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
- ii) für Cyano oder Nitro oder
- 30 iii) für einen C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, wobei der Alkylteil eines Restes unter iii) ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Amino, Fluor, Hydroxy, Carboxy oder einem Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl- oder
- 35 einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
- iv) für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder

- verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
- 5 v) für einen monzyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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-,
- 10 Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- vi) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-,
- 15 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- vii) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
- 20 substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-
- 25 und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 30 Eine weiter Untergruppe davon sind Verbindungen der Formel (I-A), in welcher
- X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht, und
- A für einen monozyklischen Heteroarylring mit 5 oder 6 Ringatomen oder für einen Phenylring steht, und
- 35 R^{1a} steht
- a) für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder

- b) für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-,
C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-,
C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-Heterocyclyl-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-Heterocyclyl-
C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-,
5 Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder
C₁-C₆-Alkoxy-carbonylrest, oder
- c) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy,
Halogen, Amino, Oxo, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-,
10 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- und/oder einem monocyclischen
Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- d) für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder
15 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen,
Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen
20 Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einem monocyclischen
Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder
- e) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy
und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-,
25 C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-,
Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-,
C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis
8 Ringatomen, und
- R^{1b} für Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro und/oder für einen C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-,
30 C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8
Ringatomen steht, und
- n 0-2, und
- R² für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C₃- oder C₄-Cycloalkylrest
35 steht, und
- R³ für einen Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino-

- oder einen C₁-C₃-Alkylaminorest steht, und
- R⁴, R⁵ stehen unabhängig voneinander
- i) für Cyano oder Nitro oder
- ii) für einen C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder
- 5 Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, wobei der Alkylteil eines Restes unter ii) ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Amino, Fluor, Hydroxy, Carboxy oder einem Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl- oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
- 10 iii) für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
- 15 iv) für einen monzyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- 20 v) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- 25 vi) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 30 und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 35 sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch

verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Eine weitere Untergruppe davon sind auch Verbindungen der Formel (I-A),

in welcher

- | | | |
|----|---------------------------------|---|
| 5 | X | für ein Sauerstoffatom steht, und |
| | A | für einen monozyklischen Heteroarylring mit 5 oder 6 Ringatomen oder für einen Phenylring steht, und |
| | R ^{1a} | steht |
| | a) | für Wasserstoff oder Halogen, oder |
| 10 | b) | für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Fluor, Oxo, Carboxy und/oder einem C ₁ -C ₆ -Alkyl-, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl-, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl- oder Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxyrest, oder |
| 15 | c) | für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem 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- und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder |
| 20 | d) | für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C ₁ -C ₆ -Alkyl-, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl- oder Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxyrest, und |
| | R ^{1b} | für Halogen, Cyano und/oder für einen C ₁ -C ₆ -Alkyl-, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-, |
| 25 | | Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl- oder Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxyrest, und |
| | n | 0-2, und |
| | R ² | für einen C ₁ -C ₃ -Alkyl- oder Trifluormethylrest steht, und |
| | R ³ | für einen C ₁ -C ₃ -Alkyl- oder einen C ₁ -C ₃ -Alkylaminorest steht, und |
| | R ⁴ , R ⁵ | stehen unabhängig voneinander |
| 30 | i) | für Wasserstoff oder Fluor, Chlor, Brom oder für einen C ₁ -C ₆ -Alkoxyrest, wobei der Alkylteil des C ₁ -C ₆ -Alkoxyrestes ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder |
| | ii) | für einen Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl- oder Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxyrest, oder |
| 35 | iii) | für einen C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder |

- einem C₁-C₆-Alkylrest-, oder
- iv) für einen monzyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder Hydroxy-C₁-C₆-Alkylrest, oder
- 5 v) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkylrest-, oder
- vi) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Carboxy und/oder einem
- 10 C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonylrest,
- mit der Maßgabe, dass, wenn A für einen Phenylrest und R⁴ und R⁵ für einen Rest unter i) stehen, R^{1a} für einen Rest unter b), c) oder d) steht,
- sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch
- 15 verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Eine weitere Untergruppe davon sind auch Verbindungen der Formel (I-A),
in welcher

- X für ein Sauerstoffatom steht, und
- 20 A für einen monozyklischen Heteroarylring mit 5 oder 6 Ringatomen oder für einen Phenylring steht, und
- R^{1a} steht
- a) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, 25 Fluor, Oxo, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
- c) für einen monzyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, 30 C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder
- d) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem 35 C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, und

- R^{1b} für Halogen, Cyano und/oder für einen C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, und
n 0-2, und
R² für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethylrest steht, und
5 R³ für einen C₁-C₃-Alkyl- oder einen C₁-C₃-Alkylaminorest steht, und
R⁴, R⁵ stehen unabhängig voneinander
- i) für Wasserstoff oder Fluor, Chlor, Brom oder für einen C₁-C₆-Alkoxyrest, wobei der Alkylteil des C₁-C₆-Alkoxyrestes ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
10 ii) für einen Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
iii) für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkylrest-, oder
15 iv) für einen monocyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder Hydroxy-C₁-C₆-Alkylrest, oder
v) für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkylrest-, oder
20 vi) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonylrest,
25 sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Eine weitere Untergruppe davon sind auch Verbindungen der Formel (I-A),
30 in welcher

- X für ein Sauerstoffatom steht, und
A für einen monozyklischen Heteroarylring mit 5 oder 6 Ringatomen oder für einen Phenylring steht, und
R^{1a} steht
35 a) für Wasserstoff oder Halogen, oder

- b) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Fluor, Oxo, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
- 5 c) für einen monzyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6
- 10 Ringatomen, oder
- d) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, und
- 15 R^{1b} für Halogen, Cyano und/oder für einen C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, und
- n 0-2, und
- R² für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethylrest steht, und
- R³ für einen C₁-C₃-Alkyl- oder einen C₁-C₃-Alkylaminorest steht, und
- 20 R⁴, R⁵ stehen unabhängig voneinander
- i) für einen Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
- ii) für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkylrest-, oder
- 25 iii) für einen monzyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder Hydroxy-C₁-C₆-Alkylrest, oder
- iv) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen,
- 30 Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkylrest-, oder
- v) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonylrest,
- 35 sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

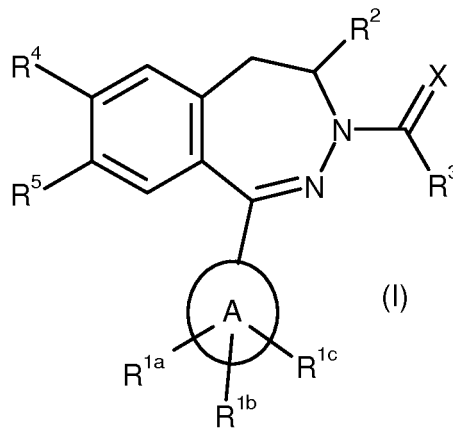
Eine weitere Untergruppe davon sind Verbindungen der Formel (I-A),
in welcher

- X für ein Sauerstoffatom steht, und
- 5 A für einen monozyklischen Heteroarylring mit 6 Ringatomen oder für einen Phenylring steht, und
- R^{1a} steht
- a) für Wasserstoff oder Halogen, oder
- b) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 6 Ringatomen, oder
- 10 c) für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 6 Ringatomen, oder
- d) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit Carboxy, und
- 15 n für 0 steht, und
- R² für einen C₁-C₃-Alkylrest steht, und
- R³ für einen C₁-C₃-Alkylaminorest steht, und
- R⁴, R⁵ stehen unabhängig voneinander
- i) für Wasserstoff, Chlor oder einen C₁-C₆-Alkoxyrest, wobei der Alkylteil des
- 20 C₁-C₆-Alkoxyrestes ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
- ii) für einen Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
- iii) für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, oder
- iv) für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 6 Ringatomen, oder
- 25 v) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem C₁-C₆-Alkylrest, oder
- vi) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem C₁-C₆-Alkylaminosulfonylrest,
- 30 mit der Maßgabe, dass, wenn A für einen Phenylrest und R⁴ und R⁵ für einen Rest unter i) stehen, R^{1a} für einen Rest unter b), c) oder d) steht,
- sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 35 Eine weitere Untergruppe davon sind Verbindungen gemäß der Formel (I-A),
in welcher

- X für ein Sauerstoffatom steht, und
 A für einen Pyridyl- oder für einen Phenylring steht, und
 R^{1a} steht
- 5 a) für Wasserstoff oder Chlor, oder
 b) für einen Morpholinylrest, oder
 c) für einen Isooxazolyl-, Pyrazolyl-, Tetrazolyl-, Thienyl- oder Pyridinylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Chlor, Carboxy und/oder einem C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem Pyridinylrest, oder
- 10 d) für einen Phenylrest, der substituiert sein kann mit Carboxy, und
 n für 0 steht, und
 R² für einen Methylrest steht, und
 R³ für einen Methylaminorest steht, und
 R⁴ für Wasserstoff, Chlor oder einen C₁-C₃-Alkoxyrest steht, und
- 15 R⁵ steht
 i) für Wasserstoff, Chlor oder einen C₁-C₃-Alkoxyrest, wobei der Alkylteil des C₁-C₃-Alkoxyrestes ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem Morpholinyl- oder Pyrrolidinylrest, oder
 ii) für einen Trifluormethoxyrest, oder
 20 iii) für einen Cyclopropylrest, oder
 iv) für einen Pyridinylrest, oder
 v) für einen Morpholinyl-, Piperazinyl- oder Piperidinylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem C₁-C₃-Alkylrest,
- 25 mit der Maßgabe, dass, wenn A für einen Phenylrest und R⁴ und R⁵ für Wasserstoff, Chlor oder einen C₁-C₃-Alkoxyrest stehen, R^{1a} für einen Rest unter b), c) oder d) steht, sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 30 Eine weitere Untergruppe davon sind Verbindungen gemäß der Formel (I-A), in welcher
 X für ein Sauerstoffatom steht, und
 A für einen Phenylring steht, und
 R^{1a} steht
- 35 a) für Chlor, oder
 b) für einen Morpholinylrest, oder

- c) für einen Isooxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl- oder Pyridinylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Chlor, Carboxy und/oder einem C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem Pyridinylrest, und
- 5 n für 0 steht, und
- R² für einen C₁-C₃-Alkylrest steht, und
- R³ für einen C₁-C₃-Alkylaminorest steht, und
- R⁴ für Wasserstoff oder einen Methoxyrest steht, und
- R⁵ steht
- 10 i) für einen Methoxyrest, oder
- ii) für einen Trifluormethoxyrest, oder
- iii) für einen Cyclopropylrest, oder
- iv) für einen Pyridinylrest, oder
- v) für einen Morpholinylrest,
- 15 mit der Maßgabe, dass, wenn R⁴ für Wasserstoff oder einen Methoxyrest steht und R⁵ für einen Methoxyrest steht, R^{1a} für einen Rest unter b) oder c) steht, sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 20 In der allgemeinen Formel I-A kann n für 0, 1 oder 2 stehen, wobei (R^{1b})_n auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c}, und wobei R^{1b} und R^{1c} dann unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, 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 Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen stehen können.

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



5

in der

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht, und

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

10 R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht,

oder

für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-Rest steht,

15

oder

für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy,

20

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-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹,

25

-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

- 8 Ringatomen,
oder
für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 5 kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem
- 10 monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy-substituiert sein kann,
- 15 oder
für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem
- 20 monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- 25 R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, 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 bis 8 Ringatomen stehen, und
- 30 R² für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C₃- oder C₄-Cycloalkylrest steht, und
- 35 R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-carbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
5 oder
für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl amino-, 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-,
10 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, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkyl-amino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-
20 C₆- Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/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
25 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-,
-C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen
30 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, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-,
35 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-,
-C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ und/oder einem monocyclischen
Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
oder
5 für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-
10 Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-
und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
und
R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-
C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl- stehen, und
15 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, 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,
20 C₁-C₃-Alkoxy- oder C₁-C₃-Alkyl-, und
R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze,
mit der Maßgabe, dass,
25 wenn A für einen Phenylring steht und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für
Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-
Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-
Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-
30 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 und/oder
monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten
35 monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach
substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl,

R^{1a} nicht für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-,
 5 N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-Rest steht.

Die Maßgabe umfasst aber nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom steht und R⁵ für C₁-C₆-Alkoxy-, das ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert ist, steht,
 10 und R^{1a} für Halogen steht,

und auch nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₆-Alkoxy steht, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8
 15 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiert ist, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl, und R^{1a} für Halogen steht.

20 Damit umfasst die vorliegende Erfindung zum Beispiel auch Verbindungen der hergestellten Ausführungsbeispiele Nr. 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 und 167.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der

25	X	für ein Sauerstoffatom steht, und
	A	für einen Phenyl- oder Pyridylring steht, und
	R ^{1a}	für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht, oder
30		für einen C ₁ -C ₆ -Alkoxy-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-C ₂ -C ₃ -Alkoxy-, C ₁ -C ₆ -Alkylamino-, C ₁ -C ₆ -Alkylcarbonylamino, C ₁ -C ₆ -Alkylamino-C ₁ -C ₆ -Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C ₁ -C ₆ -Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C ₁ -C ₆ -Alkoxy-, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl-, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkoxy-, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl-, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxy-, C ₁ -C ₆ -Alkylcarbonyl- oder C ₁ -C ₆ -Alkoxycarbonyl-Rest steht,
35		oder
		für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der

- gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, 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-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy-substituiert sein kann,
- oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, 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, und/oder einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, und
- 5 R² für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
 R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-,
 10 C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbo-
 nyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
 oder
 für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-
 amino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die
 15 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 4 bis 7 Ringatomen, und/oder
 monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten
 20 monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls
 einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino,
 25 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/oder einem
 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 oder
 30 für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-,
 35 Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-,
 -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ und/oder einem monocyclischen

- Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder
für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen, das
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
5 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-,
-C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ und/oder einem monocyclischen
10 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder
für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano,
Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-,
15 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-Cyclo-
alkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7
Ringatomen, und
20 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-
C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl stehen, und
R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-,
C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, monocyclisches
Heterocyclyl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und
25 R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze,
mit der Maßgabe, dass,
wenn A für einen Phenylring steht und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für
30 Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-
Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarboxylamino-, C₁-C₆-
Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarboxylamino-, 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-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-

C₆-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 7 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-,

5 R^{1a} nicht für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-

10 Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-Rest steht.

Die Maßgabe umfasst aber nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom steht und R⁵ für C₁-C₆-Alkoxy-, das ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert ist, steht,

15 und R^{1a} für Halogen steht,

und auch nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₆-Alkoxy steht, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen

20 substituiert ist, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl, und R^{1a} für Halogen steht.

Damit umfasst die vorliegende Erfindung zum Beispiel auch Verbindungen der

25 hergestellten Ausführungsbeispiele Nr. 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 und 167.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

	X	für ein Sauerstoffatom steht, und
30	A	für einen Phenyl- oder Pyridylring steht, und
	R ^{1a}	für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht, oder
		für einen C ₁ -C ₆ -Alkoxy-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-C ₂ -C ₃ -Alkoxy-, C ₁ -C ₃ -Alkylamino-, C ₁ -C ₃ -Alkylcarbonylamino, C ₁ -C ₃ -Alkyl-
35		amino-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Hydroxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₁ -C ₃ -Alkylcarbonyl- oder C ₁ -C ₄ -Alkoxycarbonyl-Rest steht,

- oder
für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy,
5 C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-
Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-
C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₃-
Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-
NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem
10 monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder
für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-,
15 C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-
C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-,
-C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹,
-NH-S(=O)₂-R⁹ und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4
bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5
20 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor,
Chlor, Brom, Methyl- und/oder Methoxy- substituiert sein kann,
oder
für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
25 oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy,
Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-
Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸,
C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkyl-
sulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylamino-
30 sulfonyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-,
C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4
bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5
oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom,
35 Methyl- und/oder Methoxy-, und
R^{1b} für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder für einen C₁-C₃-

- Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Rest steht, und
- 5 R^{1c} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht, und
 R² für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
 R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
- 10 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-carbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
 oder
 für C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-,
 15 C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 7 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,
 20 oder
 für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-
 25 C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 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, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 35 oder
 für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen, das

- gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-carbonyl, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl- stehen, und
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder monocyclisches Heterocyclyl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und
- R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, mit der Maßgabe, dass,
- wenn A für einen Phenylring und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, oder für C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, 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-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 7 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,
- R^{1a} nicht für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino, C₁-C₃-Alkylamino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-

C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-Rest steht.

Die Maßgabe umfasst aber nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
 5 A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy-, das ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert ist, steht, und R^{1a} für Halogen steht,

und auch nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
 A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy steht, welches
 10 ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiert ist, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl, und R^{1a} für Halogen steht.

15 Damit umfasst die vorliegende Erfindung zum Beispiel auch Verbindungen der hergestellten Ausführungsbeispiele Nr. 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 und 167.

20 Besonders bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

X	für ein Sauerstoffatom steht, und
A	für einen Phenyl- oder Pyridylring steht, und
R ^{1a}	für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der
25	gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₁ -C ₂ -Alkoxy-C ₁ -C ₂ -Alkyl-, Hydroxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkylamino-, Amino-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Pyridinyl-, -NR ⁶ C(=O)-R ⁹ , -C(=O)-NR ⁶ R ⁷ , -C(=O)-R ⁸ , -S(=O) ₂ -NR ⁶ R ⁷ , -S(=O)-R ⁹ , -S(=O) ₂ -R ⁹ , -NH-S(=O) ₂ -R ⁹ und/oder mit einem
30	monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, oder
35	für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy, C ₁ -C ₃ -Alkyl-,

- C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-,
 -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹,
 -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4
 5 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5
 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor,
 Chlor, Brom, Methyl- oder Methoxy- substituiert sein kann,
 oder
 10 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
 oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy,
 Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-
 Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸,
 C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkyl-
 15 sulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylamino-
 sulfonyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-,
 C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4
 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5
 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 20 gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom,
 Methyl- oder Methoxy-, und
 R^{1b} für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder für einen C₁-C₃-
 Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Rest
 steht, und
 25 R^{1c} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht, und
 R² für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
 R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Cyclopropylamino- oder
 C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro,
 30 Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-,
 C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-
 Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
 oder
 für C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, die ein- oder
 35 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen,
 Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-

- Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können
- 5 durch C₁-C₃-Alkyl,
- oder
- für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-
- 10 Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das
- 15 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem
- 20 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen, das
- gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-,
- 25 C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem
- monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- 30 für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-
- 35 C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und

- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl- stehen, und
 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder monocyclisches Heterocyclyl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und
 R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 10 Besonders bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
 X für ein Sauerstoffatom steht, und
 A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht, und
 R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht, oder
 15 für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino, C₁-C₃-Alkyl-amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-Rest steht,
 20 oder
 für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-,
 25 C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 30 oder
 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-,
 35 -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹,

- NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl- und/oder Methoxy- substituiert sein kann,
- 5 oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-
- 10 Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylamino-sulfonyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4
- 15 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl- und/oder Methoxy-, und
- R^{1b} für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder für einen C₁-C₃-
- 20 Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Rest steht, und
- R^{1c} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht, und
- R² für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Cyclopropylamino- oder
- 25 C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
- R⁴ für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-
- 30 Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das
- gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 35 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-

- Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- 5 für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
- 10 C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy,
- 15 Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, 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-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und
- 20 R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl- steht, und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-
- 25 C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl- stehen, und
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder monocyclisches Heterocyclyl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und
- R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
- 30 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Besonders bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

- | | | |
|----|-----------------|--|
| | X | für ein Sauerstoffatom steht, und |
| | A | für einen Phenyl- oder Pyridylring steht, und |
| 5 | R ^{1a} | für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht, oder |
| | | für einen C ₁ -C ₆ -Alkoxy-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-C ₂ -C ₃ -Alkoxy-, C ₁ -C ₃ -Alkylamino-, C ₁ -C ₃ -Alkylcarbonylamino, C ₁ -C ₃ -Alkyl-amino-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Hydroxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₁ -C ₃ -Alkylcarbonyl- oder C ₁ -C ₄ -Alkoxycarbonyl-Rest steht, |
| 10 | | oder |
| | | für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₁ -C ₂ -Alkoxy-C ₁ -C ₂ -Alkyl-, Hydroxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkylamino-, Amino-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Pyridinyl-, -NR ⁶ C(=O)-R ⁹ , -C(=O)-NR ⁶ R ⁷ , -C(=O)-R ⁸ , -S(=O) ₂ -NR ⁶ R ⁷ , -S(=O)-R ⁹ , -S(=O) ₂ -R ⁹ , -NH-S(=O) ₂ -R ⁹ , und/oder mit einem |
| 15 | | monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, |
| | | oder |
| | | für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy, C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₁ -C ₂ -Alkoxy-C ₁ -C ₂ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkylamino-, Amino-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl-, -C(=O)-NR ⁶ R ⁷ , -C(=O)-R ⁸ , -S(=O) ₂ -NR ⁶ R ⁷ , -S(=O)-R ⁹ , -S(=O) ₂ -R ⁹ , -NH-S(=O) ₂ -R ⁹ , und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 |
| 20 | | oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits |
| | | gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl- und/oder Methoxy- substituiert sein kann, |
| | | oder |
| | | für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich |
| 25 | | oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C ₁ -C ₃ -Alkyl, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₁ -C ₂ -Alkoxy-C ₁ -C ₂ - |
| 30 | | |
| 35 | | |

- Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylamino-sulfonyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-,
- 5 C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl- und/oder Methoxy-, und
- 10 R^{1b} für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder für einen C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Rest steht, und
- R^{1c} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht, und
- R² für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
- 15 R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
- R⁴ für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl- steht, und
- 20 R⁵ für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-
- 25 C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 30 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- 35 oder
- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen steht, das

- gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-carbonyl, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl- stehen, und
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder monocyclisches Heterocyclyl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und
- R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- Ganz besonders interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
- X für ein Sauerstoffatom steht, und
- A für einen Phenyl- oder 3-Pyridylring steht, und
- R^{1a} für Wasserstoff oder Chlor steht,
- oder
- für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl- oder Azetidiny-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Trifluormethyl-, Difluorethyl, Trifluorethyl-,

- Trifluormethoxy-, Cyclopropyl-, Phenyl-, Fluorphenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ und/oder -NH-S(=O)₂-R⁹ steht, oder
- 5 für Tetrazolyl- steht, oder
- für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 10 können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Dimethylamino-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Cyclopropyl, Pyridinyl-, Phenyl-, Fluorphenyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ und/oder -NH-S(=O)₂-R⁹, oder
- 15 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Dimethylamino-, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl, Chlorthienyl, Morpholino- und/oder Pyridinyl-, und
- 20 R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht,
- 25 R^{1c} für Wasserstoff oder Brom steht, und
- R² für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
- R³ für Cyclopropyl-, Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Cyclopropylamino-, Methylamino- oder Ethylamino- steht, und
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Amino, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, oder
- 30 für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-, oder für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl- substituiert sein kann, worin Pyridinyl- und Piperazinyl- ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl-,
- 35

oder
für Cyclopropyl-,
oder
für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl-, Isoxazolyl-, die gegebenenfalls ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit
Hydroxy und/oder Methyl-,
oder
für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl-,
Thiomorpholinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein
können mit Oxo, Methyl- und/oder -S(=O)₂R⁹,
oder
für gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes
Phenyl, und
R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-
C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl stehen, und
R⁸ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-,
Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
R⁹ für C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze,
mit der Maßgabe, dass,
wenn A für einen Phenylring steht und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für
Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Amino, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-
C₃-Alkylcarbonylamino-, oder für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-,
oder für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder
Piperazinyl- substituiert sein kann,
worin Pyridinyl- und Piperazinyl- ihrerseits gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert
sein können,
R^{1a} nicht für Wasserstoff oder Chlor steht.
Die Maßgabe umfasst aber nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff oder Chlor steht und R⁵ für Trifluormethoxy
steht, und R^{1a} für Chlor steht,
und auch nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy steht, welches mit
Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridyl- substituiert ist, worin das

Piperazinyl- und Pyridinyl- selbst durch C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann, und R^{1a} für Chlor steht.

5 Damit umfasst die vorliegende Erfindung zum Beispiel auch Verbindungen der hergestellten Ausführungsbeispiele Nr. 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 und 167.

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

- | | | |
|----|-----------------|--|
| 10 | X | für ein Sauerstoffatom steht, und |
| | A | für einen Phenyl- oder 3-Pyridylring steht, und |
| | R ^{1a} | für Wasserstoff oder Chlor steht, |
| | | oder |
| | | für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, |
| 15 | | Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl- oder |
| | | Azetidinyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder |
| | | verschieden substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C ₁ -C ₃ -Alkyl-, |
| | | Methoxy, Hydroxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, |
| | | Trifluorethyl-, Benzyl-, -NR ⁶ C(=O)-R ⁹ , -C(=O)-NR ⁶ R ⁷ , -C(=O)-R ⁸ , und/oder |
| 20 | | -S(=O) ₂ -R ⁹ , |
| | | oder |
| | | für Tetrazolyl- steht, |
| | | oder |
| | | für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, |
| 25 | | Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl- steht, die |
| | | gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein |
| | | können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, C ₁ -C ₂ -Alkyl-, Methoxy-, |
| | | Methoxymethyl-, Trifluormethyl-, Cyclopropyl, Pyridinyl-, Phenyl-, |
| | | Fluorphenyl- und/oder -C(=O)-R ⁸ , |
| 30 | | oder |
| | | für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich |
| | | oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, |
| | | Nitro, Carboxy, C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Methoxy-, -C(=O)NR ⁶ R ⁷ , -C(=O)R ⁸ , |
| | | C ₁ -C ₃ -Alkylsulfinyl-, C ₁ -C ₃ -Alkylsulfonyl-, -S(=O) ₂ NH ₂ , |
| 35 | | C ₁ -C ₃ -Alkylsulfonylamino-, C ₁ -C ₃ -Alkylaminosulfonyl-, C ₃ -C ₆ -Cyclo- |
| | | alkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C ₁ -C ₃ - |

- Alkyl-, Cyclopropyl-, Chlorthienyl und/oder Morpholino-, und
 R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
 R^{1c} für Wasserstoff oder Brom steht, und
 R^2 für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
5 R^3 für Cyclopropyl-, Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Cyclopropylamino-,
Methylamino- oder Ethylamino- steht, und
 R^4 und R^5 unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Amino,
Chlor, C_1 - C_6 -Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C_1 - C_3 -Alkylcarbonylamino-,
oder
10 für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-,
oder für C_1 - C_3 -Alkoxy-, welches mit Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-
oder Piperazinyl- substituiert sein kann,
worin Pyridinyl- und Piperazinyl- ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein
können mit C_1 - C_3 -Alkyl-,
15 oder
für Cyclopropyl-,
oder
für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl- oder Isoxazolyl-, die gegebenenfalls
ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit
20 Hydroxy und/oder Methyl-,
oder
für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl-,
Thiomorpholinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein
können mit Methyl-, Oxo und/oder $-S(=O)_2R^9$,
25 oder
für gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes
Phenyl, und
 R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-
 C_1 - C_3 -Alkyl-Amino- C_1 - C_3 -Alkyl- oder Fluorpyridyl stehen, und
30 R^8 für Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-,
Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
 R^9 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,
35 mit der Maßgabe, dass,
wenn A für einen Phenylring steht und R^4 und R^5 unabhängig voneinander stehen für

Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Amino, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, oder für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-, oder für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl- substituiert sein kann,

5 worin Pyridinyl- und Piperazinyl- ihrerseits gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein können,

R^{1a} nicht für Wasserstoff oder Chlor steht.

10 Die Maßgabe umfasst aber nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff oder Chlor steht und R⁵ für Trifluormethoxy steht, und R^{1a} für Chlor steht,

und auch nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy steht, welches mit Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridyl- substituiert ist, worin das

15 Piperazinyl- und Pyridinyl- selbst durch C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann, und R^{1a} für Chlor steht.

Damit umfasst die vorliegende Erfindung zum Beispiel auch Verbindungen der hergestellten Ausführungsbeispiele Nr. 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 und 167.

20

Überaus interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in der

X für ein Sauerstoffatom steht, und

25 A für einen Phenylring steht, und

R^{1a} für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl- oder Azetidiny- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Benzyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, und/oder -S(=O)₂-R⁹,

oder

für Tetrazolyl- steht,

35

oder

- für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, C₁-C₂-Alkyl-, Methoxy-,
- 5 Methoxymethyl-, Trifluormethyl-, Cyclopropyl, Pyridinyl-, Phenyl-, Fluorphenyl- und/oder -C(=O)-R⁸,
oder
für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano,
- 10 Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-amino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Chlorthienyl- und/oder Morpholino-,
- 15 R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
R^{1c} für Wasserstoff steht, und
R² für Methyl- oder Ethyl- steht, und
R³ für Methylamino- steht, und
R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Chlor, C₁-C₆-
- 20 Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-,
oder
für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- stehen, und
R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl- oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
- 25 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
R⁹ für C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, und
- 30 wobei das Stereozentrum, welches durch das an R² gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentiert wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

Überaus interessant sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
35 in der

X für ein Sauerstoffatom steht, und

- A für einen Phenylring steht, und
 R^{1a} für Wasserstoff oder Chlor steht, und
 R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
 R^{1c} für Wasserstoff steht, und
 5 R² für Methyl- oder Ethyl- steht, und
 R³ für Methylamino- steht, und
 R⁴ für Cyclopropyl- steht,
 oder
 für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl- oder Isoxazolyl- steht, die
 10 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 können mit Hydroxy und/oder Methyl-,
 oder
 für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl-
 oder Thiomorpholinyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach
 15 substituiert sein können mit Methyl-, Oxo und/oder -S(=O)₂R⁹,
 oder
 für gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes
 Phenyl- steht, und
 R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy-
 20 oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-,
 oder
 für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- steht, und
 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl- oder
 Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
 25 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-,
 Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
 R⁹ für C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
 sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und
 Solvate dieser Salze, und
 30 wobei das Stereozentrum, welches durch das an R² gebundene Kohlenstoffatom des
 Benzodiazepin-Gerüsts repräsentiert wird, entweder racemisch oder überwiegend oder
 vollständig in der (S)-Konfiguration vorliegt.
- 35 Überaus interessant sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ,
 in der

	X	für ein Sauerstoffatom steht, und
	A	für einen Phenylring steht, und
	R ^{1a}	für Wasserstoff oder Chlor steht, und
	R ^{1b}	für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
5	R ^{1c}	für Wasserstoff steht, und
	R ²	für Methyl- oder Ethyl- steht, und
	R ³	für Methylamino- steht, und
	R ⁴	für Wasserstoff, Chlor, Methoxy- oder Ethoxy-, oder
10		für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- steht, und
	R ⁵	für Cyclopropyl- steht, oder
		für Pyridinyl- oder Pyrazolyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, mit Methyl- substituiert sein können,
15		oder
		für Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Thiomorpholinyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Methyl-, Oxo und/oder -S(=O) ₂ R ⁹ , oder
20		für mit C ₁ -C ₃ -Alkylaminosulfonyl- substituiertes Phenyl steht, und
	R ⁶ und R ⁷	unabhängig voneinander für Wasserstoff, C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Cyclopropyl- oder Di-C ₁ -C ₃ -Alkyl-Amino-C ₁ -C ₃ -Alkyl- stehen, und
	R ⁸	für Hydroxy, C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Hydroxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
25	R ⁹	für C ₁ -C ₄ -Alkyl- oder C ₁ -C ₄ -Alkoxy- steht, sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, und
		wobei das Stereozentrum, welches durch das an R ² gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentiert wird, entweder racemisch oder überwiegend oder
30		vollständig in der (S)-Konfiguration vorliegt.

Überaus interessant sind weiterhin solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in der

35	X	für ein Sauerstoffatom steht, und
	A	für einen Phenylring steht, und

- 5 R^{1a} für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Thiazolidinyl- oder Azetidiny- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C_1 - C_3 -Alkyl-, Methoxy, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Benzyl-, $-NR^6C(=O)-R^9$, $-C(=O)-NR^6R^7$, $-C(=O)-R^8$ und/oder $-S(=O)_2-R^9$,
oder
10 für Isoxazolyl- oder Pyrazolyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 - C_2 -Alkyl-substituiert sein können, und
 R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
 R^{1c} für Wasserstoff steht, und
 R^2 für Methyl- steht, und
 R^3 für Methylamino- steht, und
15 R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Chlor, C_1 - C_6 -Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C_1 - C_3 -Alkylcarbonylamino-,
oder
für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- stehen, und
 R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl-, Cyclopropyl- oder
20 Di- C_1 - C_3 -Alkyl-Amino- C_1 - C_3 -Alkyl- stehen, und
 R^8 für Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
 R^9 für C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxy- steht,
sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und
25 Solvate dieser Salze, und
wobei das Stereozentrum, welches durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentiert wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.
30
Überaus interessant sind weiterhin solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in der
 X für ein Sauerstoffatom steht, und
 A für einen Phenylring steht, und
35 R^{1a} für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl- oder Azetidiny- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

- verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷ und/oder -C(=O)-R⁸, und
- 5 R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
- R^{1c} für Wasserstoff steht, und
- R² für Methyl- steht, und
- R³ für Methylamino- steht, und
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Methoxy- oder Ethoxy-, oder
- 10 für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- stehen, und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
- R⁸ für Methyl- steht, und
- R⁹ für Methyl- steht,
- sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und
- 15 Solvate dieser Salze, und
- wobei das Stereozentrum, welches durch das an R² gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentiert wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

20

Außerordentlich bevorzugt sind folgende Verbindungen:

- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (4*S*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (4*R*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(2-Chlorpyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-

- benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-5-(4-{7,8-Dimethoxy-4-methyl-3-[(methylamino)carbonyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl}phenyl)thiophen-2-carbonsäure
 - (±)-4'-{7,8-Dimethoxy-4-methyl-3-[(methylamino)carbonyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl}biphenyl-2-carbonsäure
 - 5 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 – (±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-cyclopropyl-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-{4-[(methylamino)sulfonyl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 – (4*S*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*R*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 20 – (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(piperidin-1-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 25 – (±)-7-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 7-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid, Enantiomer 1
 - 30 – (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(4-Isoxazolyl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 – (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(3-Cyclopropyl-5-ethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(5-Cyclopropyl-3-ethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (4*S*)-8-Methoxy-1-{4-[3-(methoxymethyl)-5-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-8-Methoxy-1-{4-[5-(methoxymethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (4*S*)-1-{4-[5-Cyclopropyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-{4-[3-Cyclopropyl-5-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorophenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-(4-Chlorophenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(4-Benzyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxo-1,4-diazepan-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-

- benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 5 — (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-methyl-5-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Stereoisomerengemisch)
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Stereoisomerengemisch)
 - 10 — (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 — (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 20 — (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(2,4-Dimethylthiazol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(2,4-Dimethylthiazol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 25 — (4*R*)-1-[4-(2,4-Dimethylthiazol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 — (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-[2-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(6-Hydroxypyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(6-Hydroxypyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 — (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (±)-1-[4-(Isoxazol-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-[3-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-Fluoro-3-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-1-[4-Fluoro-3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-4-fluorophenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(3'-nitrobiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-1-(Biphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(2',4'-Dichlorobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4'-Chlorobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-7,8-Dimethoxy-1-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(methylsulfinyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{2'-[(methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[2'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 — (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3'-(methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(2'-methylbiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 — (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(2-methoxypyrimidin-5-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(3'-Cyan-4'-fluorobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 — (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(2-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(3'-Carbamoylbiphenyl-4-yl)-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'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepine-3-carboxamide
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(morpholin-4-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(5-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 — (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methylpyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 — (±)-1-[4'-(Cyclopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3-Fluorpyridin-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-[3'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 — (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-1-[4'-(5-Chlorthien-2-yl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(3'-Fluorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (±)-7,8-Dimethoxy-1-(2'-methoxybiphenyl-4-yl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[2'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(2'-Chlorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (±)-1-(2'-Fluorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4'-(Hydroxymethyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3'-(piperidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3'-(morpholin-4-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[3'-(Cyclopropylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-(2',4'-Difluorbiphenyl-4-yl)-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*-pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4'-nitrobiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(pyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-1-(3'-Cyanbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4'-Cyanbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[2'-(trifluoromethoxy)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (±)-1-(2'-Cyanbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(morpholin-4-yl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(pyrimidin-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[2'-(Hydroxymethyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(3'-{[2-(Dimethylamino)ethyl]carb-amoyl}biphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(3'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(methylsulfamoyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(6-methylpyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4'-(Cyclopropylsulfamoyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-(3'-Fluor-5'-hydroxybiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(3'-Fluor-5'-methylbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3'-(methylsulfamoyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(5-Fluorpyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(4-Fluorpyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-methylpyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(2-methoxypyridin-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-1-[4-(5-Cyanpyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (±)-1-[4-(Azetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-1-[4-(Azetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(Azetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-1-[4-(3-Fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-1-[4-(3-Fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(3-Fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-1-[4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(4-Hydroxypiperidin-1-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-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (4*S*)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-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-[4-(trifluoracetyl)piperazin-1-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-[4-(2-Hydroxy-2-methylpropanoyl)piperazin-1-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-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(1,1-Dioxidothiomorpholin-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-(3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[3-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 – (±)-1-[3-(Azetidin-1-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-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 20 – (±)-1-[4-Fluor-3-(morpholin-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[3-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)-4-fluorphenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-Fluor-3-(4-hydroxypiperidin-1-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-(5-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 – (±)-1-[4-(5-Cyclopropyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(5-Cyclopropyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-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-phenyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 – (±)-1-{4-[3-(4-Fluorphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-{4-[3-(4-Fluorphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (4*R*)-1-{4-[3-(4-Fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-1-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-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (±)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-*tert*-Butyl-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (4*S*)-7-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-7-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-8-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-8-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-8-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Bis(difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7,8-diethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-7-(Difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-7-(Difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (4*R*)-7-(Difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7-(Difluormethoxy)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-7-(Difluormethoxy)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-

- 4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-7-(Difluormethoxy)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 5 — (4*S*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 — (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[(6-methylpyridin-2-yl)methoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-hydroxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 — (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7-Cyan-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 20 — (±)-8-Acetamido-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-8-Acetamido-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-8-Acetamido-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 25 — (±)-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
 - (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 — (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*R*)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 — (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-{4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypiperidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypiperidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (4S)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypiperidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-1-[4-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (4S)-1-[4-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-1-[4-(4-Acetamidopiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3-Hydroxyazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-1-[4-(3-Hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-1-[4-(3-Hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (4S)-1-[4-(3-Hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (4S)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-

- 2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*R*)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(methylcarbamoyl)piperidin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 — (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(methylcarbamoyl)piperidin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*R*)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(methylcarbamoyl)piperidin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-{4-[(3*S*)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 — (4*S*)-1-{4-[(3*S*)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-tert-Butyl-(1-{4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-4-methylpiperidin-4-yl)carbamate
 - 20 — (±)-1-{4-[(2*S*,5*R*)-2,5-Dimethylpiperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-{4-[4-(2,2-Difluorethyl)piperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 25 — (4*S*)-1-{4-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 — (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-{4-[(3*R*,5*S*)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dihydroxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 — (±)-7,8-Diethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-4-Ethyl-1-[4-(3-fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepine-3-carboxamid
- 20 – (±)-1-[4-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)phenyl]-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-4-Ethyl-1-[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-Chlor-1-[4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-Chlor-N,4-dimethyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-8-Chlor-1-[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-Chlor-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-8-Chlor-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)-1-[4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-N,4-dimethyl-7-

- (trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-{4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]phenyl}-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 5 — (±)-8-Methoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 — (±)-4-Ethyl-1-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 — (±)-4-Isopropyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 20 — (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 25 — (4S)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxo-1,4-diazepan-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 — (4S)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-7-(2-oxopiperidin-1-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-7-(3-oxomorpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 — (±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-7-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-7-(pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-1-(4-Chlorophenyl)-7-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 — (±)-N,4-Dimethyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-N,4-Dimethyl-7-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)-1-[4-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorophenyl)-7-(4-fluorophenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 — (±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-7-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorophenyl)-7-(6-hydroxypyridin-3-yl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 — (±)-1-(4-Chlorophenyl)-7-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-7-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-1-[4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 — (4R)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 — (±)-1-{7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl}ethanon
- 1-{(4S)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl}ethanon
- (±)-1-{1-[4-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl}ethanon
- 30 — (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 — (±)-N,4-Dimethyl-8-(trifluormethoxy)-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4S)-N,4-Dimethyl-8-(trifluormethoxy)-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-N,4-Dimethyl-8-(trifluormethoxy)-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-

- dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-N,4-Dimethyl-1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4R)-N,4-Dimethyl-1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 5 — (4S)-N,4-Dimethyl-1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(4-Hydroxy-1-piperidinyl)phenyl]-N,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 — (±)-1-[2,4-Dibrom-5-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4S)-1-[3-Brom-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4S)-1-[3-Cyan-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 — (±)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-(1-oxopropyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin
 - (±)-3-(Cyclopropylcarbonyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin
 - 20 — (±)-N-Cyclopropyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin
 - (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carbothioamid
 - Methyl-(±)-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxylat
 - 25 — Ethyl-(±)-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxylat
 - (±)-N-Ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 — (4S)-N-Ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

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

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

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

In der allgemeinen Formel (I-A) steht A bevorzugt für einen monozyklischen Heteroarylring mit 6 Ringatomen oder für einen Phenylring.

10

In der allgemeinen Formel (I-A) steht A mehr bevorzugt für einen Pyridyl- oder für einen Phenylring.

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

15

In der allgemeinen Formel (I-A) kann R^{1a} auch stehen

- a) für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder
- b) für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-,
20 *N*-Heterocyclyl-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-Heterocyclyl-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonylrest, oder
- c) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Halogen, Amino, Oxo,
25 Carboxy und/oder einem 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- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- d) für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro,
30 Carboxy und/oder einem 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-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem
35 monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder

- e) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R^{1a} bevorzugt

- a) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Halogen, Amino, Oxo, Carboxy und/oder einem 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- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- b) für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder
- c) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R^{1a} auch bevorzugt

- a) für Wasserstoff oder Halogen, oder
- b) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Fluor, Oxo, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
- c) für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder

- einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder
- 5 d) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R^{1a} mehr bevorzugt

- a) für Wasserstoff oder Halogen, oder
- 10 b) für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 4 bis 6 Ringatomen, oder
- c) für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 6 Ringatomen, oder
- 15 d) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit Carboxy.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R^{1a} sehr bevorzugt

- a) für Wasserstoff oder Chlor, oder
- b) für einen Morpholinylrest, oder
- 20 c) für einen Isooxazolyl-, Pyrazolyl-, Tetrazolyl-, Thienyl- oder Pyridinylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Chlor, Carboxy und/oder einem C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem Pyridinylrest, oder
- d) für einen Phenylrest, der substituiert sein kann mit Carboxy.
- 25

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R^{1a} besonders bevorzugt

- a) für Chlor, oder
- b) für einen Morpholinylrest, oder
- c) für einen Isooxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl- oder Pyridinylrest, der ein- oder mehrfach,
- 30 gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Chlor, Carboxy und/oder einem C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem Pyridinylrest.

In der allgemeinen Formel (I-A) kann R^{1b} stehen für Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro und/oder für einen C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-,

- 35 Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

und n in der allgemeinen Formel (I-A) kann für 0 – 2 stehen.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R^{1b} bevorzugt für Halogen, Cyano und/oder für einen C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest,

5 und n in der allgemeinen Formel (I-A) kann für 0 – 2 stehen

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

In der allgemeinen Formel (I-A) kann R² stehen für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder
10 einen C₃- oder C₄-Cycloalkylrest.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R² bevorzugt für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethylrest.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R² mehr bevorzugt für einen C₁-C₃-Alkylrest.

15

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R² besonders bevorzugt für einen Methylrest.

In der allgemeinen Formel (I-A) kann R³ stehen für einen Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder einen C₁-C₃-Alkylaminorest steht.

20

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R³ bevorzugt für einen C₁-C₃-Alkyl- oder einen C₁-C₃-Alkylaminorest.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R³ bevorzugt für einen Methyl- oder einen C₁-C₃-
25 Alkylaminorest.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R³ bevorzugt für einen Methylrest.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R³ mehr bevorzugt für einen C₁-C₃-Alkylaminorest.

30

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R³ besonders bevorzugt für einen Methylaminorest.

In der allgemeinen Formel (I-A) können R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen

i) für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom oder einen
35 Trifluormethyl-, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-,

C₁-C₆-Alkylcarbonylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminocarbonylrest, wobei der Alkylteil eines

- Restes unter i) ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Amino, Fluor, Hydroxy, Carboxy oder einem Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
- 5 ii) für Cyano oder Nitro oder
- iii) für einen C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, wobei der Alkylteil eines Restes unter iii) ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Amino, Fluor, Hydroxy, Carboxy oder einem Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino, Amino-C₁-C₆-Alkyl-,
- 10 C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl- oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
- iv) für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-,
- 15 C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
- v) für einen monzyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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-
- 20 Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- vi) für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-,
- 25 C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- vii) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-,
- 30 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen.
- 35

In der allgemeinen Formel (I-A) stehen R⁴ und R⁵ bevorzugt unabhängig voneinander

- i) für Cyano oder Nitro oder
- ii) für einen C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, wobei der Alkylteil eines Restes unter iii) ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Amino, Fluor, Hydroxy, Carboxy oder einem Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl- oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
- iii) für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
- iv) für einen monzyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- v) für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- vi) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy und/oder einem 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- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I-A) stehen R⁴ und R⁵ mehr bevorzugt unabhängig voneinander

- i) für Wasserstoff oder Fluor, Chlor, Brom oder für einen C₁-C₆-Alkoxyrest, wobei der Alkylteil des C₁-C₆-Alkoxyrestes ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
- ii) für einen Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder

- iii) für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkylrest-, oder
- iv) für einen monzyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, oder einem
- 5 C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy- oder Hydroxy-C₁-C₆-Alkylrest, oder
- v) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkylrest-, oder
- vi) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann
- 10 mit Halogen, Cyano, Carboxy und/oder einem C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonylrest.

In der allgemeinen Formel (I-A) stehen R⁴ und R⁵ mehr bevorzugt unabhängig voneinander

- i) für Wasserstoff, Chlor oder einen C₁-C₆-Alkoxyrest, wobei der Alkylteil des
- 15 C₁-C₆-Alkoxyrestes ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 6 Ringatomen, oder
- ii) für einen Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest, oder
- iii) für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, oder
- iv) für einen monzyklischen Heteroarylrest mit 6 Ringatomen, oder
- 20 v) für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 6 Ringatomen, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem C₁-C₆-Alkylrest, oder
- vi) für einen Phenylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem C₁-C₆-Alkylaminosulfonylrest.

- In der allgemeinen Formel (I-A) steht R⁴ besonders bevorzugt für Wasserstoff, Chlor oder einen
- 25 C₁-C₃-Alkoxyrest.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R⁴ außerordentlich bevorzugt für Wasserstoff oder einen Methoxyrest.

- 30 In der allgemeinen Formel (I-A) steht R⁵ besonders bevorzugt
- i) für Wasserstoff, Chlor oder einen C₁-C₃-Alkoxyrest, wobei der Alkylteil des C₁-C₃-Alkoxyrestes ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem Morpholinyl- oder Pyrrolidinylrest, oder
- ii) für einen Trifluormethoxyrest, oder
- 35 iii) für einen Cyclopropylrest, oder
- iv) für einen Pyridinylrest, oder

- v) für einen Morpholinyl-, Piperazinyl- oder Piperidinylrest, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit einem C₁-C₃-Alkylrest.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R⁵ außerordentlich bevorzugt

- 5 i) für einen Methoxyrest, oder
ii) für einen Trifluormethoxyrest, oder
iii) für einen Cyclopropylrest, oder
iv) für einen Pyridinylrest, oder
v) für einen Morpholinylrest.

10

R⁴ und R⁵ können unabhängig voneinander für einen monozyklischen Heterocyclrest stehen. Bevorzugt sind hierbei Heterocyclreste mit mindestens zwei Heteroatomen.

In der allgemeinen Formel (I-A) stehen R⁶ und R⁷ ganz besonders bevorzugt

- 15 für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R⁸ ganz besonders bevorzugt

für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl-.

20

In der allgemeinen Formel (I-A) steht R⁹ ganz besonders bevorzugt

für C₁-C₃-Alkyl-.

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

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

- 5 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 monozyklischen Heteroarylring mit 6 Ringatomen oder für einen Phenylring.

10

In der allgemeinen Formel (I) steht A mehr bevorzugt für einen Pyridyl- oder für einen Phenylring.

In der allgemeinen Formel (I) steht A besonders bevorzugt für Pyrid-3-yl-.

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

In der allgemeinen Formel (I) kann R^{1a} stehen für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl,

oder

- 20 für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-Rest,

- 25 oder

für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, 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-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -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 8 Ringatomen,

oder

- 35 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem
- 5 Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy- substituiert sein kann,
- oder
- für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-,
- 10 C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen
- 15 Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy-.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} bevorzugt für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl,
- 20 oder
- für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-
- 25 Rest,
- oder
- für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-
- 30 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-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- 35 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano,

- Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen
- 5 und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy- substituiert sein kann,
- oder
- für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert
- 10 sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem
- 15 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy-.
- 20 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} besonders bevorzugt für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl,
- oder
- für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino, C₁-C₃-Alkylamino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-,
- 25 Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-Rest,
- oder
- für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-
- 30 Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- 35 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano,

- Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen
- 5 Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl- oder Methoxy- substituiert sein kann,
- oder
- für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert
- 10 sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4
- 15 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl- oder Methoxy-.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner besonders bevorzugt für einen monozyklischen
- 20 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen
- 25 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano,
- 30 Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem
- monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der
- 35 seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl- oder Methoxy- substituiert sein kann,

oder

- für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl- oder Methoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner besonders bevorzugt für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl,
oder

- für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino, C₁-C₃-Alkylamino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-Rest.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner besonders bevorzugt für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner besonders bevorzugt für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor, Brom,

Methyl- oder Methoxy- substituiert sein kann.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner besonders bevorzugt für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen,
 5 Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_2 -Alkoxy- C_1 - C_2 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl-, $-C(=O)NR^6R^7$, $C(=O)R^8$, C_1 - C_3 -Alkylsulfinyl-, C_1 - C_3 -Alkylsulfonyl-, $-S(=O)_2NH_2$, C_1 - C_3 -Alkylsulfonylamino-, C_1 - C_3 -Alkylaminosulfonyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkylaminosulfonyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 10 und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl- oder Methoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Chlor,
 15 oder
 für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Thiazolidinyl- oder Azetidiny-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Hydroxy, Oxo, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_2 -Alkoxy- C_1 - C_2 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-,
 20 Dimethylamino-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Cyclopropyl-, Phenyl-, Fluorphenyl-, Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl-, Pyridinyl-, $-NR^6C(=O)-R^9$, $-C(=O)-NR^6R^7$, $-C(=O)-R^8$, $-S(=O)_2-NR^6R^7$, $-S(=O)-R^9$, $-S(=O)_2-R^9$ und/oder $-NH-S(=O)_2-R^9$,
 oder
 für Tetrazolyl-,
 25 oder
 für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_2 -Alkoxy- C_1 - C_2 -Alkyl-, Dimethylamino-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-,
 30 Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Cyclopropyl-, $-C(=O)-NR^6R^7$, $-C(=O)-R^8$, $-S(=O)_2-NR^6R^7$, $-S(=O)-R^9$, $-S(=O)_2-R^9$, $-NH-S(=O)_2-R^9$, Pyridinyl-, Phenyl-, und/oder Fluorphenyl-,
 oder
 für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_2 -Alkoxy- C_1 - C_2 -Alkyl-, Dimethylamino-, $-C(=O)NR^6R^7$, $C(=O)R^8$, C_1 - C_3 -Alkylsulfinyl-, C_1 - C_3 -Alkylsulfonyl-, $-S(=O)_2NH_2$, C_1 - C_3 -Alkylsulfonylamino-, C_1 - C_3 -Alkylaminosulfonyl-, C_3 - C_6 -

Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl, Morpholino- und/oder Pyridinyl-.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner ganz besonders bevorzugt für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl- oder Azetidinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-,
- 10 Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Cyclopropyl-, Phenyl-, Fluorphenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ und/oder -NH-S(=O)₂-R⁹,
oder
für Tetrazolyl-,
- 15 oder
für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Dimethylamino-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-,
- 20 Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Cyclopropyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, Pyridinyl-, Phenyl-, und/oder Fluorphenyl-,
oder
für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-
- 25 Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Dimethylamino-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl, Morpholino- und/oder Pyridinyl-.
- 30 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Chlor.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner ganz besonders bevorzugt Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl,

- 35 Thiazolidinyl- oder Azetidinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-

Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Cyclopropyl-, Phenyl-, Fluorphenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ und/oder -NH-S(=O)₂-R⁹.

5

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner ganz besonders bevorzugt für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor,
 10 Chlor, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Dimethylamino-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Cyclopropyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, Pyridinyl-, Phenyl-, und/oder Fluorphenyl-.

15

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner ganz besonders bevorzugt für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Dimethylamino-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -
 20 S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Morpholino- und/oder Pyridinyl-.

25 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Chlor,
 oder
 für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl- oder Azetidiny-, die gegebenenfalls ein- oder
 30 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Benzyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, und/oder -S(=O)₂-R⁹,
 oder
 für Tetrazolyl-,
 35 oder
 für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-,

Pyridinyl- oder Pyrimidinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, C₁-C₂-Alkyl-, Methoxy-, Methoxymethyl-, Trifluormethyl-, Cyclopropyl-, -C(=O)-R⁸, Pyridinyl-, Phenyl-, und/oder Fluorphenyl-,

5 oder

für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-,
 10 Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, und/oder Morpholino-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner ganz besonders bevorzugt für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-,

15 Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl- oder Azetidiny-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Benzyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, und/oder -S(=O)₂-R⁹,
 oder

20 für Tetrazolyl-,

oder

für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, C₁-C₂-Alkyl-, Methoxy-,

25 Methoxymethyl-, Trifluormethyl-, Cyclopropyl-, -C(=O)-R⁸, Pyridinyl-, Phenyl-, und/oder Fluorphenyl-,

oder

für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy-, -C(=O)NR⁶R⁷,

30 C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, und/oder Morpholino-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} überaus bevorzugt für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-,

35 Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Thiazolidinyl- oder Azetidiny-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden

substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Benzyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, und/oder -S(=O)₂-R⁹,

oder

5 für Tetrazolyl-,

oder

für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, C₁-C₂-Alkyl-, Methoxy-,

10 Methoxymethyl-, Trifluormethyl-, Cyclopropyl-, -C(=O)-R⁸, Pyridinyl-, Phenyl-, und/oder Fluorphenyl-,

oder

für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Methoxy-, -C(=O)NR⁶R⁷,

15 C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, und/oder Morpholino-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner überaus bevorzugt für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-,

20 Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-,

Thiazolidinyl- oder Azetidiny-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Benzyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, und/oder -S(=O)₂-R⁹.

25

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner überaus bevorzugt für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-,

Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, C₁-C₂-Alkyl-, Methoxy-, Methoxymethyl-, Trifluormethyl-, Cyclopropyl-,

30 C(=O)-R⁸, Pyridinyl-, Phenyl-, und/oder Fluorphenyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner überaus bevorzugt für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Hydroxy,

Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Methoxy-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-

35 Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-,

Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, und/oder Morpholino-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner überaus bevorzugt für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl,

- 5 Thiazolidinyl- oder Azetidiny-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Benzyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, und/oder -S(=O)₂-R⁹,

oder

- 10 für Isoxazolyl- oder Pyrazolyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₂-Alkyl-substituiert sein können.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner überaus bevorzugt für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl,

- 15 Thiazolidinyl- oder Azetidiny-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Benzyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, und/oder -S(=O)₂-R⁹.

- 20 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner überaus bevorzugt für Isoxazolyl- oder Pyrazolyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₂-Alkyl-substituiert sein können.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner überaus bevorzugt für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-,

- 25 Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl- oder Azetidiny-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, und/oder -C(=O)-R⁸.

- 30 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner überaus bevorzugt für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl- oder Azetidiny-, die gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner überaus bevorzugt für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-,

- 35 Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl- oder Azetidiny-, die gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ferner überaus bevorzugt für Piperazinyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, C_1 - C_3 -Alkyl-, Methoxy-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, $-NR^6C(=O)-R^9$, -
5 $C(=O)-NR^6R^7$, und/oder $-C(=O)-R^8$.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R^{1b} und R^{1c} bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, 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,
10 und/oder einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1b} bevorzugt für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, 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
15 Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1b} besonders bevorzugt für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro 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.
20

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1c} besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1b} ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano.
25

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1c} ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Brom.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1c} ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff.
30

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1b} ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano und R^{1c} steht für Wasserstoff.

In der allgemeinen Formel (I) kann R^2 für einen C_1 - C_3 -Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C_3 - oder C_4 -Cycloalkylrest stehen.
35

In der allgemeinen Formel (I) steht R^2 bevorzugt für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^2 besonders bevorzugt für Methyl- oder Ethyl-.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) steht R^2 überaus bevorzugt für Methyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^3 bevorzugt für Cyclopropyl-, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C_1 - C_3 -Alkylamino-.

- 10 In der allgemeinen Formel (I) steht R^3 besonders bevorzugt für Cyclopropyl-, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Cyclopropylamino- oder C_1 - C_3 -Alkylamino-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^3 ganz besonders bevorzugt für Cyclopropyl-, Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Cyclopropylamino-, Methylamino- oder Ethylamino-.

15

In der allgemeinen Formel (I) steht R^3 überaus bevorzugt für Methylamino-.

In der allgemeinen Formel (I) können R^4 und R^5 unabhängig voneinander stehen für

- 20 Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, 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-,

oder

- 25 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-, monocyclischem Heterocycl- mit 3 bis 8 Ringatomen und/oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocycl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C_1 - C_3 -Alkyl,

30 oder

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

35 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, Cyano, 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-,
- 5 Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/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, Cyano, Oxo,
- 10 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-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- oder
- 15 für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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
- 20 Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen.

- In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁴ und R⁵ bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbo-nyl- oder
- 25 C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
- oder
- für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-amino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₆-
- 30 Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl-,
- oder
- 35 für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

- 5 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem

- 10 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-,
 15 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-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁴ bevorzugt für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der

- 20 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

- 25 oder

für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-,
 30 Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano,
 35 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-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und R⁵ steht bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbo-nyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-amino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die 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-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl-.
- 15 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁴ bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbo-nyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-amino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die 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-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl-, und R⁵ steht bevorzugt für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, oder für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem

monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano,

- 5 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-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

- 10 In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁴ und R⁵ besonders bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,

oder

- 15 für C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste

- 20 ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl,

oder

für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-,

- 30 C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano,

- 35 Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-,

Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

- 5 für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, 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-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

10

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁴ besonders bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,

15 oder

für C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5

20 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste

ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl,

und R⁵ steht besonders bevorzugt für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-

25 Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen

Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano,

30 Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

35 für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano,

Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

5 oder

für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, 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-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁴ besonders bevorzugt für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit

30 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, 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-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

und R⁵ steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
oder

- 5 für C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste
10 ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R⁴ besonders bevorzugt für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-
15 Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder

- für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-,
20 C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder

- 25 für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit
30 4 bis 7 Ringatomen,
oder

- für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl,
35 C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^4 besonders bevorzugt für einen C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_2 -Alkoxy- C_1 - C_2 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^4 besonders bevorzugt für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_2 -Alkoxy- C_1 - C_2 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^6R^7$, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^4 besonders bevorzugt für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_2 -Alkoxy- C_1 - C_2 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^6R^7$, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^4 besonders bevorzugt für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_2 -Alkoxy- C_1 - C_2 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_3 -Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^5 besonders bevorzugt für einen C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_2 -Alkoxy- C_1 - C_2 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder

mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit

5 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-,

10 Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert

15 sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, 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-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

20 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁵ besonders bevorzugt für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

25

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁵ besonders bevorzugt für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-,

30 Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁵ besonders bevorzugt für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

35 verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-,

Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁵ besonders bevorzugt für einen Phenylrest, der
 5 gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, 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-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen.

10

In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁴ und R⁵ ganz besonders bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Amino, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-,
 oder

15 für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-,
 oder

für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl-substituiert sein kann,

worin das Pyridinyl- und Piperazinyl- seinerseits gegebenfalls mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein
 20 kann,

oder

für Cyclopropyl-,

oder

für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl- oder Isoxazolyl-, die gegebenfalls ein- oder mehrfach,

25 gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Methyl-,
 oder

für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl-, Thiomorpholinyl-, die gegebenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Methyl-, Oxo-, -S(=O)₂R⁹,
 oder

30 für gegebenfalls mit C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes Phenyl.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁴ ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Amino, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-,
 oder

35 für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-,
 oder

für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl-substituiert sein kann,
worin das Pyridinyl- und Piperazinyl- seinerseits gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann,

5 oder

für Cyclopropyl-,

oder

für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl- oder Isoxazolyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Methyl-,

10 oder

für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl-, Thiomorpholinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Methyl-, Oxo, -S(=O)₂R⁹,

oder

für gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes Phenyl.

15

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁵ ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Amino, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-,
oder

20 für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-,

oder

für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl-substituiert sein kann,

worin das Pyridinyl- und Piperazinyl- seinerseits gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein

25 kann,

oder

für Cyclopropyl-,

oder

für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl- oder Isoxazolyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Methyl-,

30

oder

für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl-, Thiomorpholinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Methyl-, Oxo, -S(=O)₂R⁹,

oder

35 für gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes Phenyl.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^4 ganz besonders bevorzugt für Cyclopropyl-,
oder
für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl- oder Isoxazolyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
5 gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Methyl-,
oder
für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl-, Thiomorpholinyl-, die
gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Methyl-, Oxo, $-S(=O)_2R^9$,
oder
10 für gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes Phenyl.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^5 ganz besonders bevorzugt für Cyclopropyl-,
oder
15 für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl- oder Isoxazolyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Methyl-,
oder
für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl-, Thiomorpholinyl-, die
gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Methyl-, Oxo, $-S(=O)_2R^9$,
20 oder
für gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes Phenyl.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^4 ganz besonders bevorzugt für C_1 - C_3 -Alkoxy-, welches mit
Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl- substituiert sein kann,
25 worin das Pyridinyl- und Piperazinyl- seinerseits gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -Alkyl- substituiert sein
kann.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^5 ganz besonders bevorzugt für C_1 - C_3 -Alkoxy-, welches mit
Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl- substituiert sein kann,
30 worin das Pyridinyl- und Piperazinyl- seinerseits gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -Alkyl- substituiert sein
kann.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^4 ganz besonders bevorzugt für Difluormethoxy- oder
Trifluormethoxy-.

35

In der allgemeinen Formel (I) steht R^5 ganz besonders bevorzugt für Difluormethoxy- oder

Trifluormethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^5 überaus bevorzugt für Trifluormethoxy-.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) steht R^4 überaus bevorzugt für Cyclopropyl-,
oder
für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl- oder Isoxazolyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Methyl-,
oder
10 für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl- oder Thiomorpholinyl-,
die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Oxo, Methyl-, $-S(=O)_2R^9$,
oder
für gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes Phenyl-, und
 R^5 steht überaus bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Chlor, C_1 - C_6 -Alkyl-, Methoxy-,
15 Ethoxy-, C_1 - C_3 -Alkylcarbonylamino-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^4 überaus bevorzugt für Wasserstoff, Chlor, Methoxy-,
Ethoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- steht, und
 R^5 steht überaus bevorzugt für Cyclopropyl-,

- 20 oder
für Pyridinyl- oder Pyrazolyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, mit Methyl- substituiert
sein können,
oder
für Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, oder Thiomorpholinyl-, die gegebenenfalls ein- oder
25 mehrfach substituiert sein können mit Oxo, Methyl-, $-S(=O)_2R^9$,
oder
für mit C_1 - C_3 -Alkylaminosulfonyl- substituiertes Phenyl.

- In der allgemeinen Formel (I) stehen R^4 und R^5 überaus bevorzugt und unabhängig voneinander für
30 Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Chlor, C_1 - C_6 -Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy-, C_1 - C_3 -
Alkylcarbonylamino-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-.

- In der allgemeinen Formel (I) stehen R^4 und R^5 überaus bevorzugt und unabhängig voneinander für
unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Methoxy-, Ethoxy-, Difluormethoxy- oder
35 Trifluormethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁶ und R⁷ bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl-.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁶ und R⁷ besonders bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁶ und R⁷ ganz besonders bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl-.

- 10 In der allgemeinen Formel (I) kann R⁸ stehen für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, 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-.

15

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁸ bevorzugt für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, monocyclisches Heterocyclyl- mit 5 oder 6 Ringatomen.

- 20 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁸ ganz besonders bevorzugt für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁸ ganz besonders bevorzugt für C₁-C₃-Alkyl-.

- 25 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁸ ganz besonders bevorzugt für Methyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁹ bevorzugt für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-.

- 30 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁹ besonders bevorzugt für C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁹ besonders bevorzugt für Methyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁹ besonders bevorzugt für *tert*-Butoxy-.

35

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

- 5 In der allgemeinen Formel (I) liegt das durch das an R² gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentierte Stereozentrum bevorzugt racemisch vor.

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

15

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

- 20 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom steht und R⁵ für C₁-C₆-Alkoxy-, das ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert ist, steht, und R^{1a} für Halogen steht.

- 25 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₆-Alkoxy steht, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiert ist, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits
30 gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl, und R^{1a} für Halogen steht.

- Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₆-Alkoxy steht, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7
35 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiert

ist, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl, und R^{1a} für Halogen steht.

- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für
5 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy-, das ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert ist, steht, und R^{1a} für Halogen steht.

- Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy steht, welches ein- oder mehrfach, gleich oder
10 verschieden mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiert ist, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl, und R^{1a} für Halogen steht.

- 15 Ganz besonders interessant sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für einen Phenylring steht und R⁴ für Wasserstoff oder Chlor steht und R⁵ für Trifluormethoxy steht, und R^{1a} für Chlor steht.

- Ganz besonders interessant sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für einen Phenylring steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy steht, welches mit
20 Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridinyl- substituiert ist, wobei das Piperazinyl- und Pyridinyl- selbst mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann, und R^{1a} für Chlor steht.

Ganz besonders interessant sind außerdem die Verbindungen der hergestellten Ausführungsbeispiele Nr. 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 und 167.

25

- Interessant sind auch solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R^{1a} einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Dimethylamino-, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸,
30 C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Chlorthienyl-, Morpholino- und/oder Pyridinyl-.

- 35 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.

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

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, nach-
10 folgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate
der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen
nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

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

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
20 erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

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

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen weiterhin Basen-
30 Additionssalze beispielsweise von Alkalimetallen wie Natrium oder Kalium, von Erdalkalimetallen
wie Calcium oder Magnesium, oder von Ammoniumsalzen, die abgeleitet sind von Ammoniak oder
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*-
35 Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylenediamin, *N*-Methylpiperidin, *N*-Methylglucamin,
Dimethylglucamin, Ethylglucamin, 1,6-Hexadiamin, Glucosamin, Sarcosin, Serinol,

Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Aminopropanediol, Sovak-Base, und/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.

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 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 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 an der Position 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 Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen lassen sich die 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 Enantiomere unterschiedlich stark das Target und
5 sind unterschiedlich aktiv in den untersuchten Krebszelllinien. Das aktivere Enantiomer ist bevorzugt, welches oft das 4S-Enantiomere ist.

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

10

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
15 einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer
20 erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der 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
25 der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem
30 Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

35 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 (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem
5 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.

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

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster
15 Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten 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), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole
20 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
25 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.
30 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.

35 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 Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise

5 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 / oder Geruchskorrigentien.

- 10 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.
- 15 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,

- 20 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.

25

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

- 30 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,

- 35 Kohlenwasserstoffe sowie deren Derivate sein, wobei die Hilfsstoffe natürlichen Ursprungs sein können oder synthetisch bzw. partial synthetisch gewonnen werden können.

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

5 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.

10

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

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

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

20

Als solide Tumore sind erfindungsgemäß beispielsweise Tumore behandelbar der Brust, des Respirationstraktes, des Gehirns, der Fortpflanzungsorgane, des Magen-Darmtraktes, des

25 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.

Als hämatologische Tumore sind beispielsweise behandelbar

- multiple Myelome,
- Lymphome oder
- 30 - Leukämien.

30

Als Brusttumore sind beispielsweise behandelbar:

- Mammakarzinome mit positivem Hormonrezeptorstatus
- Mammakarzinome mit negativem Hormonrezeptorstatus
- 35 - Her-2 positive Mammakarzinome
- Hormonrezeptor- und Her-2 negative Mammakarzinome
- BRCA –assoziierte Mammakarzinome

- entzündliche Mammakarzinome.

Als Tumore des Respirationstraktes sind beispielsweise behandelbar

- nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, wie zum Beispiel Plattenepithelkarzinom,
- 5 Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und
- kleinzellige Bronchialkarzinome.

Als Tumore des Gehirns sind beispielsweise behandelbar

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

15 Als Tumore der männlichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar:

- Prostatakarzinome,
- Maligne Nebenhodentumore,
- Maligne Hodentumore und
- Peniskarzinome.

20

Als Tumore der weiblichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar:

- Endometriumkarzinome
 - Zervixkarzinome
 - Ovarialkarzinome
- 25 - Vaginalkarzinome
- Vulvarkarzinome

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

- Kolorektale Karzinome
- 30 - Analkarzinome
- Magenkarzinome
 - Pankreaskarzinome
 - Ösophagukarzinome
 - Gallenblasenkarzinome
- 35 - Dünndarmkarzinome
- Speicheldrüsenkarzinome
 - Neuroendokrine Tumore

- Gastrointestinale Stromatumore

Als Tumore des Urogenital-Traktes sind beispielsweise behandelbar:

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

Als Tumore des Auges sind beispielsweise behandelbar:

- Retinoblastome
- 10 - Intraokulare Melanome

Als Tumore der Leber sind beispielsweise behandelbar:

- Hepatozelluläre Karzinome
- Cholangiozelluläre Karzinome
- 15

Als Tumore der Haut sind beispielsweise behandelbar:

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

Als Tumore des Kopfes und Halses sind beispielsweise behandelbar:

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

Als Sarkome sind beispielsweise behandelbar:

- 30 - Weichteilsarkome
- Osteosarkome

Als Lymphome sind beispielsweise behandelbar:

- Non-Hodgkin-Lymphome
- 35 - Hodgkin-Lymphome
- Kutane Lymphome
- Lymphome des zentralen Nervensystems

- AIDS-assoziierte Lymphome

Als Leukämien sind beispielsweise behandelbar:

- Akute myeloische Leukämien
- 5 - Chronische myeloische Leukämien
- Akute lymphatische Leukämien
- Chronische lymphatische Leukämien
- Haarzelleukämien

- 10 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 BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen,
- 15 Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

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

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

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Fertilitätskontrolle des Mannes.
- 30

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

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

- 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 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 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 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
- 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 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
- 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.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch für die Behandlung von Atherosklerose, Dyslipidemie, Hypercholesterolemie, Hypertriglyceridämie, periphere Gefäßerkrankungen,

- 5 kardiovaskuläre Erkrankungen, Angina, pectoris, Ischemie, Schlaganfall, Myokardinfarkt, angioplastische Restenose, Bluthochdruck, Thrombose, Adipositas, Endotoxemie.

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

- 10 Parkinson's Krankheit.

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

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

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen
20 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 BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren,
25 Nicht-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,
30 Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere Estrogenrezeptor-alpha negativen Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen Myelomen.

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

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

- 5 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 myelischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten
- 10 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
- 15 Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels 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.
- 20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten
- 25 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
- 30 Kolorektalen Karzinomen.

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

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 myelischen Leukämien,

- 5 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
- 10 Karzinomen.

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,

- 15 Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere Estrogenrezeptor-alpha negativen Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen Myelomen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die mit proliferativen Prozessen einhergehen.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von benignen Hyperplasien, inflammatorischen Erkrankungen, autoimmunen Erkrankungen, Sepsis, viralen Infektionen, Gefäßerkrankungen und neurodegenerativen

- 25 Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit einer oder 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

30 Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie der zuvor genannten Erkrankungen.

- 35 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.

- Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft genannt, ohne dass diese Aufzählung abschliessend wäre:
- 5 Abiraterone acetate, Abraxane, Acolbifen, Actimmun, Actinomycin D (Dactinomycin), Afatinib, Affinitak, Afinitor, Aldesleukin, Alendronsäure, Alfaferon, Alitretinoin, Allopurinol, Alopriam, Aloxi, Alpharadin, Altretamin, Aminoglutethimid, Aminopterin, Amifostin, Amrubicin, Amsacrin, Anastrozol, Anzmet, Apatinib, Aranesp, Arglabin, Arsen-trioxid, Aromasin, Arzoxifen, Asoprisnil,
 - 10 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, Cabazitaxel, Calcitonin, Campath, Camptothecin, Capecitabin, Carboplatin, Carfilzomib, Carmustin, Casodex, CCI-779, CDC-501, Cediranib, Cefeson, Celebrex, Celmoleukin, Cerubidin,
 - 15 Cediranib, Chlorambucil, Cisplatin, Cladribin, Clodronsäure, Clofarabin, Colaspase, Corixa, Crisnatol, Crizotinib, Cyclophosphamid, Cyproterone-Acetat, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Dasatinib, Daunorubicin, DaunoXome, Decadron, Decadron-Phosphat, Decitabin, Degarelix, Delestrogen, Denileukin Diftitox, Depomedrol, Deslorelin, Dexrazoxan, Diethylstilbestrol, Diflucan, 2',2'-Difluordeoxycytidin, DN-101, Docetaxel, Doxifluridin,
 - 20 Doxorubicin (Adriamycin), Dronabinol, dSLIM, Dutasterid, DW-166HC, Edotecarin, Eflornithin, Eligard, Elitek, Ellence, Emend, Enzalutamide, Epirubicin, Epoetin-alfa, Epogen, Eपोthilon und seine Derivate, Eptaplatin, Ergamisol, Erlotinib, Erythro-Hydroxynonyladenin, Estrace, Estradiol, Estramustin-Natriumphosphat, Ethinylestradiol, Ethyol, Etidronsäure, Etopophos, Etoposid, Everolimus, Exatecan, Exemestan, Fadrozol, Farston, Fenretinid, Filgrastim, Finasterid,
 - 25 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, Hycamtin, Hydrocorton, erythro-Hydroxynonyladenin, Hydroxyharnstoff,
 - 30 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, Lasofoxifen, Lentinan-Sulfat, Lestaurtinib, Letrozol, Leucovorin, Leuprolid, Leuprolid-Acetat,
 - 35 Levamisol, Levofolinsäure-Calciumsalz, Levothroid, Levoxyl, Libra, liposomales MTP-PE, Lomustin, Lonafernib, Lonidamin, Marinol, Mechlorethamin, Mecobalamin, Medroxyprogesteron-

Acetat, Megestrol-Acetat, Melphalan, Menest, 6-Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Metvix, Miltefosin, Minocyclin, Minodronat, Miproxifen, Mitomycin C, Mitotan, Mitoxantron, Modrenal, MS-209, MX-6, Myocet, Nafarelin, Nedaplatin, Nelarabine, Nemorubicin, Neovastat, Neratinib, Neulasta, Neumega, Neupogen, Nilotimib, Nilutamid, Nimustin, Nolatrexed, Nolvadex, NSC-
5 631570, Obatoclax, 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, Pilocarpin-Hydrochlorid, Pirarubicin, Plerixafor, Plicamycin, PN-401, Porfimer-Natrium, Prednimustin, Prednisolon, Prednison, Premarin, Procarbazin, Procrit, QS-21, Quazepam, R-1589,
10 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, Sizofiran, Sobuzoxan, Solu-Medrol, Sorafenib, Streptozocin, Strontium-89-chlorid, Sunitinib, Synthroid, T-138067, Tamoxifen, Tamsulosin, Tarceva, Tasonermin, Tastolacton, Taxoprexin,
15 Taxoter, Teceleukin, Temozolomid, Temozolomid, Temsirolimus, Teniposid, Testosteron-Propionat, Testred, Thalidomid, Thymosin-alpha-1, Thioguanin, Thiotepa, Thyrotropin, Tiazorufin, Tiludronsäure, Tipifarnib, Tirapazamin, TLK-286, Toceranib, Topotecan, Toremifen, Tositumomab, Tastuzumab, Teosulfan, TransMID-107R, Tretinoin, Trexall, Trimethylmelamin, Trimetrexat, Triptorelin-Acetat, Triptorelin-Pamoat, Trofosamid, UFT, Uridin, Valrubicin, Valspodar, Vandetanib,
20 Vapreotid, Vatalanib, Vemurafinib, Verte-porfin, Vesnarinon, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflumin, Vinorelbin, Virulizin, Vismodegib, Xeloda, Z-100, Zinecard, Zinostatin-Stimalamer, Zofran, Zoledronsäure

Auch die Kombination der erfindungsgemässen Verbindung mit einem P-TEFb oder CDK9
25 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,
30 Trastuzumab) und rekombinanten 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
35 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:

- 5 • 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;
- 10 • 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.

15

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

20 Syntheserouten zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

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.

- 25 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.

- 30 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, wobei (R^{1b})_n auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c}. Entsprechende Herangehensweisen sind beispielsweise bei F. Gatta et al. Il Farmaco – Ed. Sc. 1985, 40, 942 bzw. in WO2008124075 oder WO200198280 beschrieben.

35

Die verwendeten Aldehyde 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 den Schemata 5a, 6, 7, 8, 9 und 11 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 (IIa), z.B.

5 durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF, hergestellt.

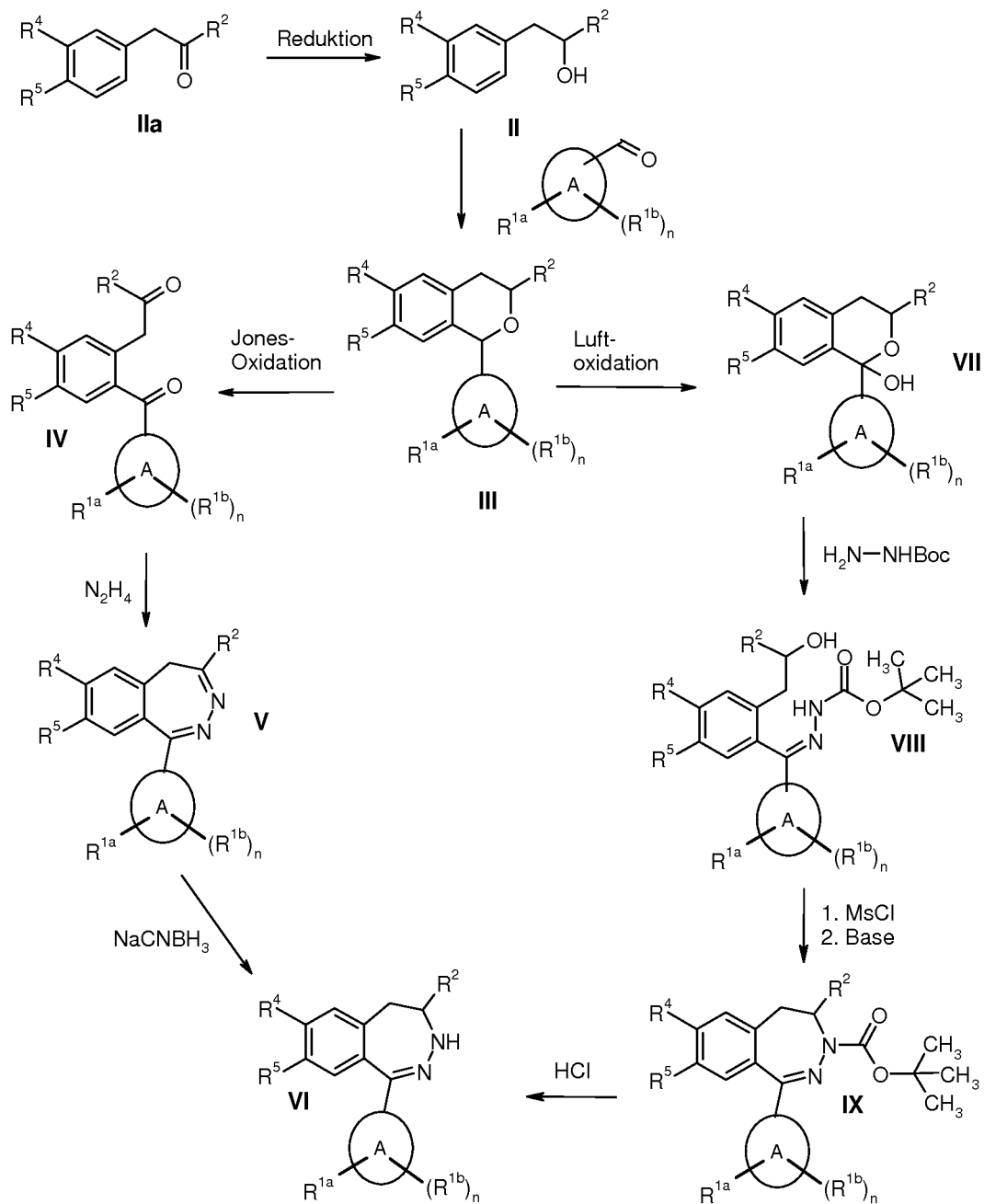
Dieser Syntheseweg wird bevorzugt bei elektronenreich substituierten Arylpropanolen (II) (z.B. mit Alkoxy) beschriftet.

3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyrane (III) werden durch Kondensation der 1-Aryl-2-propanole (II) mit
10 aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyden 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 mittels Chrom(VI)oxid/Schwefelsäure liefert das Diketon (IV), welches
15 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.

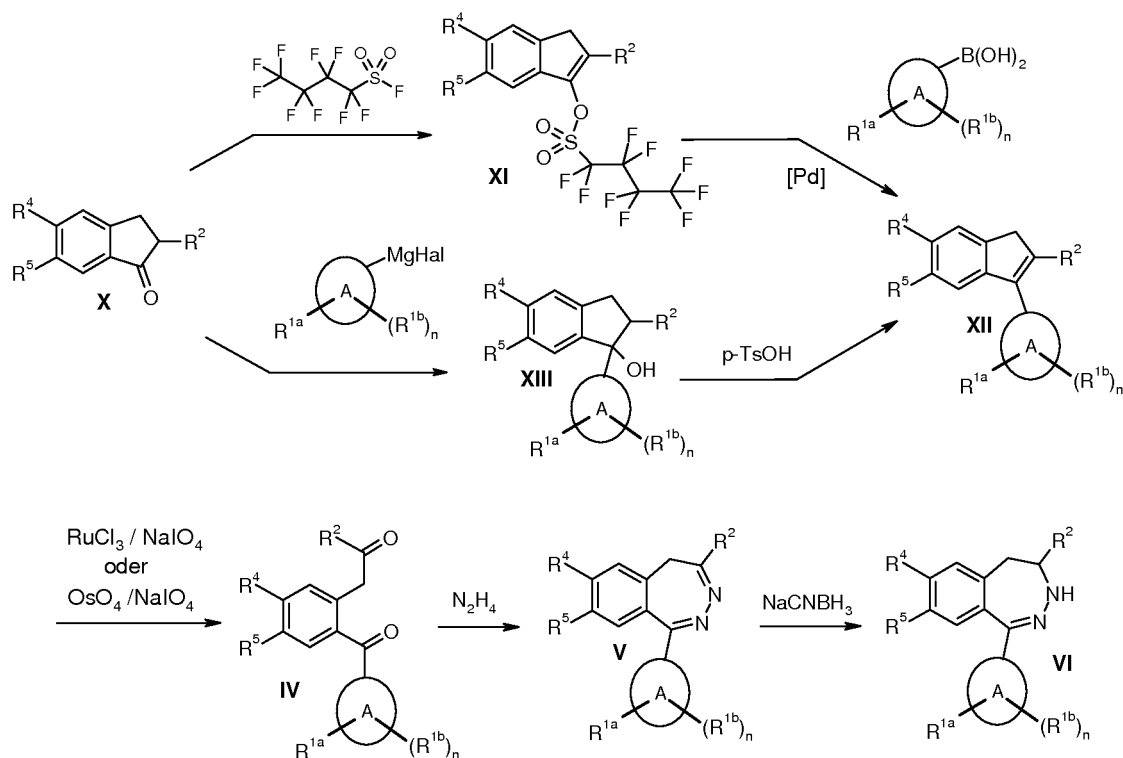
Natriumcyanoborhydrid (Synthetic Communications, 2002, 32, 527) liefert dann das gewünschte 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinderivat (VI).

Oxidation mit Luftsauerstoff liefert das 1-Aryl-3,4-dihydro-1*H*-2-benzopyran-1-ol oder 1-
20 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 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
25 werden kann.

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

In Schema 2 ist die Synthese von 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepinen aus Indanonon (X)

5 beschrieben.

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

5

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, wobei (R^{1b})_n auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c}. Das Indanon (X) kann in das entsprechende 3-Aryl-1H-inden oder 3-Heteroaryl-1H-inden (XII) überführt werden. Dazu können folgende Verfahren Verwendung finden:

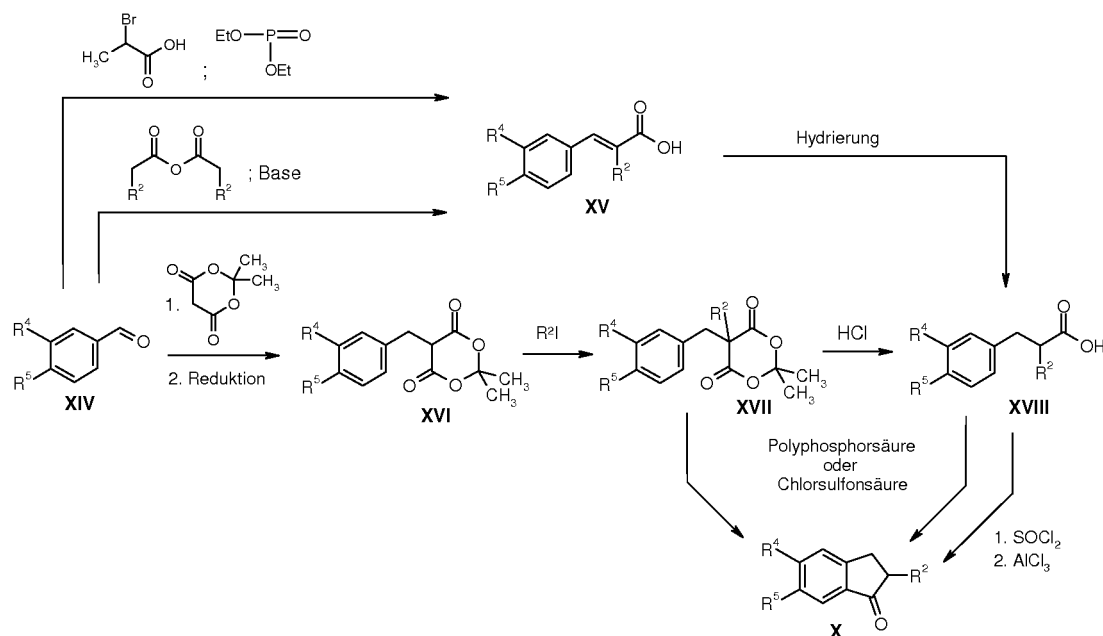
- 10 - Das Indanonderivat (X) kann z.B. in allgemein bekannter Weise in das entsprechende Enol-Nonaflrat (XI) überführt, und anschließend durch eine palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplung mit den entsprechenden Boronsäurederivaten zum Inden (XII) umgesetzt werden.
- Das Indanonderivat (X) kann durch Addition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

Die 3-Aryl-1H-indene bzw. 3-Heteroaryl-1H-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-3H-2,3-benzodiazepinderivaten (VI) umgesetzt werden.

- 20 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

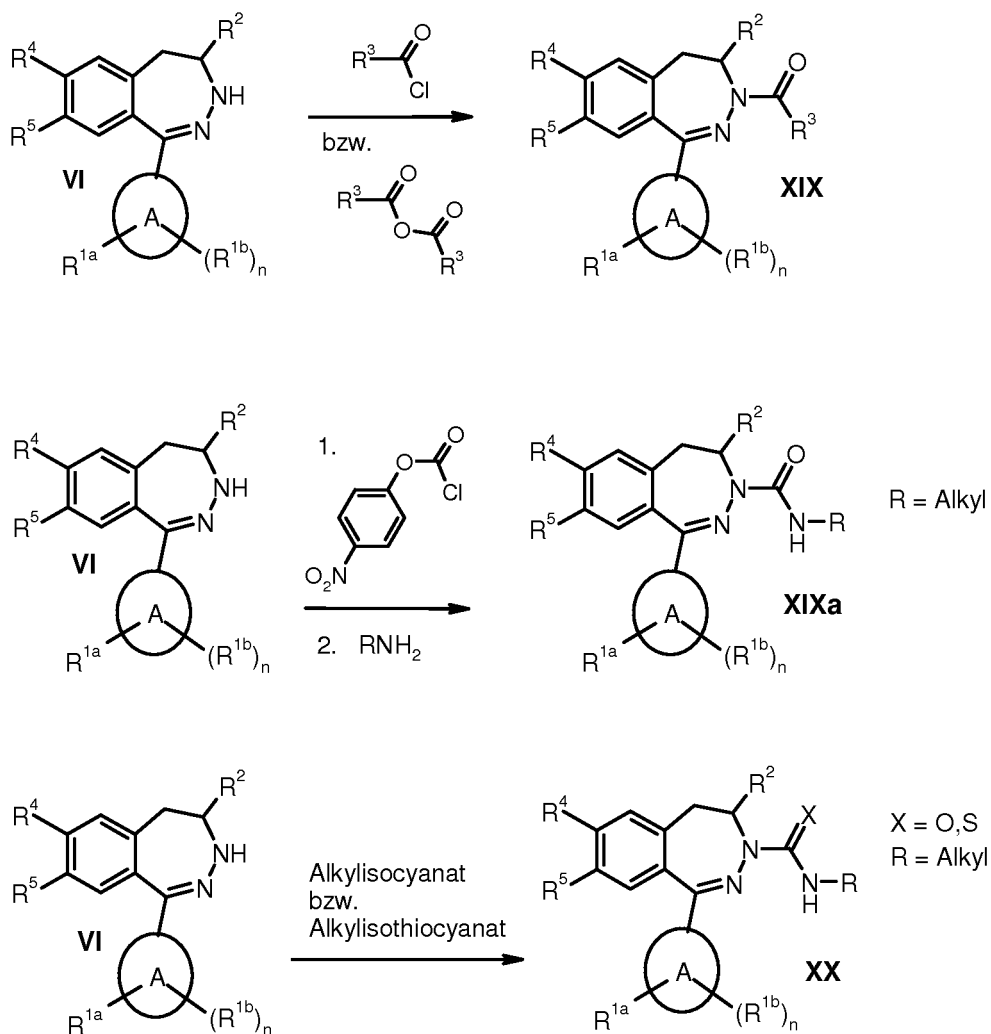
Reste R^2 , R^4 und R^5 die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Schema 3: Synthese von Indanonen

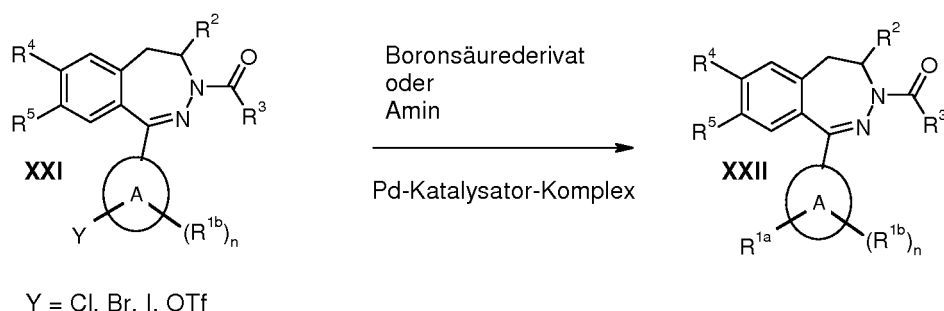


Aus den entsprechenden aromatischen Aldehyden (XIV) können durch literaturbekannte Verfahren z.B. via Perkin-Reaktion (Medicinal Chemistry Research, 2004, Vol. 13, 660) oder Wittig-Reaktion (Journal of Organic Chemistry, 2001, Vol. 66, 3682) die 2-Methyl-3-arylpropansäuren (XVIII) hergestellt werden. Diese können z.B. mit Chlorsulfonsäure oder Polyphosphorsäure zu den entsprechenden Indanonen (X) cyclisiert 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).

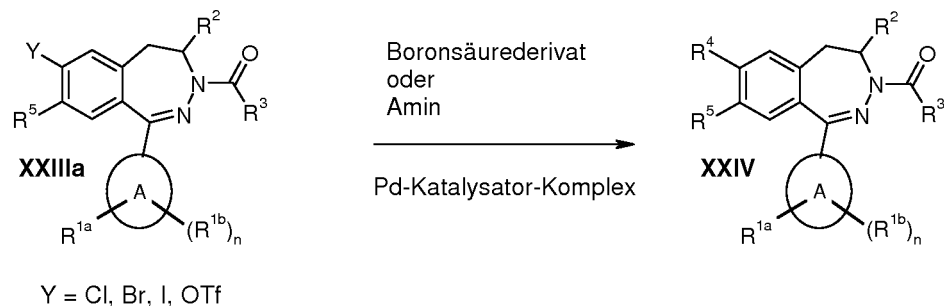
Schema 4 veranschaulicht die Herstellung der erfindungsgemäßen Beispielverbindungen, ausgehend von 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepinen (VI) mittels allgemein bekannter Umsetzungen z.B. mit Säurechloriden, Anhydriden, Chloroformiaten oder Isocyanaten bzw, Isothiocyanaten, wobei A, n und die Reste R^{1a}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

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

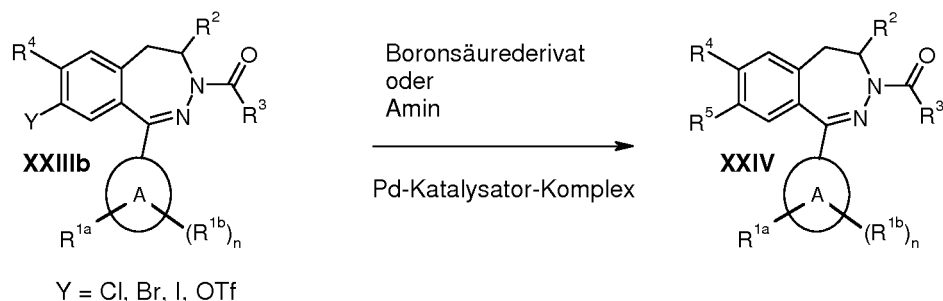
- 5 R^{1a} , R^4 und R^5 können auch auf einer späteren Stufe der Synthese eingeführt werden, beispielsweise wie in den Schemata 5a, 5b, 5c, 6, 8, 9 und 11 beschrieben.

Schema 5a:

- Die Reste R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , sowie A und n in Schema 5a weisen die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf, wobei $(R^{1b})_n$ auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c} . In Schema 5a steht R^{1a} beispielsweise für einen Phenylrest oder einen monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen wie in der allgemeinen Formel (I) für R^{1a} definiert, oder für einen Aminrest, insbesondere für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, wie in der allgemeinen Formel (I) für R^{1a} definiert, mit der Maßgabe, dass dieser über ein im Heterocyclus befindliches Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist.

Schema 5b:

- Die Reste R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^5 , sowie A und n in Schema 5b weisen die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf, wobei $(R^{1b})_n$ auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c} . In Schema 5b steht R^4 beispielsweise für einen Phenylrest oder einen monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen wie in der allgemeinen Formel (I) für R^4 definiert, oder für einen Aminrest, insbesondere für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, wie in der allgemeinen Formel (I) für R^4 definiert, mit der Maßgabe, dass dieser über ein im Heterocyclus befindliches Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist.

Schema 5c:

- 5 Die Reste R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , sowie A und n in Schema 5c weisen die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf, wobei $(R^{1b})_n$ auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c} . In Schema 5c steht R^5 beispielsweise für einen Phenylrest oder einen monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen wie in der allgemeinen Formel (I) für R^5 definiert, oder für einen Aminrest, insbesondere für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, wie in der allgemeinen Formel (I) für R^5 definiert, mit der Maßgabe, dass dieser über ein im Heterocyclus befindliches Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist.
- 10

Schemata 5a, 5b und 5c verdeutlichen die Herstellung von Ausführungsbeispielen, die sich durch dem Fachmann allgemein bekannte Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen, ausgehend z.B. von Brom-substituierten Aryl- oder Heteroarylderivaten (XXI, XXIIIa und XXIIIb) durch

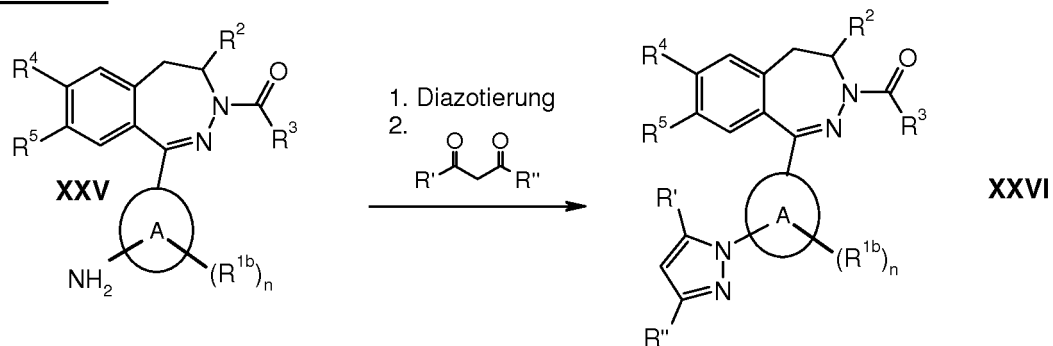
- 15 Umsetzung mit den entsprechenden Boronsäurederivaten (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; Angewandte Chemie, International Edition (2002), 41(22), 4176-4211) oder Aminen herstellen lassen. Die Intermediate XXI, XXIIIa und XXIIIb können analog der gezeigten Syntheserouten hergestellt werden.

Boronsäurederivate sind kommerziell verfügbar oder in allgemein bekannter Weise herstellbar.

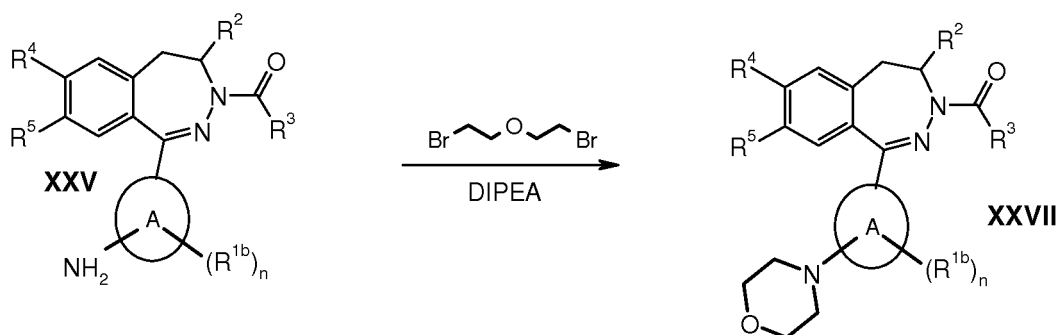
- 20 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Beispielverbindungen durch Umsetzung mit Aminen erfolgt z.B. unter Buchwald-Hartwig Bedingungen (Journal of Organometallic Chemistry (1999), 576(1-2), 125-146).

Entsprechende Pyrazolderivate (XXVI) (vgl. US200419045) bzw. Morpholinderivate (XXVII) (vgl. US2006199804) lassen sich alternativ und beispielsweise für A = Phenyl auch ausgehend von

- 25 Anilinderivaten nach literaturbekannten Methoden, wie in Schema 6 gezeigt, herstellen.

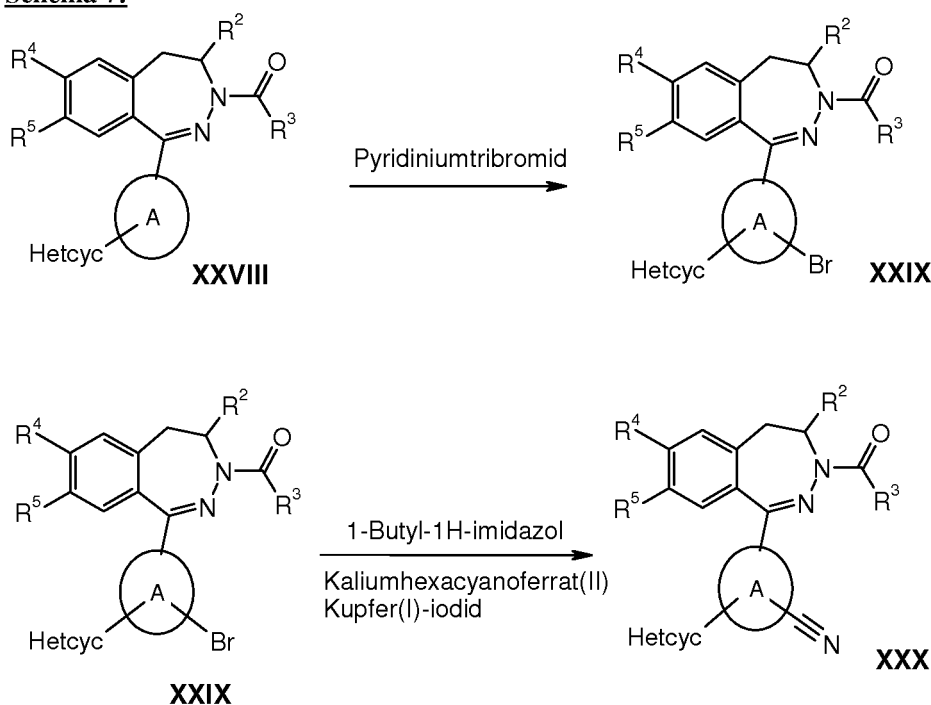
Schema 6:

$\text{R}', \text{R}'' = \text{z.B. Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Heteroaryl, Alkoxyalkyl}$



- 5 Die Reste R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , sowie A und n in Schema 6 weisen die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf wobei $(\text{R}^{1b})_n$ auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c} .

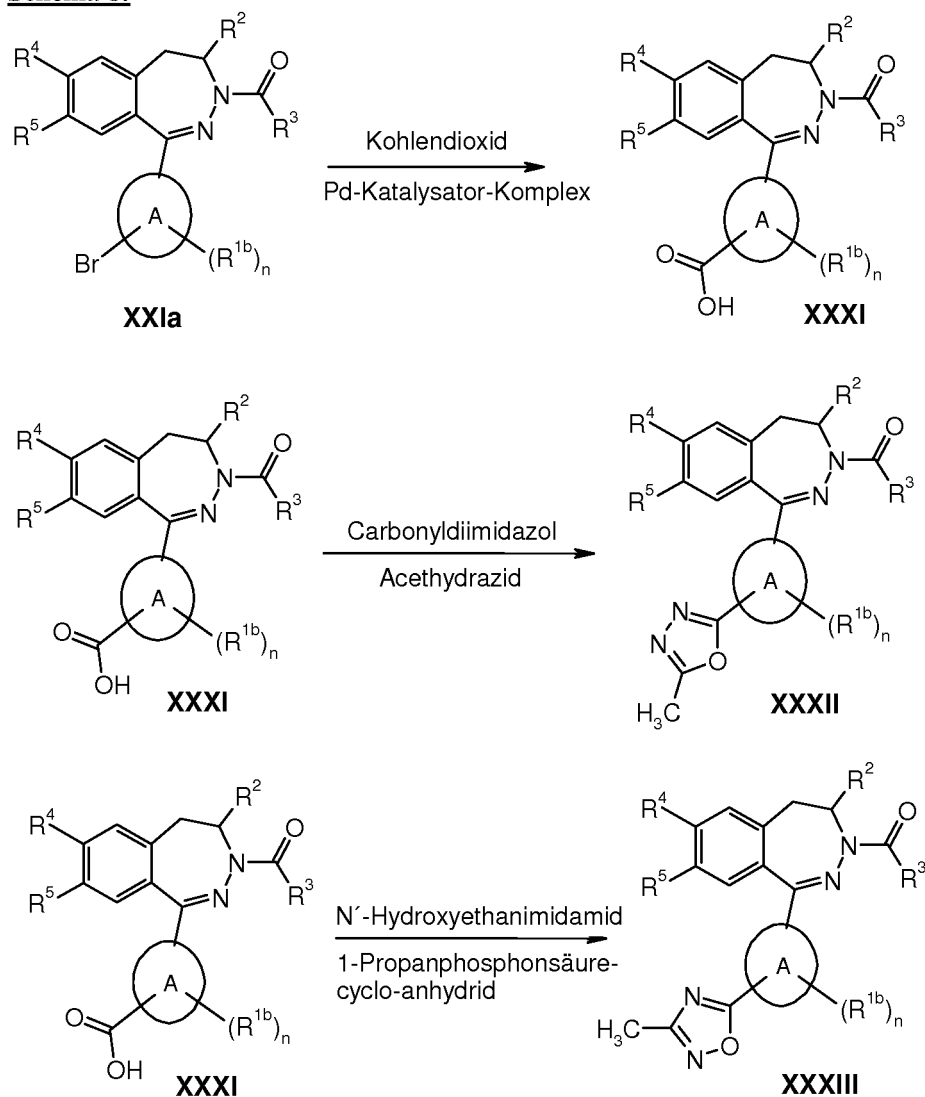
Schema 7 verdeutlicht die Synthese von Ausführungsbeispielen, die sich durch dem Fachmann allgemein bekannte Bromierungen von Verbindungen der Formel XXVIII herstellen lassen (Synth. Commun. 1993, 23, 855). In den genannten Verbindungen der Formel XXVIII weisen R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n sowie A die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf, und Hetcyc steht für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, wie in der allgemeinen Formel (I) für R^{1a} definiert, mit der Maßgabe, dass dieser über ein im Heterocyclus befindliches Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist. Die resultierenden bromierten Ausführungsbeispiele der Formel XXIX lassen sich nach literaturbekannten Verfahren (Advanced Synthesis and Catalysis 2011, 777; Journal of the American Chemical Society 2003, 2890; US 2009/62541) in die entsprechenden Cyanoverbindungen der Formel XXX überführen. Die hier eingesetzten Intermediate der Formel XXVIII können mit den voranstehend beschriebenen Synthesemethoden hergestellt werden.

Schema 7:

Schema 8 veranschaulicht die Herstellung von Ausführungsbeispielen, die sich, ausgehend von bromierten Zwischenprodukten der Formel XXIa, in denen R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen aufweisen, wobei $(R^{1b})_n$ auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c} , mit dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise durch

5 Palladium-katalysierte Umsetzung mit Kohlendioxid (European Journal of Organic Chemistry 2000, 2253), zu Carbonsäurederivaten der Formel XXXI umsetzen lassen. Diese wiederum lassen sich anschließend in Analogie zu literaturbekannten Verfahren in die entsprechenden Oxadiazolderivate der Formeln XXXII und XXXIII überführen (Tetrahedron 2009, 65, 9989; Tetrahedron Letters 2006, 4827; Tetrahedron 2009, 9989). Die hier eingesetzten Intermediate der

10 Formel XXIa können mit den voranstehend beschriebenen Synthesemethoden hergestellt werden.

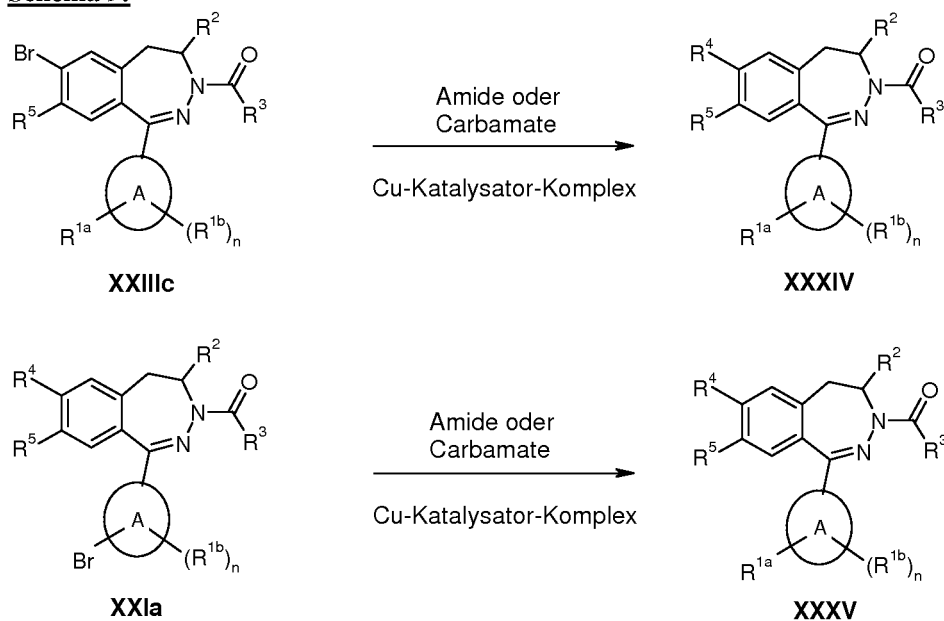
Schema 8:

Schema 9 verdeutlicht die Herstellung von Ausführungsbeispielen, die sich durch dem Fachmann allgemein bekannte Kupfer-katalysierte Kupplungsreaktionen (siehe J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7421), ausgehend z.B. von bromierten Zwischenprodukten

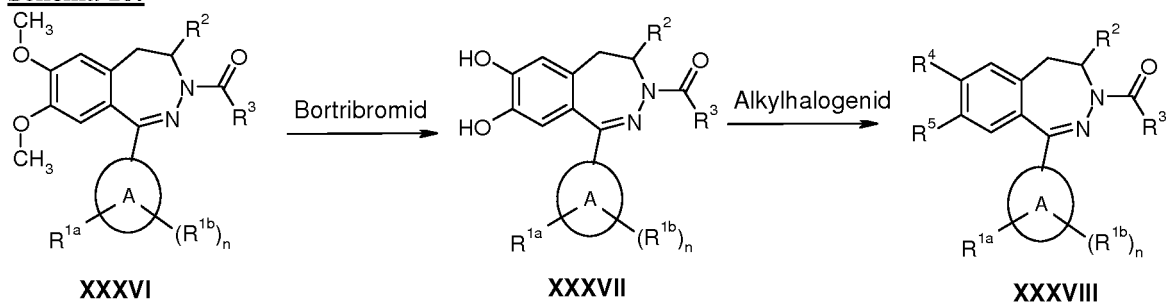
5 der Formel XXIIIc, in der R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^5 , A sowie n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen aufweisen, wobei $(R^{1b})_n$ auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c} , sowie Verbindungen der Formel XXIa, in der R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A sowie n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen aufweisen, wobei $(R^{1b})_n$ auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c} , durch Umsetzung mit Amiden oder Carbamaten in die entsprechenden

10 gekuppelten Derivate der Formeln XXXIV, in denen R^4 für ein über ein Stickstoff-Atom gebundenes, gegebenenfalls cyclisches Carboxamid oder Carbamat steht, und XXXV, in denen wiederum R^{1a} für ein über ein Stickstoff-Atom gebundenes, gegebenenfalls cyclisches Carboxamid oder Carbamat steht, überführen lassen. Die hier eingesetzten Intermediate der Formeln XXIIIc und XXIa können mit den voranstehend beschriebenen Synthesemethoden

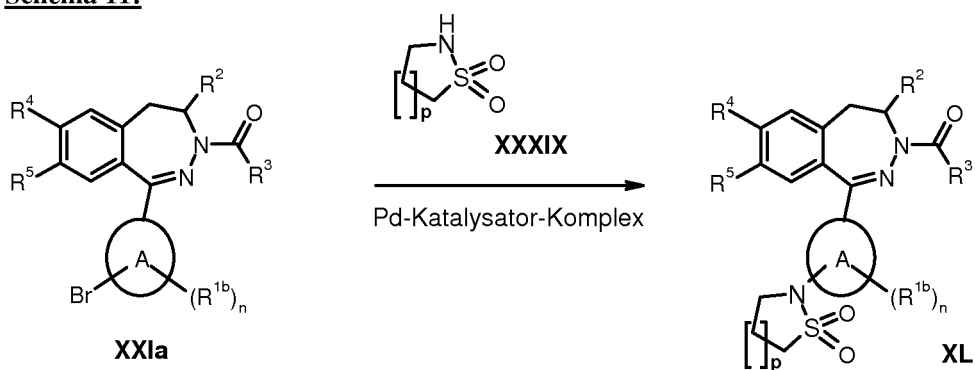
15 hergestellt werden.

Schema 9:

Schema 10 veranschaulicht die Herstellung von erfindungsgemäßen Beispielverbindungen, ausgehend von Dimethoxy-substituierten 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepinen der Formel XXXVI, in denen R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , A und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen aufweisen, wobei $(R^{1b})_n$ auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c} , mittels
5 allgemein bekannter Umsetzungen beispielsweise mit Bortribromid (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2012, 2827) zu den entsprechenden Dihydroxy-derivaten der Formel XXXVII, welche sich ihrerseits mit geeigneten Alkylierungsmitteln in die entsprechenden Etherderivate XXXVIII überführen lassen, in denen R^4 und R^5 stehen für gegebenenfalls substituierte Alkoxy-Reste (Journal of Medicinal Chemistry 2000, 3244). Die hier eingesetzten Intermediate der Formel
10 XXXVI können mit den voranstehend beschriebenen Synthesemethoden hergestellt werden.

Schema 10:

- Wie in Schema 11 gezeigt, lassen sich ausgehend von bromierten Zwischenprodukten der Formel XXIa, in denen R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen aufweisen, wobei $(R^{1b})_n$ auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c} , erfindungsgemäße Verbindungen der Formel XL durch Palladium-katalysierte Umsetzung von
- 5 XXIa mit cyclischen Sulfonamiden mit freier NH-Gruppe der Formel XXXIX, in der p für eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht, so dass der Cyclus 5 bis 8 Ringglieder hat, herstellen (Org. Lett. 2011, 2564).

Schema 11:

Abkürzungen:

abs.	absolut
ACN	Acetonitril
AS	Ameisensäure
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CO ₂	Kohlendioxid
d	Tag
DEA	Diethylamin
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
IPA	2-Propanol
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 Flüssigkeits-chromatographie)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Prozentuale Ausbeuteangaben (in % d. Th) sind gegebenenfalls reinheits-adjustiert.

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.

Methode 4: Instrument MS: Waters ZQ; Instrument HPLC: Waters Acquity; Säule: Acquity BEH C18 (Waters), 50 mm x 2,1mm, 1,7 µm; Eluent A: Wasser + 0,1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril (Lichrosolv Merck); Gradient: 0,0 min 99% A - 1,6 min 1% A - 1,8 min 1% A – 1,81 min 99% A – 2,0 min 99% A; Ofen: 60 °C; Fluss 0,800 ml/min; UV-Detektion PDA 210-400 nm. (AMC Methode)

Methode 5: Instrument: Agilent 1290-Plattform, ESI-TOF 6224; Säule: Waters BEH C18, 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, bis 1,7 min linear auf 10% A, bis 2,0 min: 10% A, Fluss: 1,2 ml/min; Säulentemperatur: 60°C; UV-Detektion: 200-400 nm.

Analytische HPLC Methoden:

Methode A: System: Waters Alliance 2695, DAD 996, ESA Corona; Säule: Chiralpak IC 3µm 100x4,6 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol 80:20 (v/v); Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode B: System: Waters Alliance 2695, DAD 996; Säule: Chiralpak ID 3µm 100x4,6 mm; Eluent Hexan / 2-Propanol 70:30 (v/v); Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

- 5 Methode C: System: Waters Alliance 2695, DAD 996; Säule: Chiralpak IC 3µm 100x4,6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol 70:30 (v/v); Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

- 10 Methode Ca: System: Waters Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 3µm 100x4,6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol 70:30 (v/v); Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

- 15 Methode D: System: Agilent 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IA 3µm 100x4,6 mm; Eluent: CO₂ / Ethanol + 0,2% Vol. Diethylamin 90/10; Fluss: 4,0 ml/min; Druck (outlet): 120 bar; Säulentemperatur: 37,5°C; Detektion: DAD 254 nm.

- Methode Da: System: Agilent 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IA 3µm 100x4,6 mm; Eluent: CO₂ / Methanol 97/3; Fluss: 4,0 ml/min; Druck (outlet): 100 bar; Säulentemperatur: 37,5°C; Detektion: DAD 254 nm.
- 20

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

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

- 30 Methode F: System: Agilent 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IC 3µm 100x4,6 mm; Eluent: CO₂ / 2-Propanol + 0,2% Vol. Diethylamin 90/10; Fluss: 4,0 ml/min; Druck (outlet): 100 bar; Säulentemperatur: 37,5°C; Detektion: DAD 254 nm.

- Methode Fa: System: Agilent 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IC 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.
- 35

Methode G: System: Waters Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak ID 3µm 100x4,6 mm; Eluent: Hexan/2-Propanol 70:30 (v/v) +0,1% DEA; Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

- 5 Methode H: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IA 5µm 100x4.6 mm; Eluent: CO₂ / Methanol 9:1; Fluss: 4.0 mL/min; Druck (outlet): 100 bar; Säulentemperatur: 37,5°C; Detektion: DAD 254 nm.

- 10 Methode J: 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; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

- 15 Methode L: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996; Säule: Chiralpak ID-3 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Hexan/IPA 70:30 (v/v) +0,1% DEA; Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

- 20 Methode M: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Hexan/Ethanol/Diethylamin 80:20:0.1 (v/v/v); Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

- Methode N: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IA 5µm 100x4.6 mm; Eluent: CO₂ / 2-Propanol 75:25; Fluss: 4.0 ml/min; Druck (outlet): 100 bar; Säulentemperatur: 37,5°C; Detektion: DAD 254 nm.

- 25 Methode O: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996; Säule: Chiralpak ID 5µm 150x4.6 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.

- 30 Methode P: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Methanol 100 (v); Fluss: 1.0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

- 35 Methode Q: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol / Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 1.0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode R: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IA 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol 70:30 (v/v); Fluss: 1.0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode Ra: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IA 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol / DEA 70:30:0.1 (v/v); Fluss: 1.0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode S: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996; Säule: Chiralpak ID 5µm 150x4.6 mm; Eluent: Hexan/Ethanol/Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 1,0 mL/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode T: System: SFC01; Säule: Chiralpak AZ-H 5µm 250x4.6 mm; Eluent: CO₂ / 2-Propanol 70:30; Fluss: 3,0 ml/min; Detektion: DAD 254 nm.

Methode U: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996; ESA: Corona; Säule: Chiralpak ID 5µm 150x4.6 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol 70:30 (v/v); Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

Methode Ua: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996; ESA: Corona; Säule: Chiralpak ID 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol 70:30 (v/v) + 0.1 DEA; Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode K: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IA 5µm 150x4.6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol / Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode K1: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 5µm 150x4.6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol / Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

Methode W: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IC 5µm 100x4.6 mm; Eluent: CO₂/Ethanol 75/25; Fluss: 4.0 mL/min; Druck (outlet): 150 bar; Säulentemperatur: 40°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode V: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996; ESA: Corona; Säule: Chiralpak ID 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol/ Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

Methode Y: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak ID 5µm 100x4.6 mm; Eluent: CO₂/Ethanol 70/30; Fluss: 4.0 mL/min; Druck (outlet): 100 bar;

- 5 Methode Y1: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak ID 3µm 100x4.6 mm; Eluent: CO₂/2-Propanol 6/4; Fluss: 4.0 mL/min; Druck (outlet): 100 bar; Detektion: DAD 254 nm.

- 10 Methode L1: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IA 5µm 150x4.6 mm; Eluent: Acetonitril / MTBE 70:30 (v/v) +0,1% DEA; Fluss: 1.0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

Präparative HPLC Methoden:

- 15 Methode I: System: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x30 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol 80:20 (v/v); Fluss: 60 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: UV 254 nm.

- 20 Methode II: System: Sepiatec Prep SFC100; Säule: Chiralpak IA 5µm 250x20 mm; Eluent: CO₂ / Ethanol + 0.5% Vol. Diethylamin 80/20; Fluss: 80 ml/min; Druck(outlet): 150 bar; Säulentemperatur: 40°C; Detektion: UV 254 nm.

- 25 Methode III: System: Dionex Pump P 580, Gilson Liquid Handler 215, Knauer UV-Detektor K-2501; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x30 mm; Eluent: Hexan / Ethanol 70:30 (v/v); Fluss: 50 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: UV 254 nm.

- Methode IIIa: System: Dionex Pump P 580, Gilson Liquid Handler 215, Knauer UV-Detektor K-2501; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x30 mm; Eluent: Hexan / Ethanol /Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 50 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: UV 280 nm.

- 30 Methode IV: System: Sepiatec Prep SFC100; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x20 mm; Eluent: CO₂ / 2-Propanol + 0.2% Vol. Diethylamin 90/10; Fluss: 80 mL/min; Druck(outlet): 150 bar; Säulentemperatur: 40°C; Detektion: UV 254 nm.

Methode IVa: System: Sepiatec Prep SFC100; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x20 mm; Eluent: CO₂ / Ethanol 6/4; Fluss: 60 mL/min; Druck(outlet): 100 bar; Säulentemperatur: 37°C; Detektion: UV 254 nm.

5

Methode V: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak ID 5µm 250x20 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol 70:30 (v/v) +0,1% DEA; Fluss: 23,5 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

- 10 Methode Va: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak ID 5µm 250x30 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol 70:30 (v/v) +0,1% DEA; Fluss: 50 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

- 15 Methode VI: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x20 mm; Eluent: Ethanol / Methanol / Diethylamin 50:50:0.1 (v/v/v); Fluss: 20 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

- 20 Methode VIa: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x30 mm; Eluent: Ethanol / Methanol / Diethylamin 50:50:0.1 (v/v/v); Fluss: 35 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

- 25 Methode VII: System: Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x30 mm; Eluent: Ethanol / Methanol / Diethylamin 50:50:0.1 (v/v/v); Fluss: 40 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

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

- 30 Methode VIIIa: System: Sepiatec: Prep SFC 100; Säule: Chiralpak IA 5µm 250x20 mm; Eluent: CO₂ / Methanol 97:3; Fluss: 80 ml/min; Druck (outlet): 100 bar; Temperatur: 40°C; Detektion: UV 254 nm.

- 35 Methode XI: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x20 mm; Eluent: Methanol 100 (v); Fluss: 50 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 280 nm.

Methode XII: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x20 mm Nr.: 007; Eluent: Hexan / Ethanol / Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 25 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

5

Methode XIIa: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x30 mm Nr.: 009; Eluent: Hexan / Ethanol / Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 50 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

10 Methode XIII: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IA 5µm 250x30 mm Nr.: 010; Eluent: Hexan / 2-Propanol 70/30 (v/v); Fluss: 40 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

Methode XIV: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak
15 IA 5µm 250x20 mm Nr.: 008; Eluent: Hexan / Ethanol / Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 30 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

Methode XV: System: Sepiatec: Prep SFC 100; Säule: Chiralpak IA 5µm 250x20 mm; Eluent:
CO₂ / Methanol 9:1; Fluss: 60 mL/min; Druck (outlet): 150 bar; Temperatur: 40°C; Detektion: UV
20 254 nm.

Methode XVI: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak
IA 5µm 250x20 mm Nr.: 006; Eluent: Hexan / Ethanol 70/30 (v/v); Fluss: 30 ml/min; Temperatur:
RT; Detektion: UV 280 nm.

25

Methode XVIa: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule:
Chiralpak IC 5µm 250x20 mm Nr.: 021; Eluent: Hexan / Ethanol 70/30 (v/v); Fluss: 50 ml/min;
Temperatur: RT; Detektion: UV 280 nm.

30 Methode XVII: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule:
Chiralpak IA 5µm 250x20 mm Nr.: 001; Eluent: Hexan / Ethanol 70/30 (v/v) +0,1% Diethylamin;
Fluss: 20 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

Methode XVIII: System: Sepiatec Prep SFC100; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x20 mm; Eluent:
35 CO₂ / Ethanol 75/25; Fluss: 80 mL/min; Druck (outlet): 150 bar; Säulentemperatur: 40°C;
Detektion: UV 254 nm.

Methode XIX: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak ID 5 μ m 250x30 mm Nr.: 018; Eluent: Hexan / Ethanol 70/30 (v/v) +0,1% Diethylamin; Fluss: 50 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 280 nm.

5

Methode XX: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm Nr.: 003; Eluent: Hexan / 2-Propanol 70/30 (v/v) +0,1% Diethylamin; Fluss: 25 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 280 nm.

10 Methode XXa: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm Nr.: 014; Eluent: Acetonitril / MTBE 90/10 (v/v) +0,1% Diethylamin; Fluss: 30 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

15 Methode XXb: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm Nr.: 007; Eluent: Hexan / 2-Propanol 70/30 (v/v) +0,1% Diethylamin; Fluss: 20 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.

20 Methode XXI: System: Sepiatec Prep SFC100; Säule: Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm; Eluent: CO₂ / Ethanol 78/22; Fluss: 60 mL/min; Druck (outlet): 150 bar; Säulentemperatur: 40°C; Detektion: UV 254 nm

Methode XXIIa: System: Sepiatec Prep SFC100; Säule: Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm; Eluent: CO₂ / 2-Propanol 6/4; Fluss: 80 mL/min; Druck (outlet): 150 bar; Säulentemperatur: 40°C; Detektion: UV 254 nm

25

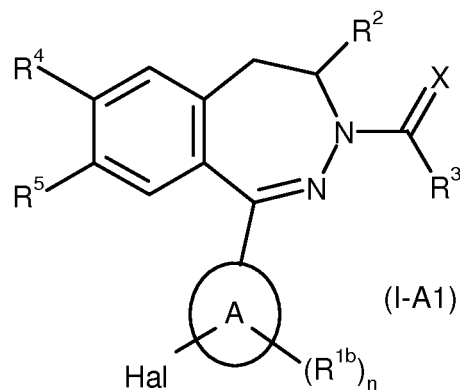
Methode XXII: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm Nr.: 003; Eluent: Hexan / 2-Propanol 70/30 (v/v); Fluss: 30 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 280 nm.

30

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der Zwischenverbindungen, die vorzugsweise zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden.

35

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Zwischenverbindungen der allgemeinen
 5 Formel (I-A1),

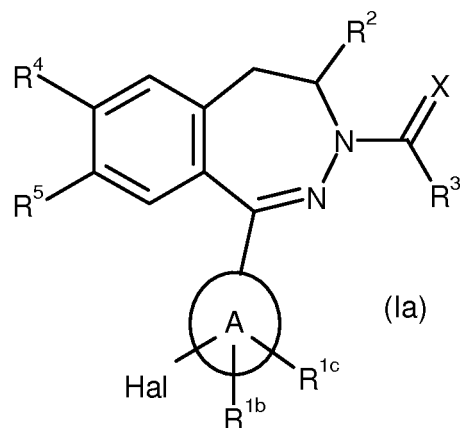


- 10 in der X, A, R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵ und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, und wobei Hal für Fluor, Chlor oder Brom steht, und wobei (R^{1b})_n auch gleichbedeutend stehen kann für R^{1b} und R^{1c}, die bevorzugt zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I verwendet werden können.

Vorzugsweise steht Hal für Chlor oder Brom.

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit weiterhin Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

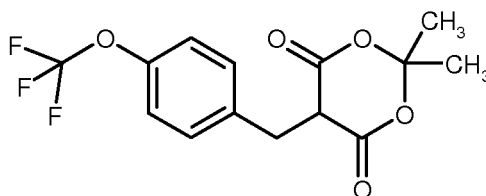


- in der X, A, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R⁴ und R⁵ die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, und Hal für Fluor, Chlor oder Brom steht, und die bevorzugt zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet werden können.
- Vorzugsweise steht Hal für Chlor oder Brom.

Herstellung der Zwischenverbindungen

10 Beispiel 1A

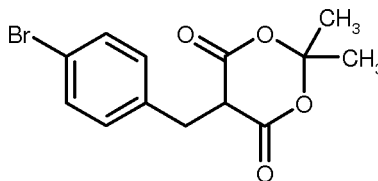
2,2-Dimethyl-5-[4-(trifluormethoxy)benzyl]-1,3-dioxan-4,6-dion



- 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 kommen und weitere 1,5 h rühren. Dann wurden vorsichtig 250 ml 2M Salzsäure zugegeben und man ließiterrühren, 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.) Rohprodukt als weißen Feststoff, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.
- 25 LCMS (Methode 1): R_t = 1,33 min; m/z = 319 (M+H)⁺

Beispiel 2A

5-(4-Brombenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

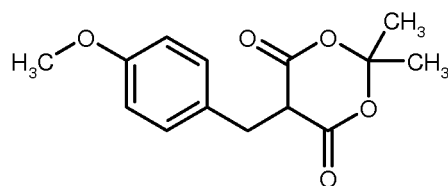


Die Verbindung wurde analog Beispiel 1A aus 25,0 g (135 mmol) 4-Brombenzaldehyd, 19,4 g (135 mmol) Meldrumsäure, 1,95 g (13,5 mmol) Piperidiniumacetat und 12,7 g (202 mmol) Natriumcyanoborhydrid hergestellt. Man erhielt 27,1 g (64% d. Th.) des gewünschten Produkts, das roh weiter umgesetzt wurde.

- 5 LCMS (Methode 2): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 313, 315$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

Beispiel 3A

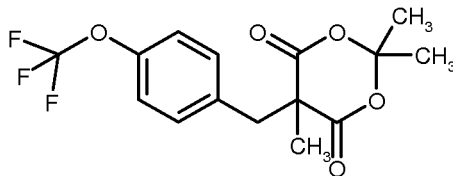
5-(4-Methoxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion



- 10 30,0 g (220 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd wurden mit 500 ml Wasser vorgelegt und 33,3 g (231 mmol) Meldrumsäure darin suspendiert. Die Mischung wurde 2 h bei einer Innentemperatur von 75°C mechanisch gerührt. Aus der gelblichen Emulsion entstand dabei eine gelbe Suspension. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan extrahiert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Diese Dichlormethanolösung des Zwischenprodukts 5-(4-Methoxybenzyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1,78$ (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 6,98 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 8,37 (s, 1H)) wurde direkt weiter bearbeitet.
- 15 Die Lösung (800 ml) wurde auf -3°C gekühlt und 110 ml Essigsäure zugegeben. Dann wurden 20,8 g (155 mmol) Natriumborhydrid innerhalb von 60 min portionsweise eingetragen (Temperatur max. 2°C). Die entstehende Suspension wurde 15 min bei RT nachgerührt. Die Reaktionsmischung
- 20 wurde durch vorsichtiges Zutropfen von 300 ml Wasser gequencht und ca. 30 min bei RT nachgerührt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 46,60 g (80% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelbliches Öl, das zu einem schwach gelben Feststoff kristallisierte und
- 25 keiner weiteren Reinigung bedurfte.
- ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1,48$ (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,72 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 7,24 (d, 2H).

Beispiel 4A

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

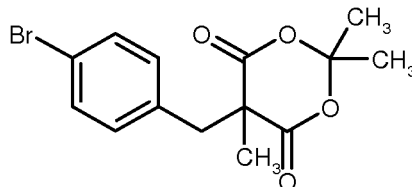


- 5 32,7 g (103 mmol) 2,2-Dimethyl-5-[4-(trifluormethoxy)benzyl]-1,3-dioxan-4,6-dion (Beispiel 1A) und 21,3 g (154 mmol) Kaliumcarbonat wurden bei RT in 400 ml DMF vorgelegt und langsam 72,9 g (514 mmol, 32,0 ml) Iodmethan zugetropft. Die Mischung wurde 1,5 h kräftig bei RT gerührt und dann auf Wasser gegeben. Es wurde 3x mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet.
- 10 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.
- ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,99 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,31 (d, 2H).

15

Beispiel 5A

5-(4-Brombenzyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

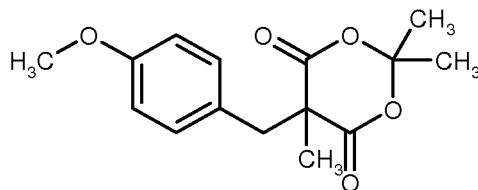


- Die Verbindung wurde analog Beispiel 4A aus 7,37 g (23,5 mmol) 5-(4-Brombenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Beispiel 2A), 16,7 g (118 mmol) Iodmethan und 4,88 g (35,3 mmol) Kaliumcarbonat hergestellt. Man erhielt 8 g Rohprodukt, das direkt weiter umgesetzt wurde.
- 20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1,06 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,40 (s, 2H).

25

Beispiel 6A

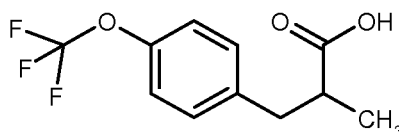
5-(4-Methoxybenzyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion



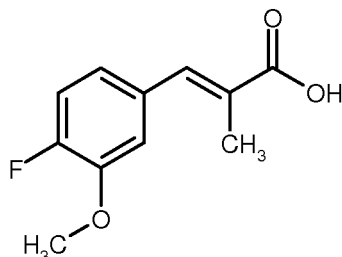
- 548 g (2,08 mol) 5-(4-Methoxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Beispiel 3A) wurden in 3000 ml Dimethylsulfoxid vorgelegt und unter Rühren bei RT 295 g (2,08 mol) Iodmethan zugetropft. Mit Hilfe eines Eisbades wurde die Lösung auf ca. 15°C Innentemperatur gekühlt und 231 g (2,28 mol) Triethylamin innerhalb von 30 min zugetropft (Innentemperatur 15-22°C). Es wurde 30 min im Eisbad und 3 h bei RT nachgerührt. Die Mischung wurde auf verdünnte Natriumchloridlösung gegeben (2 Portionen mit je 12 l Wasser und je 500 g Natriumchlorid) und mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit halbgesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden entfernt, man erhielt 497 g (86% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelblichen wachsartigen Feststoff. Eine weitere Reinigung war durch Kristallisation (Hexan/Isopropanol) oder chromatographisch möglich.
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0,98 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,79 (d, 2H), 7,09 (s, 2H).

Beispiel 7A

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 4A) 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 Rotationsverdampfer. Der Rückstand (19,5 g farbloses 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): δ = 1,12 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 4H).

Beispiel 8A**3-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylprop-2-ensäure**

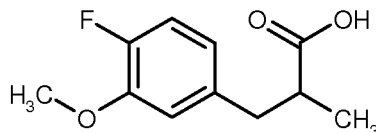
- 2,18 g (14,1 mmol) 4-Fluor-3-methoxybenzaldehyd (CAS [128495-46-5]), 2,45 g (14,1 mmol)
- 5 Natriumpropionat (CAS [137-40-6]) und 1,84 g (14,1 mmol) Propionsäureanhydrid (CAS [123-62-6]) wurden zusammen 3 h bei 150°C gerührt. Die zunächst weiße Suspension wurde dabei zu einer klaren Lösung. Die Mischung wurde abgekühlt, mit 2M Natronlauge verdünnt und 2x mit Diethylether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit 6M Salzsäure sauer gestellt (pH ca. 5) und 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.
- 10 Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 1,70 g (51% d. Th.) des Produkts als gelben Feststoff, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.
- LCMS (Methode 2): $R_t = 1,06$ min; m/z [ES⁻] = 209 (M-H)⁻
- ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2,01$ (d, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,00 - 7,03 (m, 1H), 7,19 – 7,25 (m,
- 15 2H), 7,51 (s, 1H).

Analog Beispiel 8A wurden aus dem entsprechenden Aldehyd folgende Verbindung hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
9A		3-[3-Chlor-4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-methylprop-2-ensäure	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1,98$ (d, 3H), 7,51 - 7,59 (m, 3H), 7,75 (d, 1H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,32$ min; m/z [ES ⁻] = 279/281 (M-H, Cl-Isotope) ⁻

Beispiel 10A

3-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropansäure



- 5 1,55 g (7,34 mmol) 3-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylprop-2-ensäure (Beispiel 8A) wurden in Anwesenheit von 780 mg Palladium-Katalysator (10% Pd auf Aktivkohle, 0,73 mmol) in 70 ml Ethylacetat 1 h bei RT unter intensivem Schütteln hydriert (1 atm Wasserstoffatmosphäre). Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhielt 1,34 g (60%) 3-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropansäure als öliges Produkt.

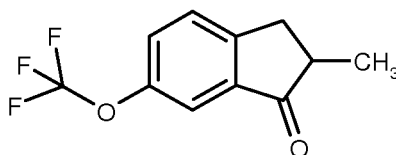
LCMS (Methode 2): $R_t = 1,01$ min; m/z [ES⁻] = 211 (M-H)⁻
¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,00$ (d, 3H), 2,49 – 2,66 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,67 – 6,72 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H).

- 15 Analog Beispiel 10A wurden aus Beispiel 9A folgende Verbindung hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
11A		3-[3-Chlor-4-(trifluormethoxy)phenyl]-2-methylpropansäure	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1,02$ (d, 3H), 2,61 – 2,71 (m, 2H), 2,82 – 2,91 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,28$ min; m/z [ES ⁻] = 281/283 (M-H, Cl-Isotope) ⁻

Beispiel 12A

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



- 20 17,2 g (69,3 mmol) rohe 2-Methyl-3-[4-(trifluormethoxy)phenyl]propansäure (Beispiel 7A) wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei RT 12,1 ml (16,6 g, 166 mmol) Thionylchlorid und 0,16 ml DMF zugegeben. Anschließend wurde ca. 30 min unter Rückfluss erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet war. Man ließ die Lösung abkühlen und entfernte die Lösemittel am

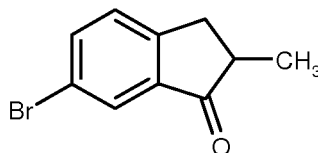
Rotationsverdampfer. Der Rückstand (gelber Feststoff) wurde in 35 ml Dichlormethan aufgenommen und bei RT zu einer Suspension von 10,2 g (76,2 mmol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 200 ml Dichlormethan getropft. Die dunkelrote Lösung wurde 30 min gerührt, dann auf Wasser gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde 3x mit
5 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.

LCMS (Methode 2): R_t = 1,27 min; m/z = 231;272 (M+H)⁺ / (M+ACN+H)⁺

10

Beispiel 13A

6-Brom-2-methylindan-1-on



3,64 g (11,1 mmol) 5-(4-Brombenzyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Beispiel 5A) wurden
15 mit 36 ml Polyphosphorsäure versetzt und die Mischung 10 h bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung auf Eiswasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 812 mg (32%
20 d. Th.) des Produkts als braunes Öl.

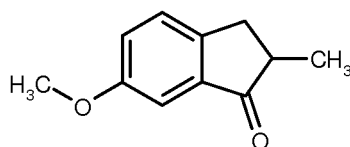
LCMS (Methode 1): R_t = 1,18 min; m/z = 225;227 (Br-Isotopenmuster, M+H)⁺ und 266;268 (Br-Isotopenmuster, M+ACN+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,31 (d, 3H), 2,68 (dd, 1H), 2,72 - 2,79 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H).

25

Beispiel 14A

6-Methoxy-2-methylindan-1-on



628 g (5,39 mol) Polyphosphorsäure (CAS [8017-16-1]) wurden vorgelegt und auf ca. 100°C
30 erhitzt. Unter Rühren wurden dann 100 g (359 mmol) 5-(4-Methoxybenzyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-

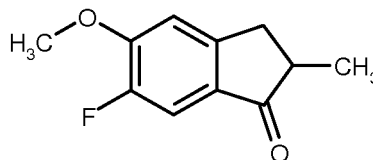
dioxan-4,6-dion (Beispiel 6A), gelöst in 400 ml Toluol, innerhalb von 15 min zugetropft. Es wurde ca. 15 min nachgerührt, dann wurde die Reaktionsmischung auf Wasser (ca. 3 l) gegeben, Reste wurden mit Dichlormethan überführt. Es wurde mit weiterem Dichlormethan und Wasser verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan nachextrahiert und die

5 vereinigten organischen Phasen mehrfach vorsichtig mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 58,2 g (92% d. Th.) des Rohprodukts als braunes Öl, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde. Eine Reinigung ist durch Kugelrohrdestillation bei 140°C möglich, man erhielt dabei ein fast farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1,30 (d, 3H), 2,64 (dd, 1H), 2,70 - 2,78 (m, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 7,15 – 7,21 (m, 2H), 7,33 (d, 1H).

Beispiel 15A

6-Fluor-5-methoxy-2-methylindan-1-on



15

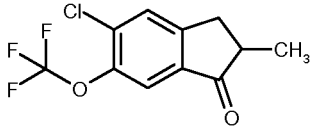
4,10 g (19,3 mmol) 3-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropansäure (Beispiel 10A) wurden unter Eisbadkühlung vorsichtig mit 13,5 g (116 mmol, 7,71 ml) Chlorsulfonsäure (CAS [7790-94-5]) versetzt und 2 h im Eisbad nachgerührt. Dann wurde die Reaktion durch vorsichtige, portionsweise Zugabe von zerstoßenem Eis beendet. Die Mischung wurde mit Dichlormethan

20 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der braune Rückstand flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Dichlormethan/Methanol 0-3%). Man erhielt 2,15 g (57% d. Th.) des Produkts als blassgelben Feststoff.

25 LCMS (Methode 2): R_t = 1,01 min; m/z = 195 (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,13 (d, 3H), 2,57 – 2,71 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,37 (d, 1H).

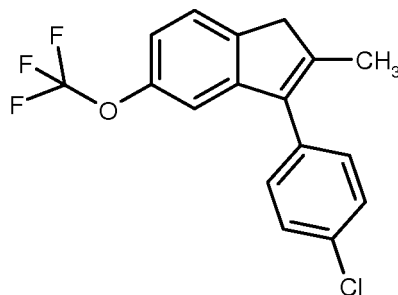
Analog Beispiel 15A wurde aus der entsprechenden Carbonsäure (Beispiel 11A) folgendes Indanon hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
16A		5-Chlor-2-methyl-6-(trifluormethoxy)indan-1-on	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1,17 (d, 3H), 2,66 – 2,83 (m, 2H), 3,37 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,94 (d, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,38 min; m/z = 265/267 (M+H, Cl-Isotope) ⁺ , 306/308 (M+H+ACN, Cl-Isotope) ⁺

5

Beispiel 17A

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



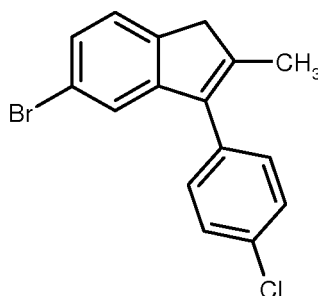
- 38,1 ml 4-Chlorphenylmagnesiumbromid (1M in Diethylether, 38,1 mmol) wurde unter Argon in 80 ml THF vorgelegt und bei RT 5,84 g (25,4 mmol) 2-Methyl-6-trifluormethoxy-indan-1-on (Beispiel 12A), gelöst in 20 ml THF, zugetropft. Es wurde 1 h bei RT nachgerührt, dann die Mischung auf ges. Ammoniumchloridlösung 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-Toluolsulfonsäuremonohydrat 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)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 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).

Beispiel 18A

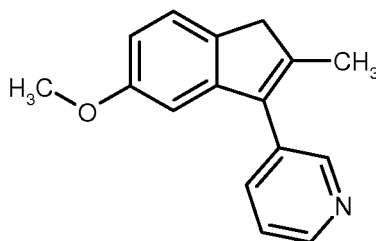
5 5-Brom-3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-1H-inden



Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 17A aus 800 mg (3,55 mmol) 6-Brom-2-methylindan-1-on (Beispiel 13A), 5,33 ml 1M 4-Chlorphenylmagnesiumbromid-Lösung in 8 ml THF, die Eliminierung des dabei gebildeten tertiären Alkohols erfolgte mit Hilfe von 7 mg (0,04 mmol) 4-Toluolsulfonsäure-monohydrat. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

Analog Beispiel 17A wurde aus den entsprechenden Indanonen durch Reaktion mit 4-Chlorphenylmagnesiumbromid und anschließender Wasser-Eliminierung mit Hilfe von 4-Toluolsulfonsäure folgende Verbindungen hergestellt:

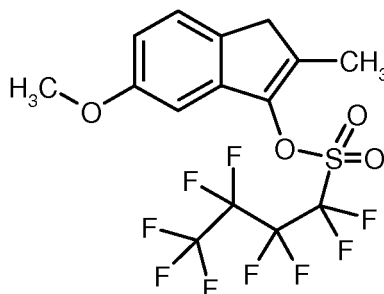
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
21A		6-Chlor-3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-5-(trifluormethoxy)-1H-inden	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 2,08 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,73 (s, 1H). LCMS (Methode 2): R_t = 1,81 min; m/z [ES $^-$] = 357/359 (M-H, Cl-Isotope) $^-$
22A		3-(4-Chlorphenyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-inden	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,11 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,73 (sbr, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,44 (d, 2H).

Beispiel 23A3-(5-Methoxy-2-methyl-1*H*-inden-3-yl)pyridin

- 5 6,28 g (30,6 mmol) 3-Iodpyridin (CAS [1120-90-7]) wurden in 30 ml THF vorgelegt und bei 0°C 24 ml Isopropylmagnesiumchlorid-Lithiumchlorid-Komplex-Lösung (1,3 M in THF, CAS[807329-97-1]) zugetropft und 30 min bei 0°C nachgerührt. Dann wurden 2,0 g (11,4 mmol) 6-Methoxy-2-methylindan-1-on (Beispiel 14A), gelöst in 30 ml THF bei 0°C zugetropft und 3 h bei 0°C nachgerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 100 ml ges. Ammoniumchloridlösung
- 10 abgebrochen und 10 min nachgerührt. Dann wurde die Mischung mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 60 ml Dichlormethan wieder aufgenommen. Es wurden 4,8 g (25 mmol) 4-Toluolsulfonsäure in 2 Portionen zugegeben und die Mischung insgesamt 36 h auf 35-45°C erhitzt.
- 15 Dann wurde das Gemisch unter Eisbadkühlung mit 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, 10 min nachgerührt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 851 mg (30% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.
- 20 LCMS (Methode 2): R_t = 0,98 min; m/z = 238 (M+H)⁺; 279 (M+ACN+H)⁺
¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): δ = 2,15 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,73 (dt, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Beispiel 24A

5-Methoxy-2-methyl-1H-inden-3-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-

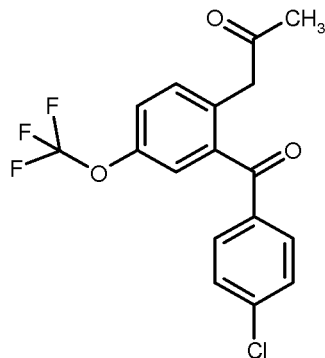


sulfonat

- 5 12,6 g (71,5 mmol) frisch kugelrohrdestilliertes 6-Methoxy-2-methylindan-1-on (Beispiel 14A) wurde in 400 ml THF vorgelegt und 10 min im Eisbad gerührt. Dann wurden 17,1 g (85,8 mmol) Kaliumhexamethyldisilazid (CAS [40949-94-8]) portionsweise zugegeben (Innentemperatur maximal 5°C). Nach weiteren 10 min im Eisbad wurde auf -72°C gekühlt und dann zügig 25,9 g (85,8 mmol) 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid (CAS [375-72-4]) zugegeben. Die
- 10 Innentemperatur stieg dabei vorübergehend auf 10°C an, die Lösung färbte sich grünbraun. Es wurde 30 min bei -72°C und weitere 30 min bei 0°C nachgerührt, dann wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel entfernt. Das Rohprodukt (25 g orangefarbenes Öl) wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂,
- 15 Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 16,5 g (45% d. Th.) des Produkts als orangefarbenes Harz. LCMS (Methode 2): R_t = 1,69 min; m/z = 459 (M+H)⁺ ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2,09 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,68 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H).

Beispiel 25A

1-[2-(4-Chlorbenzoyl)-4-(trifluormethoxy)phenyl]propan-2-on



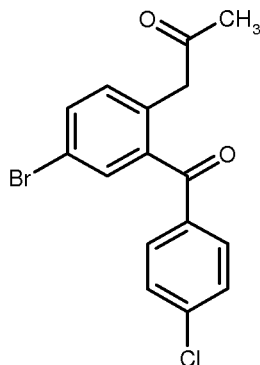
- 5 2,42 g (7,45 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-5-trifluormethoxy-1*H*-inden (Beispiel 17A) wurden in 14 ml Hexan und 14 ml Acetonitril vorgelegt und 34 mg (0,15 mmol) Ruthenium(III)chlorid-Hydrat (CAS [14898-67-0]) zugegeben. Es wurde 10 min bei 0°C gerührt und dann 3,19 g (14,9 mmol) Natriumperiodat portionsweise eingetragen. Die braune Suspension wurde 30 min nachgerührt, dann auf 4M Salzsäure gegeben. Es wurde 3x mit Ethylacetat
- 10 extrahiert, 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 2,18 g (52% d. Th.) des Produkts als farbloses Harz.

LCMS (Methode 1): $R_t = 1,45$ min; $m/z = 357$ (M+H)⁺

- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2,05$ (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).

Beispiel 26A

- 20 1-[4-Brom-2-(4-chlorbenzoyl)phenyl]propan-2-on



Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 25A aus 1,14 g (3,57 mmol) 5-Brom-3-(4-chlorphenyl)-2-

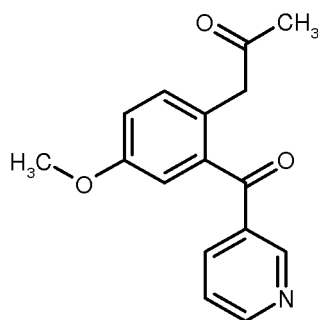
methyl-1*H*-inden (Beispiel 18A), 16 mg (0,07 mmol) Ruthenium(III)-chlorid-Hydrat und 1,53 g (7,13 mmol) Natriumperiodat. Man erhielt 347 mg (28% d. Th.) des gewünschten Produkts als orangefarbenes Öl.

LCMS (Methode 1): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 351; 353; 355$ (Br-Cl-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 2,18$ (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,45 – 7,50 (m, 3H), 7,61 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H).

Beispiel 27A

1-[4-Methoxy-2-(pyridin-3-ylcarbonyl)phenyl]propan-2-on



10

844 mg (3,56 mmol) 3-(5-Methoxy-2-methyl-1*H*-inden-3-yl)pyridin (Beispiel 23A) wurden in 15 ml Dimethoxyethan und 5 ml Wasser vorgelegt und mit 4,5 ml (0,36 mmol) Osmiumtetroxidlösung (CAS [20816-12-0], 2,5% in *tert*-Butanol) versetzt. Anschließend wurden 1,52 g (7,11 mmol) Natriumperiodat (CAS [7790-28-5]) portionsweise zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einige Zentimeter Kieselgel 60 filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 439 mg braunen Rückstand als Rohprodukt (ca. 45% d. Th.), das direkt weiter umgesetzt wurde.

15

LCMS (Methode 2): $R_t = 0,90$ min; $m/z = 270$ ($M+H$)⁺

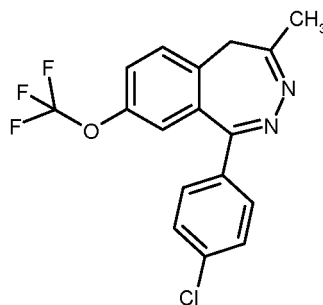
20

Analog Beispiel **25A** wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden 1*H*-Indenen hergestellt:

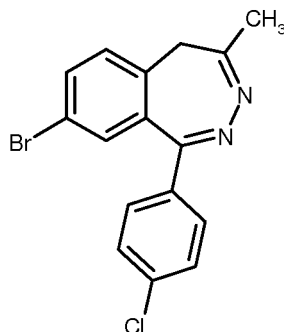
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
28A		1-[5-Chlor-2-(4-chlorobenzoyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl]propan-2-on	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,06 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,72 (s, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,52 min; m/z = 391/393 (M+H, Cl-Isotope) ⁺
29A		1-[2-(4-Chlorobenzoyl)-4-methoxyphenyl]propan-2-on	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 2,15 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

5 Beispiel 30A

1-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-8-(trifluormethoxy)-5*H*-2,3-benzodiazepin



- 2,18 g (6,11 mmol) 1-[2-(4-Chlorbenzyl)-4-trifluormethoxyphenyl]propan-2-on (Beispiel **25A**) wurden in 25 ml Ethanol vorgelegt und 920 mg (18,3 mmol) Hydrazinhydrat zugegeben. Man ließ
- 10 30 min bei RT rühren und gab die Reaktionsmischung dann auf Wasser und extrahierte 3x mit Ethylacetat. 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 1,53 g (65% d. Th.) des Produkts als blassgelben Feststoff.
- 15 LCMS (Methode 1): R_t = 1,44 min; m/z = 353 (M+H)⁺
- ¹H-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).

Beispiel 31A8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepin

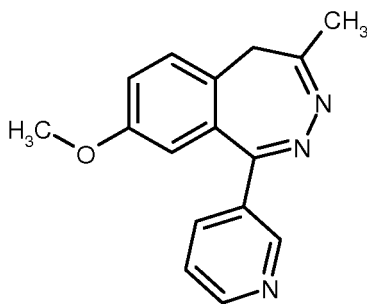
5

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel **30A** aus 340 mg (967 μ mol) 1-[4-Brom-2-(4-chlorbenzoyl)phenyl]propan-2-on (Beispiel **26A**) und 702 mg (14,0 mmol) Hydrazinhydrat in 34 ml Ethanol. Man erhielt 376 mg des Rohprodukts als orangefarbenes Öl, das ohne Reinigung direkt weiter umgesetzt wurde.

- 10 LCMS (Methode 1): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 347; 349; 351$ (Br-Cl-Isotopenmuster, $M+H$)⁺
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 2,15$ (s, 3H), 3,01 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H).

Beispiel 32A

- 15 8-Methoxy-4-methyl-1-(pyridin-3-yl)-5*H*-2,3-benzodiazepin



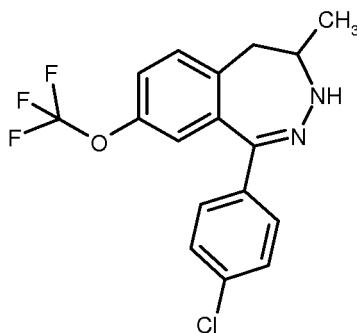
- Die Herstellung erfolgte analog Beispiel **30A** aus 430 mg (1,60 mmol) rohem 1-[4-Methoxy-2-(pyridin-3-ylcarbonyl)phenyl]propan-2-on (Beispiel **27A**) und 888 mg (17,7 mmol) Hydrazinhydrat in 43 ml Ethanol. Man erhielt 408 mg des Rohprodukts als braunes Harz, das ohne
 20 Reinigung direkt weiter umgesetzt wurde.
 LCMS (Methode 2): $R_t = 0,79$ min; $m/z = 266$ ($M+H$)⁺

Analog Beispiel **30A** wurden aus den entsprechenden Diketonen folgende Verbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
33A		7-Chlor-1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-8-(trifluoromethoxy)-5H-2,3-benzodiazepin	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 2,07 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 – 7,55 (m, 4H), 7,94 (s, 1H). LCMS (Methode 1): R_t = 1,51 min; m/z = 387/389/391 ($\text{M}+\text{H}$, Cl-Isotope) $^+$
34A		1-(4-Chlorophenyl)-8-methoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,12 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,63 (d, 2H). LCMS (Methode 3): R_t = 1,03 min; m/z = 284;286 (Cl-Isotopenmuster, $\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel 35A

- 5 ($\pm$)-1-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin



- 1,53 g (4,34 mmol) 1-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-8-(trifluormethoxy)-5H-2,3-benzodiazepin (Beispiel **30A**) wurden bei RT in 160 ml Methanol vorgelegt, 2,5 ml 2M Salzsäure zugegeben und 1,36 g (21,7 mmol) Natriumcyanoborhydrid eingetragen. Man ließ 1 h bei RT rühren, dann wurde
- 10 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

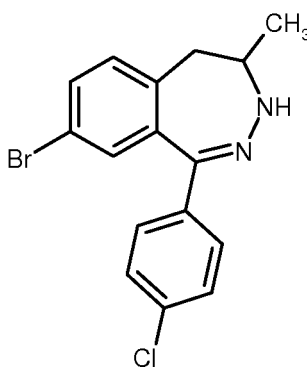
Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 1,00 g (61% d. Th.) des Produkts als gelbes kristallisierendes Harz.

LCMS (Methode 2): R_t = 1,50 min; m/z = 355 (M+H)⁺

- 5 ¹H-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).

Beispiel 36A

(±)-8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin



10

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel **35A** aus 336 mg (966 μmol) 8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepin (Beispiel **31A**) und 304 mg (4,83 mmol) Natriumcyanoborhydrid in 33 ml Methanol und 0,5 ml 2M Salzsäure. Das Rohprodukt (282 mg) wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 141 mg (42% d. Th.) des

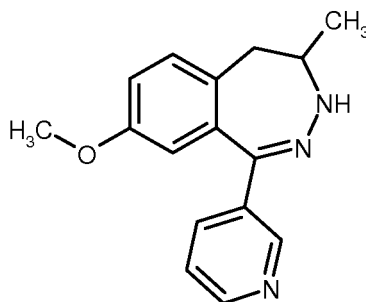
15 Produkts als orangefarbenen Schaum.

LCMS (Methode 1): R_t = 1,39 min; m/z = 349;351;353 (Br-Cl-Isotopenmuster, M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1,26 (d, 3H), 2,65 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 4,02 – 4,13 (m, 1H), 5,46 (s, br, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,42 – 7,48 (m, 3H).

Beispiel 37A

(±)-8-Methoxy-4-methyl-1-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin



Die Herstellung erfolgte analog Beispiel **35A** aus 400 mg (1,51 mmol) rohem 8-Methoxy-4-methyl-1-(pyridin-3-yl)-5H-2,3-benzodiazepin (Beispiel **32A**) und 473 mg (7,54 mmol) Natriumcyanoborhydrid in 20 ml Methanol und 0,6 ml 2M Salzsäure. Man erhielt 155 mg (ca. 38% d. Th.) des Rohprodukts als braunes Harz. Es wurde direkt weiter umgesetzt.

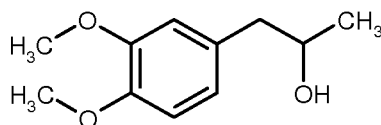
LCMS (Methode 2): $R_t = 0,77$ min; $m/z = 268$ (M+H)⁺

- 10 Analog Beispiel **35A** wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden 5H-2,3-Benzodiazepinen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
38A		(±)-7-Chlor-1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1,11$ (d, 3H), 2,78 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,73 – 3,83 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,84 (d, 1H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 389/391$ (M+H, Cl-Isotopenmuster) ⁺
39A		(±)-1-(4-Chlorophenyl)-4,5-dihydro-8-methoxy-4-methyl-3H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,24$ (d, 3H), 2,60 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,07 (qdd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). LCMS (Methode 3): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 301;303$ (Cl-Isotopenmuster, M+H) ⁺

Beispiel 40A

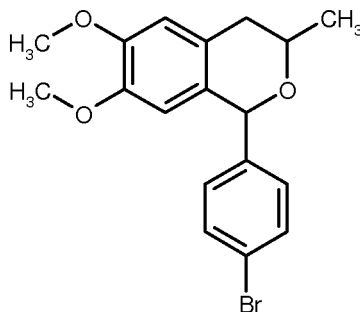
1-(3,4-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol



147 mg (3,86 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden bei 0°C in 30 ml THF vorgelegt und 1,00 g
 5 (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
 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
 10 wurde.

LCMS (Methode 2): $R_t = 0,82$ min; $m/z = 197$ ($M+H$)⁺; 179 ($M-H_2O+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,43 (dd, 1H), 2,59 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,69
 (s, 3H), 3,70 – 3,79 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,79 (d, 1H).

15 Beispiel 41A1-(4-Bromphenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3-methyl-1*H*-2-benzopyran

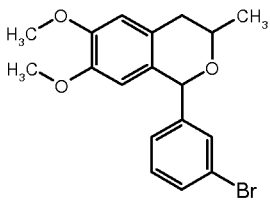
950 mg (4,84 mmol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol (Beispiel 40A) und 950 mg (5,14
 mmol) 4-Brombenzaldehyd (CAS [1122-91-4]) wurden bei RT in 4 ml Dioxan vorgelegt und 7,70
 20 ml Zinkchloridlösung (0,7 M in THF, CAS [7646-85-7]) und 2,45 ml Salzsäure (4 M in Dioxan,
 CAS [7647-01-0]) zugegeben. Dann wurde die Mischung 3 h unter Rückfluss erhitzt und weitere
 14 h bei RT nachgerührt. Die Mischung wurde auf Wasser gegeben, mit Ethylacetat extrahiert und
 die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges.
 Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am
 25 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, $M+H$)⁺

Alternative Herstellungsverfahren von Beispiel **41A**

349.2 g (1.779 mol) ($\pm$)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol (Beispiel **40A**) und 329.2 g (1.779 mol) 4-Brombenzaldehyd (CAS [1122-91-4]) wurden bei RT in 3 l Toluol vorgelegt und mit 140 ml Salzsäure (36% wässrige Lösung) versetzt und für 2 Tage bei RT gerührt. Dann wurde die Mischung auf 2 l Wasser gegossen und 2x mit je 2 l Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 1x mit ges. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 1x mit 2 l Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer reduziert. Dabei fiel das Produkt als farbloser Feststoff aus. Kurz vor der Trockene wurde 1 l Hexan zugegeben und im Eisbad abgekühlt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Hexan gewaschen und dann im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 598.9 g (93% d. Th) des Produktes (Isomerengemisch), das ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wurde.

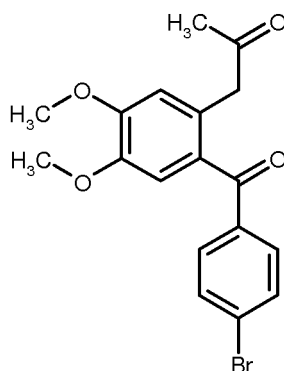
Analog Beispiel **41A** wurde folgende Verbindung aus Beispiel **40A** und 3-Brombenzaldehyd hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
42A		1-(3-Bromphenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3-methyl-1H-2-benzopyran	LCMS (Methode 3): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 363; 365$ (M+H, Br-Isotopenmuster) ⁺

15

Beispiel **43A**

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



3,00 g (8,26 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3-methyl-1H-2-benzopyran (Beispiel **41A**) 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

20

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.

- 5 LCMS (Methode 2): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 377; 379$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

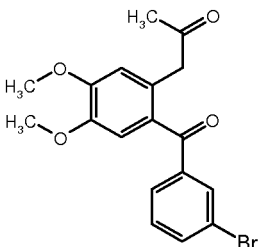
Alternative Herstellungsvorschrift von Beispiel 43A

Herstellung von Jones Reagenz:

- 10 267g Chrom-VI-oxid (CrO₃) wurde vorsichtig in 230 ml Schwefelsäure (95-97%) eingetragen. Dabei wurde mit Wassereis und Wasser gekühlt, so dass die Innentemperatur bei 35-40°C lag. Anfangs fiel ein oranges Kristallisat an, das sich unter der Wasserzugabe langsam auflöste. Nach Zugabe von 500ml Wasser hatte sich bis auf geringen Bodensatz alles gelöst. Es wurde für 30 min bei RT gerührt, dann in eine Flasche überführt und auf 1000 ml mit Wasser aufgefüllt. Es
- 15 resultierte eine ca. 2.6 M Lösung.

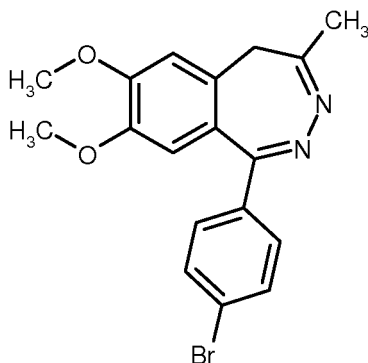
- 496.5 g (1.367 mol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3-methyl-1H-2-benzopyran (Beispiel 13A) wurden in 5 l Aceton vorgelegt, auf 0°C abgekühlt und mit 50g Kieselgel versetzt. Dann wurden 1.9 l Chromschwefelsäure (Jones Reagenz) innerhalb von 4 h zugetropft und 1 h bei RT nachgerührt. Nach erfolgtem Umsatz wurde zu dem Reaktionsgemisch langsam 4 l Wasser
- 20 zugegeben. Es wurde 3x mit je 4 l Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 4 l ges. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 3x mit je 4 l ges. wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer reduziert. Dabei fiel das Produkt als farbloser Feststoff aus. Kurz vor der Trockene wurde mit 500 ml Hexan versetzt und im Eisbad abgekühlt. Der Feststoff wurde
- 25 abgesaugt, mit Hexan gewaschen und dann im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 334.1 g (65 % d. Th) des Produktes, das ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wurde.

Analog Beispiel **43A** wurde folgende Verbindung aus Beispiel **42A** hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
44A		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) ⁺

Beispiel 45A

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



5

730 mg (1,94 mmol) 1-[2-(4-Brombenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]propan-2-on (Beispiel **43A**) 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 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.

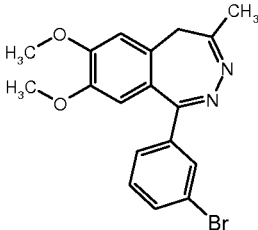
LCMS (Methode 2): $R_t = 1,20$ min; $m/z = 373; 375$ (Br-Isotopenmuster, M+H)⁺
 15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2,02$ (s, 3H), 2,71 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,61 (d, 2H).

Alternative Herstellungsvorschrift für Beispiel 45A

20 471 g (1.249 mol) 1-[2-(4-Brombenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]propan-2-on (Beispiel **43A**) wurden in 4.5 l Ethanol bei 0°C vorgelegt und tropfenweise mit 402 ml Hydrazinhydrat (6.62 mol) versetzt. Man ließ auf RT kommen und rührte für 2 Tage bei dieser Temperatur. Vom Feststoff

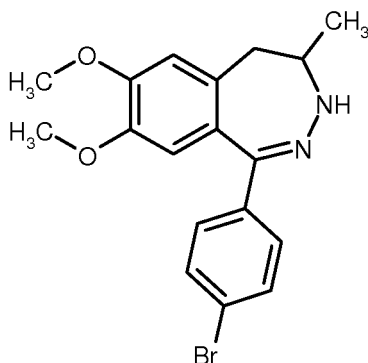
- wurde abdekantiert und der klare Überstand am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Das Konzentrat wurde mit dem Feststoff vereint. Nach Zugabe von 8 l Eiswasser wurde für 2 Tage nachgerührt. Der so erhaltene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und dann im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 409.8 g (88 % d. Th) des Produktes, das ohne weitere
- 5 Reinigung direkt weiter umgesetzt wurde.

Analog Beispiel **45A** wurde folgende Verbindung aus Beispiel **44A** hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
46A		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) ⁺

Beispiel 47A

- 10 (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin



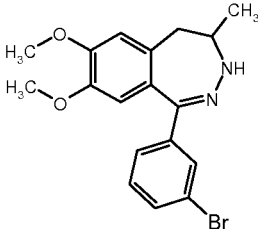
- 1,99 g (5,33 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin (hergestellt nach der Vorschrift in Beispiel **45A**) wurden bei RT in 200 ml Methanol vorgelegt, 3,0 ml 2M Salzsäure zugegeben und 1,68 g (26,6 mmol) Natriumcyanoborhydrid eingetragen. Man ließ 1 h
- 15 bei RT rühren, 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.

- 5 LCMS (Methode 2): R_t = 0,96 min; m/z = 375;377 (Br-Isotopenmuster, M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ = 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).

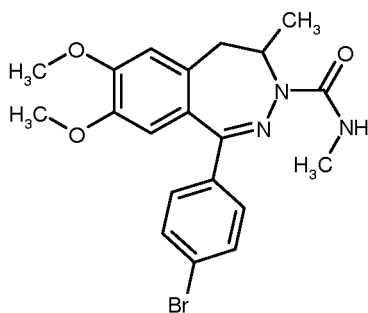
Analog Beispiel 47A wurde folgende Verbindung aus Beispiel 46A hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
48A		(±)-1-(3-Bromphenyl)- 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) ⁺

10

Beispiel 49A

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



- 15 1.56 g (4.16 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin (Beispiel 47A) 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
- 20 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.

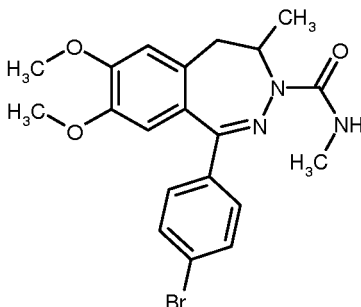
Da die Umsetzung nicht vollständig war (UPLC/MS-Kontrolle), wurde die Reaktion mit dem erhaltenen Rohprodukt/Zwischenprodukt/Ausgangsmaterial-Gemisch erneut analog durchgeführt, um vollständigen Umsatz zu erhalten. Das dann erhaltene Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). 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).

Enantiomerentrennung von Beispiel 49A

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



19,9 g der nach der Vorschrift in Beispiel 49A hergestellten Verbindung wurden mittels chiraler präparativer HPLC unter folgenden Bedingungen in die Enantiomere getrennt:

System: SFC Prep 400; Säule: Chiralpak AZ-H 5 μ m 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.

Beispiel 49.1A: (4*R*)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

9,29 g, hellgelber Feststoff, HPLC (Methode T): $R_t = 3,29$ min, Reinheit > 99%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -89,3^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

Beispiel 49.2A: (4*S*)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

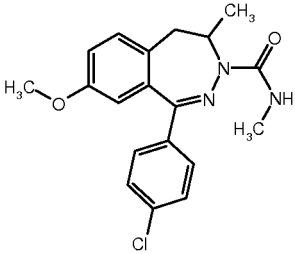
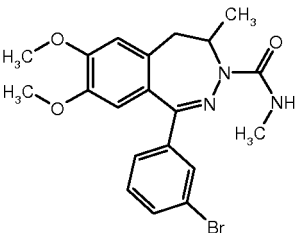
9,9 g, hellgelber Feststoff, HPLC (Methode T): $R_t = 4,55$ min, Reinheit 96%

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +81,3^{\circ}$ (c = 1,00; Methanol)

Alternative Herstellungsvorschrift für **Beispiel 49A**

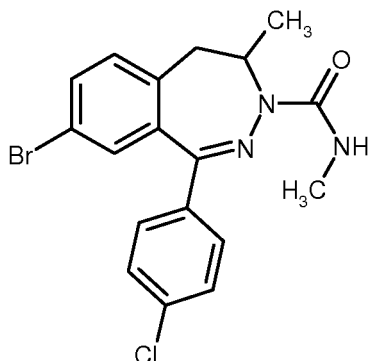
- 260 g (415.70 mmol) roh eingesetztes ($\pm$)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-
5 3H-2,3-benzodiazepin (vgl. Beispiel **47A**) wurden bei RT in 2000 ml THF gelöst, 167.6 g (831.4
mmol) 4-Nitrophenylchloroformat (CAS [7693-46-1]) zugegeben und danach 64.47 g (498.8
mmol) Diisopropylethylamin zugetropft. Wegen einer auftretenden Wäremetönung wurde mit
einem Eisbad gegengekühlt. Der Ansatz rührte 6 h bei RT. Danach wurden 2078 ml (4157 mmol)
10 einer 2 molaren Lösung von Methylamin in THF unter Eisbadkühlung zugetropft und danach der
Ansatz für 16 h bei RT gerührt. Die gelbe Suspension wurde mit 2 molarer Natronlauge versetzt
und danach dreimal mit je 700 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
wurden viermal mit je 200 ml 2 molarer Natronlauge gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und
das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde
15 chromatographisch gereinigt. Man erhielt 147.5 g (51% d. Th. über 2 Stufen) des gewünschten
Produkts.

Analog Beispiel **49A** wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
50A		(±)-1-(4-Chlorphenyl)- 8-methoxy- <i>N</i> ,4- dimethyl-4,5-dihydro- 3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin- 3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0,92 (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,42 (d, 2H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,35 min; m/z = 358;360 (Cl-Isotopenmuster, M+H) ⁺
51A		(±)-1-(3-Bromphenyl)- 7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4- dimethyl-4,5-dihydro- 3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin- 3-carboxamid	¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ = 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) ⁺

5 Beispiel 52A

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



100 mg (286 μmol) 8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin (Beispiel **36A**) wurden bei RT in 5 ml THF gelöst, 58 mg (286 μmol) 4-Nitrophenylchloroformat (CAS [7693-46-1]) zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Zu der klaren orangefarbenen Lösung

wurden 1,43 ml (2,86 mmol) 2M Lösung von Methylamin in THF zugetropft und die Mischung 16 h bei 60°C gerührt. Man ließ auf RT kommen, verteilte die Mischung zwischen Wasser und Ethylacetat und trennte die Phasen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 92 mg (79% d. Th.) des gewünschten Produkts als orangefarbenen Schaum.

LCMS (Methode 1): $R_t = 1,49$ min; $m/z = 406; 408; 410$ (Br-Cl-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 0,91$ (d, 3H), 2,89 (d, 3H), 2,90 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 5,43 – 5,53 (m, 1H), 6,43 – 6,51 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,39 (s, 4H), 7,45 (dd, 1H).

Enantiomerentrennung

320 mg ($\pm$)-8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid wurden mittels chiraler präparativer HPLC unter folgenden Bedingungen in die Enantiomere getrennt:

System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC G1364B; Säule: Chiralpak IC 5 μ m 250x20 mm; Eluent: Hexan / Ethanol 95:05 (v/v); Fluss: 30 ml/min; Temperatur: RT; Lösung: 320 mg / 3,4 ml MeOH; Injektion: 2 x 200 μ l, 5 x 400 μ l; Detektion: UV 254 nm.

Beispiel 52.1A:

116 mg, farbloser Feststoff, HPLC (Methode C): $R_t = 2,6$ min, Reinheit > 99%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -111,2^\circ \pm 0,08^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

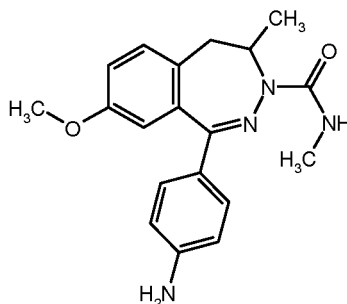
Beispiel 52.2A:

123 mg, farbloser Feststoff, HPLC (Methode C): $R_t = 3,1$ min, Reinheit 99,5%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +110,2^\circ \pm 0,07^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

Beispiel 53A

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



Die Herstellung der Titelverbindung ist in WO97/28135 A1 (Schering AG) als Beispiel 5 beschrieben.

UPLC/MS (Methode 3): $R_t = 0,92$ min; $m/z = 339$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,07$ (d, 3H), 2,37 (dd, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd 1H), 3,69 (s, 3H), 4,74 (m, 1H), 5,70 (sbr, 2H), 6,19 (qbr, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,57 (d, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,45 (d, 2H).

10 Enantiomerentrennung (präparative Methode III)

Beispiel 53.1A: (4*R*)-1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

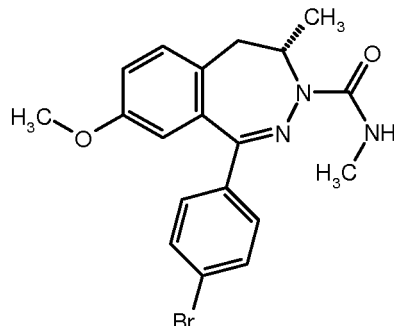
1,64 g, gelber Feststoff, HPLC (Methode C): $R_t = 5,05$ min, Reinheit 99%, $[\alpha]_D^{20} = -637,8^\circ \pm 0,12^\circ$ ($c = 1,040$; MeOH)

15 **Beispiel 53.2A:** (4*S*)-1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

1,71 g, gelber Feststoff, HPLC (Methode C): $R_t = 6,75$ min, Reinheit 95%, $[\alpha]_D^{20} = +604,9^\circ \pm 0,10^\circ$ ($c = 1,030$; MeOH)

Beispiel 54A

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



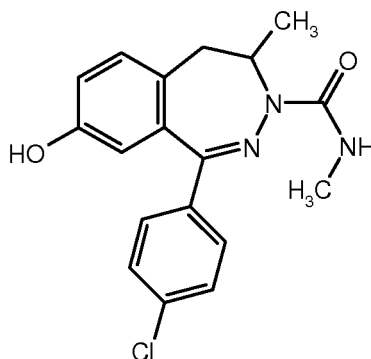
5

1000 mg (2,96 mmol) (4*S*)-1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **53.2A**) wurden in 20 ml Acetonitril gelöst, mit 528 mg (2,36 mmol) Kupfer(II)bromid und 351 µl (2,96 mmol) *tert*-Butylnitrit versetzt, und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf 1 M wässrige Salzsäure gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt. Man erhielt 505 mg (42% d. Th.) der Titelverbindung. UPLC/MS (Methode 3): $R_t = 1,37$ min; $m/z = 402; 404$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺ ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 0,91$ (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,44 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,52 (d, 2H).

15

Beispiel 55A

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



20

Zu einer Lösung von 2,27 g (6,34 mmol) (±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **50A**) in 100 ml Dichlormethan wurden unter Eiskühlung langsam 38 ml (38,1 mmol) Bortribromid getropft. Das Gemisch wurde 16

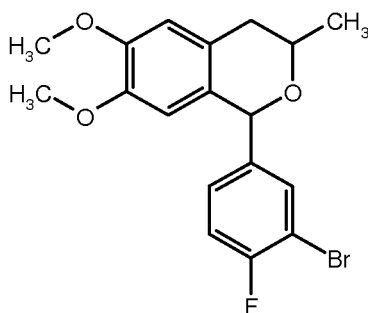
Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, und zur Trockne eingedunstet. Man erhielt 2,16 g (99% d. Th.) der Titelverbindung.

UPLC/MS (Methode 3): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 344; 346$ (Cl-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,90$ (d, 3H), 2,63 (dd, 1H), 2,65 (d, 3H), 2,89 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 9,53 (sbr, 1H).

10 Beispiel 56A

1-(3-Brom-4-fluorphenyl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1*H*-2-benzopyran

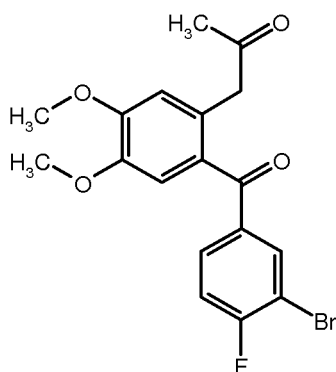


Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 41A ausgehend von kommerziell erhältlichem 3-Brom-4-fluorbenzaldehyd (CAS [77771-02-9]).

- 15 LCMS (Methode 3): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 381; 383$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

Beispiel 57A

1-[2-(3-Brom-4-fluorbenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]propan-2-on

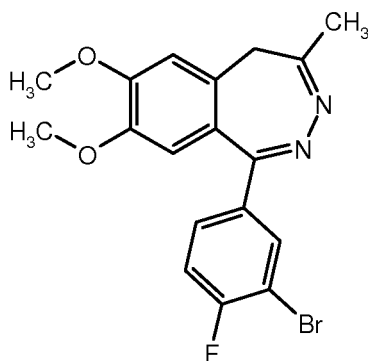


- 20 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 43A.

LCMS (Methode 3): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 395$; 397 (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

Beispiel 58A

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



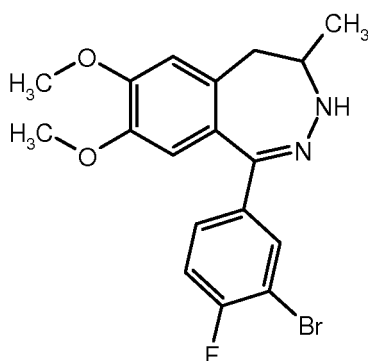
Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 45A.

LCMS (Methode 3): $R_t = 1,21$ min; $m/z = 381$; 383 (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 2,16$ (s, 3H), 2,99 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,98 (s, 3H),
10 6,74 (s, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,62 (ddd, 1H), 7,94 (dd, 1H).

Beispiel 59A

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



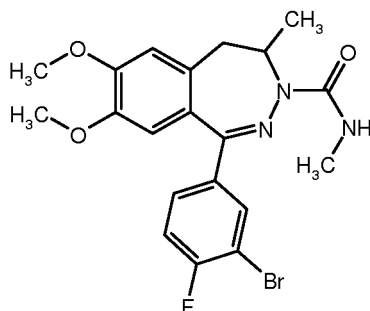
- 15 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 47A.

LCMS (Methode 3): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 393$; 395 (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1,29$ (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).

Beispiel 60A

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



5 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 49A.

LCMS (Methode 3): $R_t = 1,31$ min; $m/z = 450; 452$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0,95$ (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).

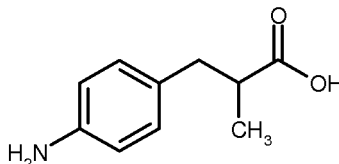
10

Analog Beispiel 8A wurde aus 4-Nitrobenzaldehyd folgende Verbindung hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
61A		2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)acrylsäure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 2,01$ (s, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 12,8 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): $R_t = 0,99$ min; m/z [ES ⁻] = 206 (M-H) ⁻

Beispiel 62A

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



15

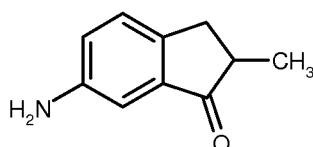
41 g (0,2 mol) 2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)acrylsäure wurden analog Beispiel 10A reduziert. Man erhielt 21 g (90%) der gewünschten Verbindung als gelbes kristallisierendes Öl.

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).

5 Beispiel 63A

(±)-6-Amino-2-methylindan-1-on



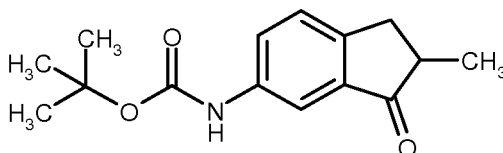
38 g (11,1 mmol) (±)-3-(4-Aminophenyl)-2-methylpropansäure (Beispiel 62A) wurden mit 310 g
 10 Polyphosphorsäure versetzt und die Mischung 7 h bei 150°C mit einem Drucklufrührers gerührt.
 Nach dem Abkühlen wurde die Mischung vorsichtig portionsweise mit Wasser verdünnt und
 anschließend unter Eiskühlung 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)
 15 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).

20 Beispiel 64A

(±)-*tert*-Butyl-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)carbamate



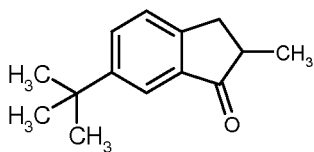
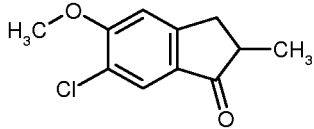
15,0 g (93,0 mmol) (±)-6-Amino-2-methylindan-1-on wurden in 450 ml Dichlormethan gelöst,
 10 min im Eisbad gerührt, dann 21,3 g (97,7 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben und weitere
 25 16 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, die

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.

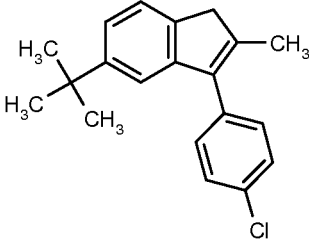
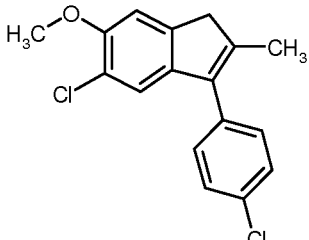
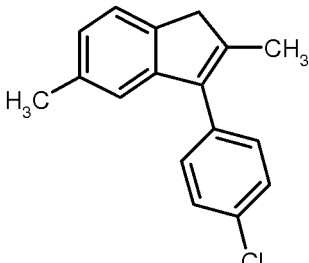
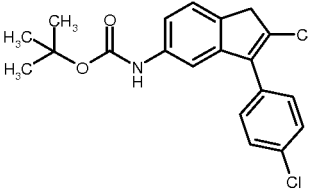
LCMS (Methode 2): R_t = 1,21 min; m/z = 262; 303 (M+H)⁺; (M+ACN+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ = 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).

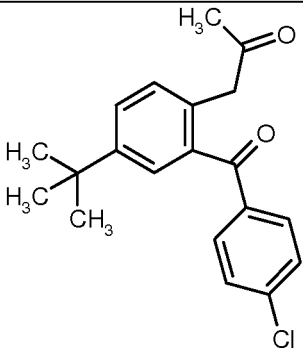
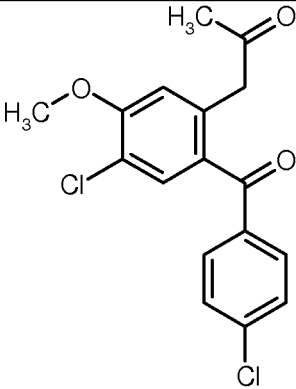
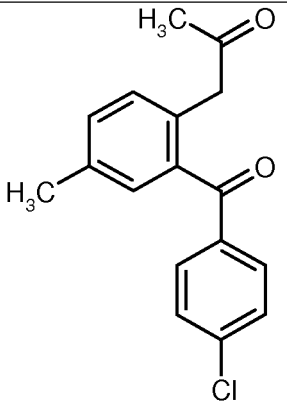
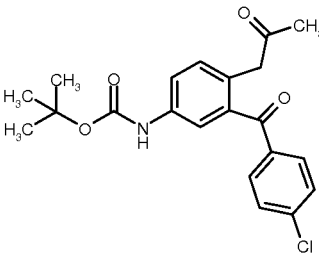
Analog Beispiel **15A** wurden aus den entsprechenden Carbonsäuren folgende Indanone hergestellt:

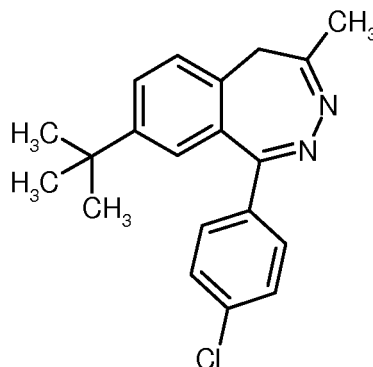
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
65A		(±)-6- <i>tert</i> -Butyl-2-methylindan-1-on	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,31 (d, 3H), 1,34 (s, 9H), 2,65-2,77 (m, 2H), 3,31-3,40 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,35 min; m/z = 244 (M+CH ₃ CN) ⁺ .
66A		(±)-6-Chlor-5-methoxy-2-methylindan-1-on	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,29 (d, 3H), 2,61-2,78 (m, 2H), 3,28-3,40 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,10 min; m/z = 211 (M+H) ⁺ .

Analog Beispiel **17A** wurden aus den entsprechenden Indanonon durch Reaktion mit 4-Chlorphenylmagnesiumbromid und anschließender Wasser-Eliminierung mit Hilfe von 4-Toluolsulfonsäure folgende Verbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
67A		5- <i>tert</i> -Butyl-3-(4-chlorophenyl)-2-methyl-1 <i>H</i> -inden	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,31 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 3H), 7,46 (d, 2H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,0 min; m/z = 499 (M+H) ⁺ .
68A		5-Chlor-3-(4-chlorophenyl)-6-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -inden	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,10 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,44 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,68 min; m/z = 305 (M+H) ⁺ .
69A		3-(4-Chlorophenyl)-2,5-dimethyl-1 <i>H</i> -inden	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 2,11 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,45 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,70 min; m/z = 255 (M+H) ⁺ .
70A		<i>tert</i> -Butyl-[3-(4-chlorophenyl)-2-methyl-1 <i>H</i> -inden-5-yl]carbamate	LCMS (Methode 2): R _t = 1,64 min; m/z = 256 (M+H) ⁺

Analog Beispiel **25A** wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden 1*H*-Indenen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
71A		1-[4- <i>tert</i> -Butyl-2-(4-chlorobenzoyl)phenyl]-propan-2-on	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,28 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,54 min; m/z = 329 (M+H) ⁺ .
72A		1-[4-Chlor-2-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxyphenyl]propan-2-on	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,24 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,70 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,39 min; m/z = 337; 339 (Cl-Isotopenmuster, M+H) ⁺ .
73A		1-[2-(4-Chlorobenzoyl)-4-methylphenyl]propan-2-on	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,17 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,17 (s, br, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,76 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,37 min; m/z = 287 (M+H) ⁺ .
74A		<i>tert</i> -Butyl-[3-(4-chlorobenzoyl)-4-(2-oxopropyl)phenyl]carbamate	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> 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). LCMS (Methode 2): R _t = 1,39 min; m/z = 388 (M+H) ⁺

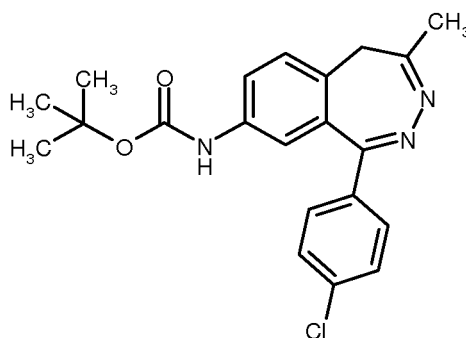
Beispiel 75A8-*tert*-Butyl-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepin

- 7,0 g (21,29 mmol) 1-[4-*tert*-Butyl-2-(4-chlorbenzoyl)phenyl]propan-2-on (Beispiel 71A) wurden
5 mit 7,46 g (149 mmol) Hydrazinhydrat in 80,6 ml Ethanol 72 h bei RT gerührt. Die
Reaktionslösung wurde auf Wasser gegeben, mit 1M Natronlauge alkalisiert und mit
Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat
getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 6,5 g (94% d. Th.)
des Rohproduktes, das ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt wurde.
10 Ein Teil des Rückstandes wurde mittels präparativer HPLC gereinigt.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,54$ min; $m/z = 325$ (M+H)⁺.¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,26$ (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 3,04 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,64 (d, 2H).

Beispiel 76A

tert-Butyl-[1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepin-8-yl]carbamat

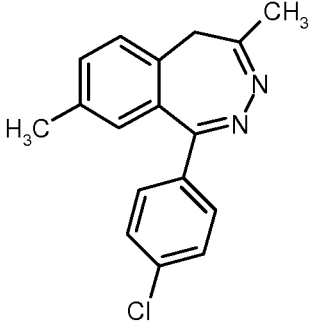


- 5,10 g (13,1 mmol) *tert*-Butyl-[3-(4-chlorbenzoyl)-4-(2-oxopropyl)phenyl]carbamate (Beispiel 74A) und 3,49 g (69,7 mmol) Hydrazinhydrat wurden zusammen in 100 ml Ethanol 1,5 h bei 100°C erhitzt. Danach wurde die Mischung abgekühlt, auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 5 g Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung direkt weiter verwendet wurde.
- 10 LCMS (Methode 1): $R_t = 1,37$ min; $m/z = 384$ ($M+H$)⁺
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1,48$ (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).

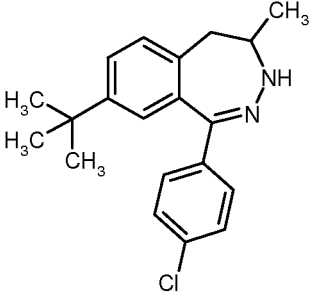
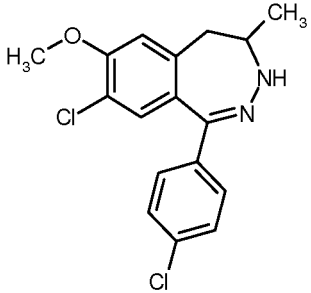
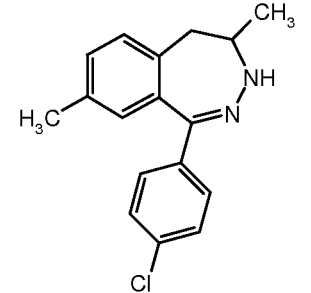
Analog Beispiel **75A** wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden Diketoverbindungen

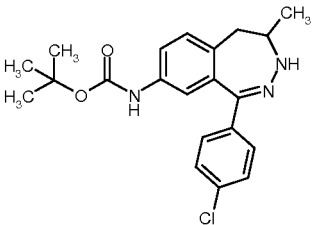
- 15 hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
77A		8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-7-methoxy-4-methyl-5 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2,25$ (s, 3H), 3,12 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,62 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,37$ min; $m/z = 333$; 335 (Cl-Isotopenmuster, $M+H$) ⁺ .

78A		1-(4-Chlorphenyl)-4,8-dimethyl-5H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 2,13 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,03 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 7,10 (s, br, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,62 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,36 min; m/z = 283 (M+H) ⁺ .
------------	---	---	---

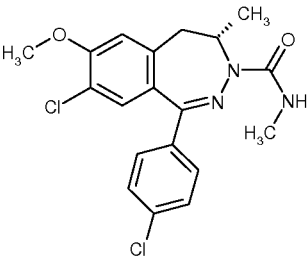
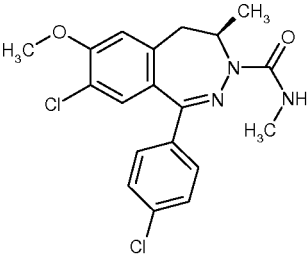
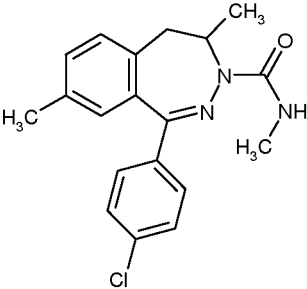
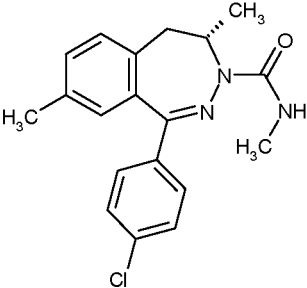
Analog Beispiel **47A** wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
79A		(±)-8- <i>tert</i> -Butyl-1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	LCMS (Methode 2): R _t = 1,42 min; m/z = 327 (M+H) ⁺ .
80A		(±)-8-Chlor-1-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	LCMS (Methode 2): R _t = 1,25 min; m/z = 335; 337 (Cl-Isotopenmuster, M+H) ⁺ .
81A		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-4,8-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,27 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,59 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 4,06-4,20 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,16 (s, br, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,17 min; m/z = 285 (M+H) ⁺ .

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
82A		(±)-tert-Butyl-[1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-8-yl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> 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) ⁺

Analog Beispiel **49A** wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinen hergestellt:

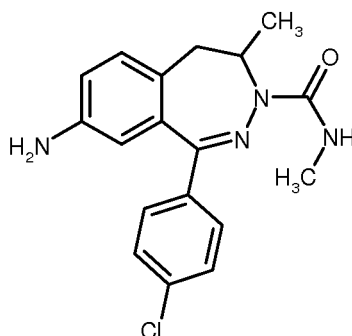
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
83A		(±)-8- <i>tert</i> -Butyl-1-(4-chlorophenyl)- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,95 (d, 3H), 1,21 (s, 9H), 2,86 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 5,36-5,49 (m, 1H), 6,43 (q, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,41-7,47 (m, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,61 min; m/z = 384 (M+H) ⁺ .
83.1A		(4 <i>S</i>)-8- <i>tert</i> -Butyl-1-(4-chlorophenyl)- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): R _t = 1,61 min; m/z = 384 (M+H) ⁺ HPLC (Methode M): R _t = 2,48 min [α] _D ²⁰ = -133,8° (c = 1,00; Chloroform)
83.2A		(4 <i>R</i>)-8- <i>tert</i> -Butyl-1-(4-chlorophenyl)- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): R _t = 1,61 min; m/z = 384 (M+H) ⁺ HPLC (Methode M): R _t = 2,84 min [α] _D ²⁰ = 167,7° (c = 1,00; Chloroform)
84A		(±)-8-Chlor-1-(4-chlorophenyl)-7-methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,97 (d, 3H), 2,88 (s, br, 3H), 2,88-2,94 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,96 (s, 3H), 5,45-5,54 (m, 1H), 6,46 (s, br, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,38 (s, br, 4H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,46 min; m/z = 392; 394 (Cl-Isotopenmuster, M+H) ⁺ .

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
84.1A		(4 <i>S</i>)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-7-methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 392; 394$ (Cl-Isotopenmuster, $M+H$) ⁺ . HPLC (Methode O): $R_t = 3,67$ min $[\alpha]_D^{20} = 70,5^\circ$ ($c = 1,00$; Methanol)
84.2A		(4 <i>R</i>)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-7-methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 392; 394$ (Cl-Isotopenmuster, $M+H$) ⁺ . HPLC (Methode O): $R_t = 2,47$ min
85A		(±)-1-(4-Chlorphenyl)- <i>N</i> ,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,93$ (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,88 (s, br, 3H), 3,09 (dd, 1H), 5,36-5,48 (m, 1H), 6,44 (s, br, 1H), 6,86 (s, br, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,42 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,47$ min; $m/z = 342$ ($M+H$) ⁺ .
85.1A		(4 <i>S</i>)-1-(4-Chlorphenyl)- <i>N</i> ,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XV Analyt. HPLC (Methode H): $R_t = 1,82$ min LCMS (Methode 2): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 342$ ($M+H$) ⁺ . $[\alpha]_D^{20} = 213,9^\circ$ ($c = 1,00$; Methanol)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
85.2A		(4 <i>R</i>)-1-(4-Chlorphenyl)- <i>N</i> ,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XV Analyt. HPLC (Methode H): $R_t = 1,32$ min LCMS (Methode 2): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 342$ (M+H) ⁺ . $[\alpha]_D^{20} = -181,9^\circ$ (c = 1,00; Methanol)
86A		(±)- <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): $\delta = 0,89$ (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) ⁺

Beispiel 87A

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



5

4,50 g (10,2 mmol) (±)-*tert*-Butyl-[1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-8-yl]carbamate (Beispiel 86A) 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

10 Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat

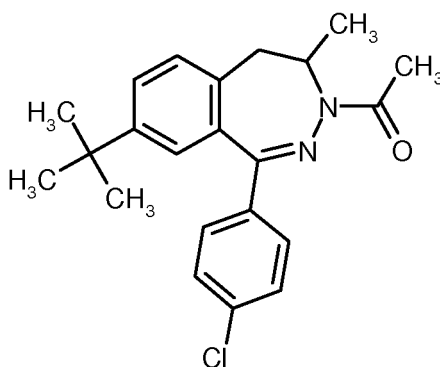
getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 3,40 g (97% d. Th.) des gewünschten Produkts als bräunlichen Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 343$ (M+H)⁺

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).

Beispiel 88A

(±)-1-[8-*tert*-Butyl-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-yl]ethanon



10

300 mg (0,918 mmol) (±)-8-*tert*-Butyl-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin (Beispiel 79A) wurden in 3,5 ml Dichlormethan suspendiert und bei RT 281 mg (2,75 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben. Es entstand eine klare, hellgelbe Lösung. Man rührte für 16 h, dann wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung pH 6 eingestellt und mit Dichlormethan zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 210 mg (62% d. Th.) des Produktes als Feststoff.

15

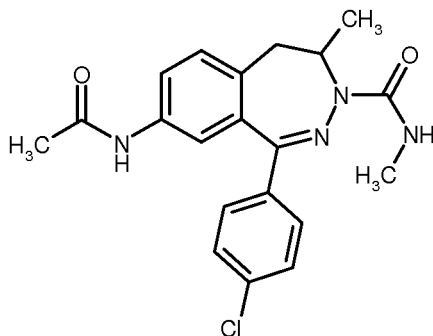
LCMS (Methode 2): $R_t = 1,61$ min; $m/z = 369$ (M+H)⁺.

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,18$ (d, 3H), 1,24 (s, 9H), 2,17 (s, 3H), 2,72 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 5,24-5,37 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,59 (d, 2H).

Beispiel 89A

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



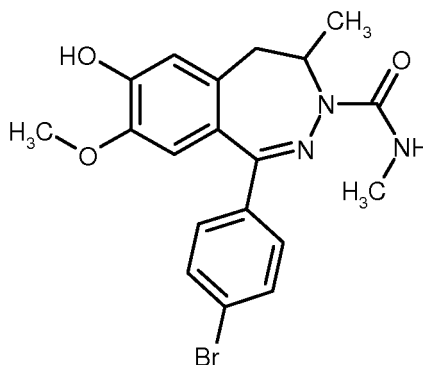
5 840 mg (2,45 mmol) (±)-8-Amino-1-(4-chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 87A) wurden in Dichlormethan gelöst und bei 0°C 0,41 ml (2,94 mmol) Triethylamin und 0,21 ml (2,94 mmol) Acetylchlorid zugegeben und 1 h gerührt. Dann wurde die Mischung auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer
10 entfernt. Man erhielt 940 mg (99%) des gewünschten Produkts als bräunlichen festen Schaum.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 385$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,87$ (d, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,64 (d, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 5,02 – 5,10 (m, 1H), 6,66 (q, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,60 – 7,63 (m, 1H), 9,88 (s, 1H).

Beispiel 90A

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



5

2,5 g (18,5 mmol) Aluminiumtrichlorid wurden in 40 ml Dichlormethan vorgelegt und langsam bei RT eine Lösung von 2,0 g (4,6 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 49A) in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Die erst gelbe, dann orange Suspension wurde noch weitere 2 h bei RT gerührt. Dann wurde die Mischung auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 0-70%). Man erhielt 1,14 g (59% d. Th.) der gewünschten 7-Hydroxy-Verbindung als gelben Feststoff. Außerdem erhielt man 0,63 g (32% d. Th.) des regioisomeren (±)-1-(4-Bromphenyl)-8-hydroxy-7-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid.

15

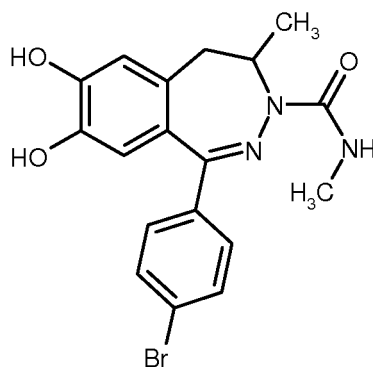
LCMS (Methode 2): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 418/420$ (M+H)⁺, Br-Isotopenmuster

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 0,90$ (d, 3H), 2,56 (dd, 1H), 2,63 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 3,54 (s, 3H), 4,96 – 5,07 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,58 (q, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,56 (s, 4H), 9,59 (s, 1H).

20

Beispiel 91A

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



5

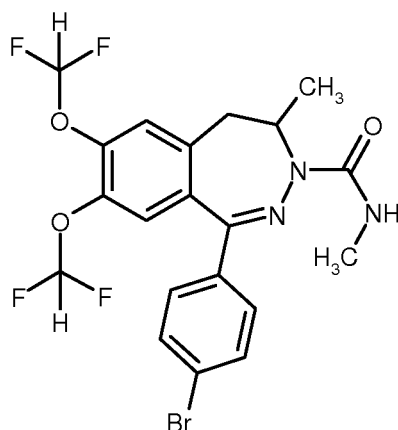
1,5 g (3,47 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 49A) wurden in 15 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C langsam 6,94 ml einer 1M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan zugetropft und bei RT 16 h gerührt. Es wurden weitere 3,5 ml Bortribromidlösung nachgegeben und weitere 20 h gerührt. Die orangebraune Lösung wurde mit 25 ml 4M Salzsäure versetzt, 10 min gerührt und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Man erhielt 1,17 g (83% d. Th.) des gewünschten Produkts.

15 LCMS (Methode 2): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 404/406$ ($M+H$)⁺, Br-Isotopenmuster

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,87$ (d, 3H), 2,58 (dd, 1H), 2,63 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 5,01 – 5,09 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,58 (q, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,56 (d, 2H).

Beispiel 92A

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



5

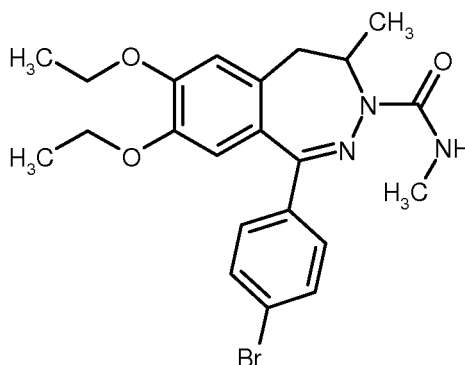
115 mg (2,28 mmol) Natriumhydroxid wurden in 7,5 ml DMF suspendiert, bei RT 200 mg (495 μ mol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dihydroxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid zugegeben und 15 min gerührt. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt und langsam 0,63 ml (4,95 mmol) Chlordifluoracetat zugegeben. Man ließ auf RT kommen und rührte dann
10 noch 5 h bei 70°C. Die Mischung wurde nach dem Abkühlen auf Wasser gegeben. Man extrahierte mit Ethylacetat, die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 0-50-75%). Man erhielt 113 mg (17% d. Th.) des Produkts.

LCMS (Methode 2): R_t = 1,44 min; m/z = 504/506 ($M+H$)⁺, Br-Isotopenmuster

15

Beispiel 93A

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



5

133 mg (329 µmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dihydroxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 91A) wurden in 5 ml DMF vorgelegt und bei RT 236 mg (724 µmol) Cäsiumcarbonat und 54 µl (724 µmol) Bromethan zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 152 mg (100% d. Th.) des gewünschten Produkts.

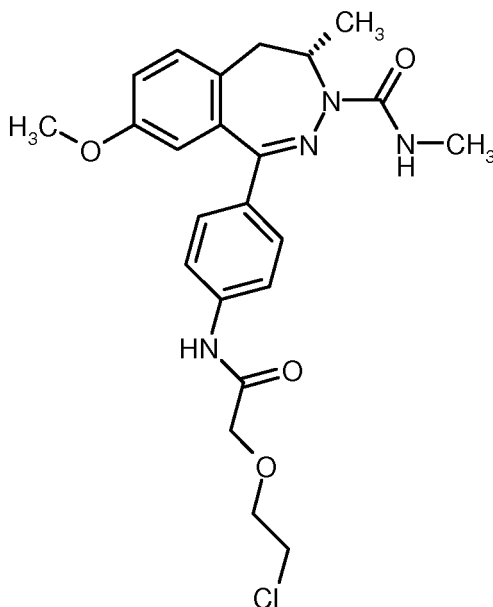
LCMS (Methode 2): $R_t = 1,47$ min; $m/z = 460/462$ (M+H)⁺, Br-Isotopenmuster

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,90$ (d, 3H), 1,18 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 2,64 (d, 3H), 2,66 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,72 – 3,80 (m, 2H), 4,08 (q, 2H), 5,03 – 5,11 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,62 (q, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,52 – 7,58 (m, 4H).

15

Beispiel 94A

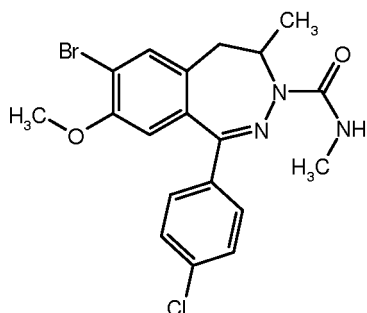
(4*S*)-1-(4-[[(2-Chlorethoxy)acetyl]amino]phenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-
5 benzodiazepin-3-carboxamid



- 60 mg (0,177 mmol) (4*S*)-1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **53.2A**) wurden unter Argon in 3 ml Toluol vorgelegt und mit 33 mg (0,213 mmol) (2-Chlorethoxy)acetylchlorid versetzt. Man erhitzte für 5h auf 100°C. Der
10 Ansatz wurde nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt, etwas gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat Lösung zugegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt (112 mg) wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.
- 15 UPLC/MS (Methode 1): $R_t = 1,2$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺

Beispiel 95A

(±)-7-Brom-1-(4-chlorphenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

638 mg (1,69 mmol) (±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **50A**) wurden bei Raumtemperatur in 50 ml Dichlormethan gelöst und mit 2,17 g (6,78 mmol) Pyridinium-tribromid (CAS [39416-48-3]) versetzt. Die orangefarbene Lösung wurde 16,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wurden weitere 1,08 g (3,49 mmol) Pyridinium-tribromid hinzugegeben und die Mischung 2 Tage zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf gesättigte wässrige Natriumthiosulfatlösung gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 642 mg (82% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelben Schaum.

10

15

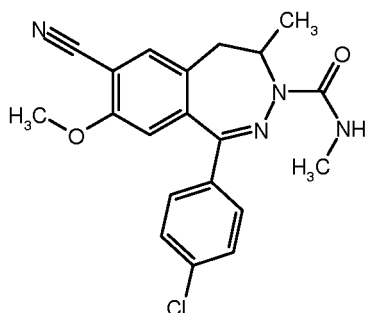
LCMS (Methode 3): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 436; 438; 440$ (Br-Cl-Isotopenmuster; $M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 0,93$ (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,07 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,41 (d, 2H).

20

Beispiel 96A

(±)-1-(4-Chlorphenyl)-7-cyan-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

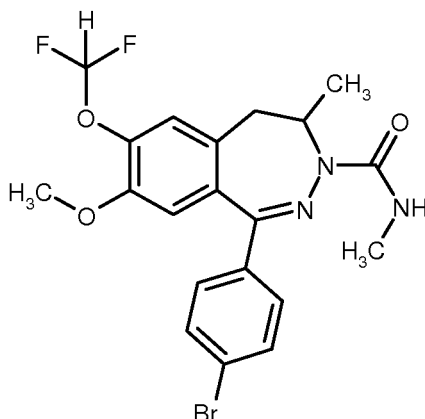


5

- 640 mg (1,39 mmol) (±)-7-Brom-1-(4-chlorphenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **95A**) wurden 12 ml Toluol gelöst und mit 173 mg (1,39 mmol) 1-Butyl-1*H*-imidazol, 118 mg (0,28 mmol) im Mörser verriebenem und getrocknetem Kaliumhexacyanoferrat(II) sowie 26,5 mg (0,14 mmol) Kupfer(I)iodid versetzt. Das
- 10 Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden bei 160°C in der Mikrowelle bestrahlt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch über Celite® filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 430 mg (79% d. Th.) des gewünschten Produkts als grauen Schaum.
- 15 LCMS (Methode 3): $R_t = 1,30$ min; $m/z = 383; 385$ (Cl-Isotopenmuster; $M+H$)⁺
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0,89$ (d, 3H), 2,90 (d, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,50 (m, 1H), 6,52 (qbr, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,41 (d, 2H).

Beispiel 97A

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



1,58 g (39,5 mmol) Natriumhydroxid wurden in 42 ml DMF suspendiert. Bei RT wurden 1,14 g
(2,73 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7-hydroxy-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-
benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 90A) zugegeben und 15 min bei RT und dann 10 min bei
10 0°C gerührt. Bei 0°C wurden 4,32 g (27,3 mmol) Ethyl-chlor(difluor)acetat (CAS [383-62-0])
zugegeben und 5 h bei 70°C nachgerührt. Die Mischung wurde nach dem Abkühlen auf Wasser
gegeben, mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges.
Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am
Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (SiO₂,
15 Hexan/Ethylacetat 0-60%). Man erhielt 370 mg (29% d. Th.) des gewünschten Produkts als
blassgelben Schaum.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,42$ min; $m/z = 468/470$ (M+H)⁺, Br-Isotopenmuster

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0,91$ (d, 3H), 2,64 (d, 3H), 2,65 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 3,61 (s,
3H), 4,99 – 5,08 (m, 1H), 6,65 (q, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,13 (t, $J=75$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,59 (s,
20 4H).

Analog Beispiel **8A** wurden aus dem entsprechenden kommerziell erhältlichen Aldehyden folgende Verbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
98A		(2E)-3-[4-Chlor-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-methylacrylsäure	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2.13 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.38 (s, br, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.73 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): R_t = 1.31 min; m/z [ES^-] = 279/281 (M-H, Cl-Isotope) $^-$
99A		(2E)-3-[4-Methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-methylacrylsäure	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2.15 (d, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.72 (s, br, 1H). LCMS (Methode 1): R_t = 1.16 min; m/z [ES^+] = 277 (M+H) $^+$

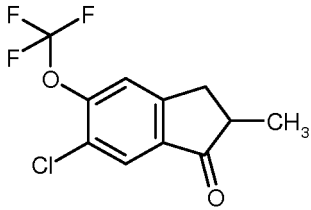
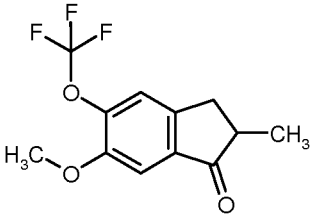
5

Analog Beispiel **10A** wurden aus Beispiel **98A** bzw. Beispiel **99A** folgende Verbindungen hergestellt:

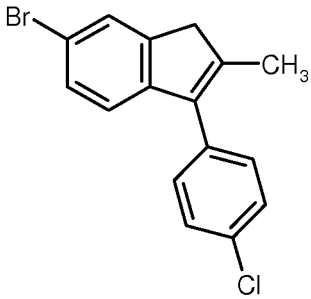
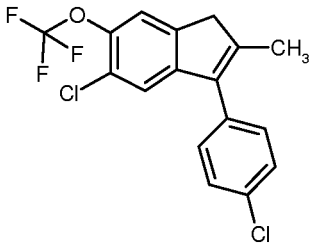
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
100A		3-[4-Chlor-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-methylpropansäure	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (d, 3H), 2.67-2.81 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.38 (d, 1H). LCMS (Methode 2): R_t = 1.27 min; m/z [ES^-] = 281/283 (M-H, Cl-Isotope) $^-$
101A		3-[4-Methoxy-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-methylpropansäure	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (d, 3H), 2.60-2.79 (m, 2H), 2.99 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H). LCMS (Methode 2): R_t = 1.16 min; m/z [ES^-] = 278 (M-H) $^-$

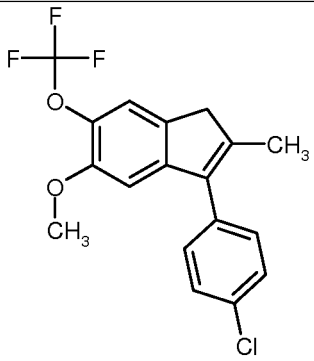
Analog Beispiel **15A** wurde aus der entsprechenden Carbonsäure (Beispiel **100A** bzw. Beispiel **101A**) folgende Indanone hergestellt:

10

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
102 A		6-Chlor-2-methyl-5-(trifluormethoxy)indan-1-on	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (d, 3H), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.40 (dd, 1H), 7.40 (s, br, 1H), 7.85 (s, 1H). LCMS (Methode 2): R_t = 1.36 min; m/z = 266 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
103 A		6-Methoxy-2-methyl-5-(trifluormethoxy)indan-1-on	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (d, 3H), 2.63-2.81 (m, 2H), 3.35 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 7.30 (s, br, 2H). LCMS (Methode 2): R_t = 1.27 min; m/z = 261 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

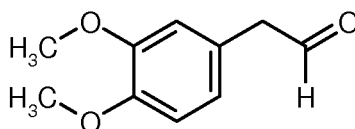
- Analog Beispiel **17A** wurden aus den entsprechenden Indanonen, die ggf. kommerziell erhältlichen sind, durch Reaktion mit 4-Chlorphenylmagnesiumbromid und anschließender Wasser-Eliminierung mit Hilfe von 4-Toluolsulfonsäure folgende Verbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
104 A		6-Brom-3-(4-chlorophenyl)-2-methyl-1H-inden	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.11 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (d, 1H). LCMS (Methode 2): R_t = 1.75 min; m/z = 319; 321 (Br-Isotopenmuster, $\text{M}+\text{H}$) $^+$
105 A		5-Chlor-3-(4-chlorophenyl)-2-methyl-1H-inden-6-yl-trifluormethylether	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.13 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (s, br, 1H), 7.46 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R_t = 1.75 min; m/z = 357; 359 (Cl-Isotopenmuster, $\text{M}+\text{H}$) $^+$

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
106 A		3-(4-Chlorphenyl)-5-methoxy-2-methyl-6-(trifluormethoxy)-1H-inden	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2.11 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.47 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.72 min; m/z = 355 (M+H) ⁺

Beispiel 107A

(3,4-Dimethoxyphenyl)acetaldehyd



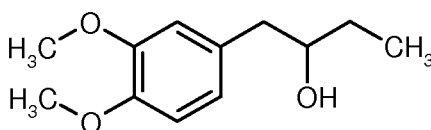
5

In 395 ml Dichlormethan wurden 18 g (96.81 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanol vorgelegt und portionsweise 50.8 g (116.17 mmol) Dess-Martin-Reagenz zugegeben. Dabei wurde die Temperatur bei 20°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 3h gerührt. Zu der Suspension wurden 200 ml ges. wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung und 200 ml ges.

- 10 wässrige Natriumdithionitlösung zugegeben. Man rührte für 30 min und trennte dann die organische Phase ab. Die wässrige Phase wurde 3x mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 16.6 g Produkt (95% d. Th.), das direkt weiter umgesetzt wurde.
- 15 LCMS (Methode 1): R_t = 0.74 min; m/z = 181 (M+H)⁺
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 3.66 (d, 2H), 3.91 (s, 6H), 6.73 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 9.75 (t, 1H).

20 **Beispiel 108A**

(±)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)butan-2-ol



Unter Argon wurden 22.19 g (166.48 mmol) Ethylmagnesiumbromid vorgelegt und auf -40°C

abgekühlt. 25 g (138.7 mmol) (3,4-Dimethoxyphenyl)acetaldehyd (Beispiel **107A**) wurden in 60 ml THF gelöst und langsam innerhalb von 30 min zu der Grignardlösung getropft. Dabei wurde eine Innenbadtemperatur vom max. -35°C eingehalten. Das Reaktionsgemisch wurde nach erfolgter Zugabe für 2h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 300 ml gekühlte ges. wässrige

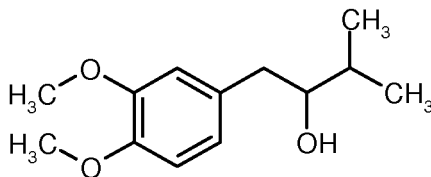
- 5 Ammoniumchloridlösung zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde 3x mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser und einmal mit ges. wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 21.53 g Produkt (64% d. Th.), das direkt weiter umgesetzt wurde.

- 10 LCMS (Methode 1): $R_t = 0.92$ min; $m/z = 211$ (M+H)⁺; 193 (M-H₂O+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.03$ (t, 3H), 1.52-1.66 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.85 (d, 1H).

15 **Beispiel 109A**

(±)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-methylbutan-2-ol



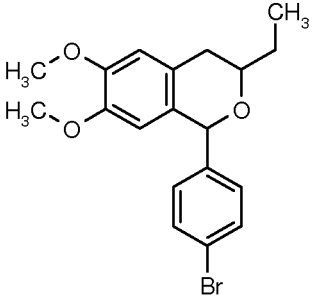
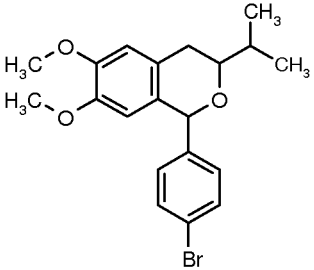
Unter Argon wurden 6.16 g (59.93 mmol) 2-Propylmagnesiumchlorid vorgelegt und auf -40°C abgekühlt. 9 g (49.9 mmol) (3,4-Dimethoxyphenyl)acetaldehyd (Beispiel **107A**) wurden in 30 ml

- 20 THF gelöst und langsam innerhalb von 30 min zu der Grignardlösung getropft. Das Reaktionsgemisch wurde nach erfolgter Zugabe für 2h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 150 ml gekühlte ges. wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde 3x mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser und einmal mit ges. wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach
- 25 Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 9.76 g Produkt (58% d. Th.), das direkt weiter umgesetzt wurde.

LCMS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min; $m/z = 225$ (M+H)⁺; 207 (M-H₂O+H)⁺

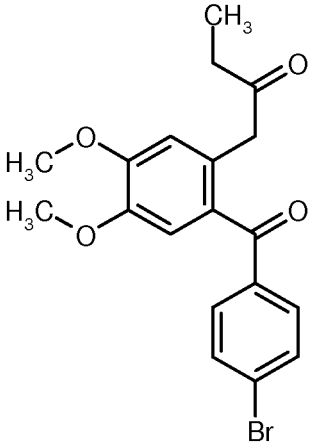
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1.03$ (d, 6H), 1.51 (s, br, 1H), 1.72-1.84 (m, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.74-6.88 (m, 3H).

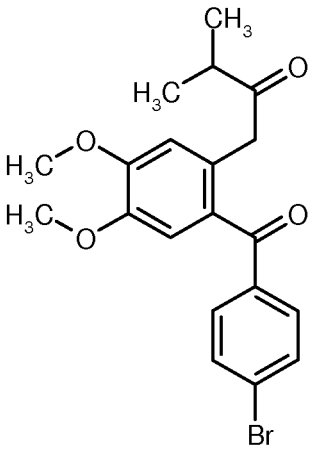
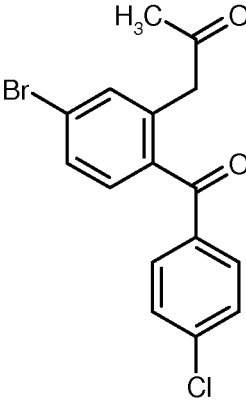
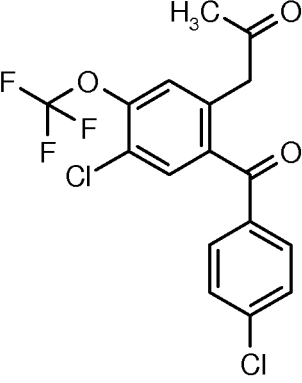
Analog Beispiel **41A** wurden folgende Verbindungen aus Beispiel **108A** bzw. Beispiel **109A** und 4-Brombenzaldehyd hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
110 A		1-(4-Bromphenyl)-3-ethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochromen	LCMS (Methode 1): $R_t = 1.53$ min; $m/z = 377$; 379 (Br-Isotopenmuster, $M+H$) ⁺
111 A		1-(4-Bromphenyl)-3-isopropyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochromen	LCMS (Methode 5): $R_t = 1.58$ min; $m/z = 391$; 393 (Br-Isotopenmuster, $M+H$) ⁺

5

Analog Beispiel **43A** wurden folgende Diketone hergestellt:

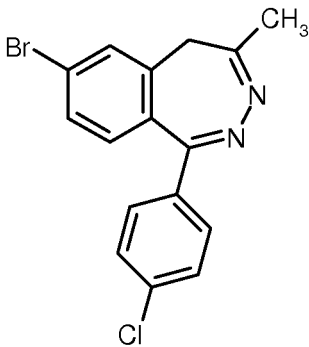
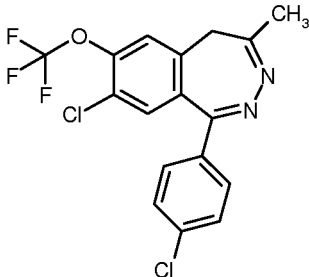
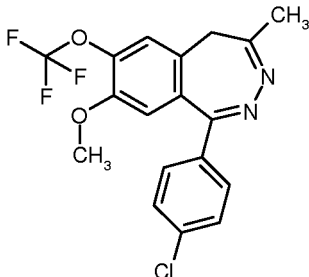
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
112 A		1-[2-(4-Brombenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]butan-2-on	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.06$ (t, 3H), 2.54 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.68 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.33$ min; $m/z = 391$; 393 ($M+H$, Br-Isotopenmuster) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
113 A		1-[2-(4-Bromobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]-3-methylbutan-2-on	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.12 (d, 6H), 2.69-2.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.68 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.59 min; m/z = 407, 409 (M+H, Br-Isotopenmuster) ⁺
114 A		1-[5-Brom-2-(4-chlorobenzoyl)phenyl]acetone	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 2.19 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.40-7.51 (m, 4H), 7.73 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.40 min; m/z = 351, 353 (M+H, Br-Isotopenmuster) ⁺
115 A		1-[4-Chlor-2-(4-chlorobenzoyl)-5-(trifluormethoxy)phenyl]acetone	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 2.20 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 7.21 (s, br, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.77 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.40 min; m/z = 391, 393 (M+H, Cl-Isotopenmuster) ⁺

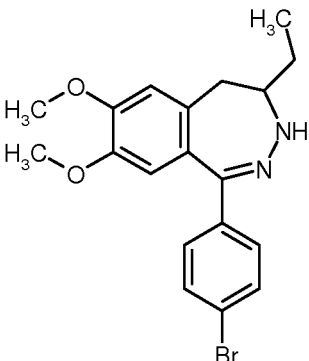
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
116 A		1-[2-(4-Chlorobenzoyl)- 4-methoxy-5- (trifluormethoxy)phenyl] l]acetone	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 2.19 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.81 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.44 min; m/z = 387 (M+H) ⁺

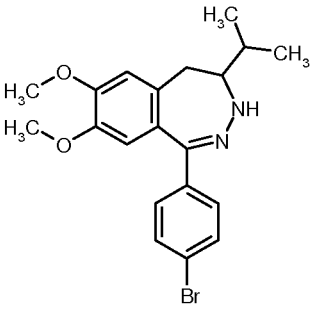
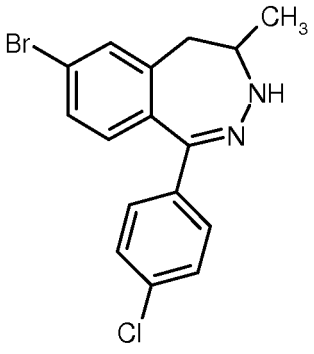
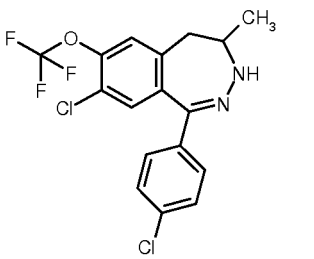
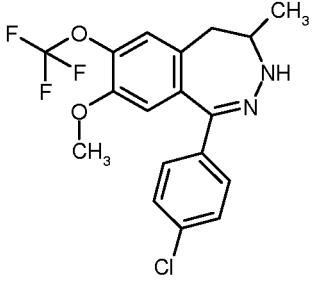
Analog Beispiel **45A**, allerdings bei RT und ohne Einleiten von Chlorwasserstoffgas, wurden folgende Benzodiazepine hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
117 A		1-(4-Bromphenyl)-4- ethyl-7,8-dimethoxy- 5H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.20 (t, 3H), 2.40-2.58 (m, 2H), 2.99 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.62 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.19 min; m/z = 387, 389 (Br-Isotopenmuster, M+H) ⁺
118 A		1-(4-Bromphenyl)-4- isopropyl-7,8- dimethoxy-5H-2,3- benzodiazepin	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.19 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.93 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.61 (d, 2H). LCMS (Methode 5): R _t = 1.28 min; m/z = 401, 403 (Br-Isotopenmuster, M+H) ⁺

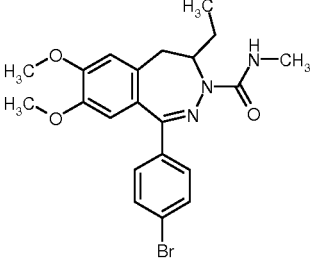
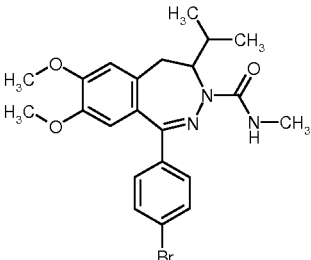
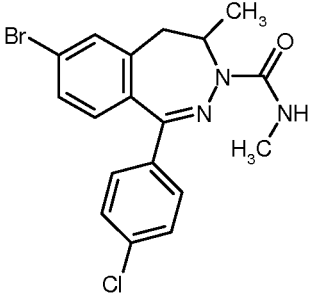
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
119 A		7-Brom-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2.27 (s, 3H), 3.13 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.61 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R_t = 1.41 min; m/z = 347, 349 (Br-Isotopenmuster, $\text{M}+\text{H}^+$)
120 A		8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-7-(trifluormethoxy)-5H-2,3-benzodiazepin	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2.20 (s, 3H), 3.11 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.62 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R_t = 1.55 min; m/z = 387, 389 (Cl-Isotopenmuster, $\text{M}+\text{H}^+$)
121 A		1-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-4-methyl-7-(trifluormethoxy)-5H-2,3-benzodiazepin	LCMS (Methode 1): R_t = 1.44 min; m/z = 383 ($\text{M}+\text{H}^+$)

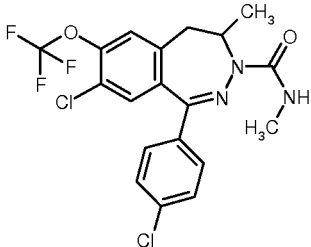
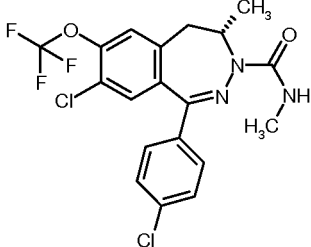
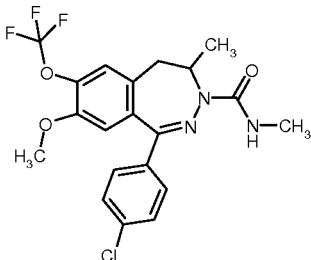
Analog Beispiel **47A** wurde folgende Amine aus den entsprechenden 5H-2,3-Benzodiazepinen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
122 A		(±)-1-(4-Bromphenyl)-4-ethyl-7,8-dimethoxy-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (t, 3H), 1.56-1.71 (m, 2H), 2.66 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.87 (quin, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.48 (s, br, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.52 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R_t = 0.96 min; m/z = 389, 391 (Br-Isotopenmuster, $\text{M}+\text{H}^+$)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
123 A		(±)-1-(4-Bromophenyl)- 4-isopropyl-7,8- dimethoxy-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin	LCMS (Methode 5): $R_t = 1.17$ min; $m/z = 403, 405$ (Br-Isotopenmuster, $M+H)^+$
124 A		(±)-7-Brom-1-(4- chlorphenyl)-4-methyl- 4,5-dihydro-3H-2,3- benzodiazepin	^1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.29$ (d, 3H), 2.65 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 4.04-4.17 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.30- 7.51 (m, 6H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.43$ min; $m/z = 349, 351$ (Br-Isotopenmuster, $M+H)^+$
125 A		(±)-8-Chlor-1-(4- chlorphenyl)-4-methyl- 7-(trifluormethoxy)- 4,5-dihydro-3H-2,3- benzodiazepin	^1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.34$ (d, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.99 (dd, 1H), 4.07-4.21 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.49 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.63$ min; $m/z = 389, 391$ (Cl-Isotopenmuster, $M+H)^+$
126 A		(±)-1-(4-Chlorphenyl)- 8-methoxy-4-methyl-7- (trifluormethoxy)-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin	LCMS (Methode 3): $R_t = 1.63$ min; $m/z = 385$ ($M+H)^+$

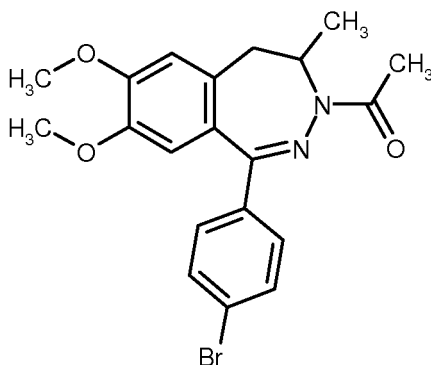
Analog Beispiel **49A** wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepinen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
127 A		(±)-1-(4-Bromphenyl)-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.86 (t, 3H), 1.04-1.17 (m, 1H), 1.32-1.44 (m, 1H), 2.91 (d, 3H), 3.01 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.27-5.36 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.68 (q, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.54 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.53 min; m/z = 446; 448 (Br-Isotopenmuster, M+H) ⁺
128 A		(±)-1-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.84 (d, 3H), 0.86 (d, 3H), 0.97 (t, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.01 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.16-5.32 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.66 (q, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.55 (d, 2H). LCMS (Methode 5): R _t = 1.40 min; m/z = 460; 462 (Br-Isotopenmuster, M+H) ⁺
129 A		(±)-7-Brom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0.93 (d, 3H), 2.84-2.94 (m, 4H), 3.11 (d, 1H), 5.44-5.56 (m, 1H), 6.44-6.55 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.36-7.42 (m, 5H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.51 min; m/z = 406; 408 (Br-Isotopenmuster, M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
130 A		(±)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (d, 3H), 2.92 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 5.51-5.60 (m, 1H), 6.50 (q, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.43 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R_t = 1.61 min; m/z = 446; 448 (Cl-Isotopenmuster, $\text{M}+\text{H}$) ⁺
131 A		(4S)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode VIIIa Analyt. HPLC (Methode Da): R_t = 2.37 min $[\alpha]_D^{20}$ = +73.0° (c = 1,00; MeOH) LCMS (Methode 2): R_t = 1.64 min; m/z = 446; 448 (Cl-Isotopenmuster, $\text{M}+\text{H}$) ⁺
132 A		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 3H), 2.88 (dd, 1H), 2.92 (d, 3H), 3.12 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.44-5.54 (m, 1H), 6.46-6.54 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.46 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R_t = 1.50 min; m/z = 442 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

Beispiel 133A

(±)-1-[1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl]ethanon



5

274 mg (0,73 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin (Beispiel 47A) wurden mit 7 ml (73 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und 1 h bei 140°C Manteltemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 25 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Man erhielt 195 mg (64% d. Th.) des Produktes als braunes Öl.

10

LCMS (Methode 1): Rt = 1,29 min; m/z = 417/419 (M+H)⁺, Br-Isotopenmuster.

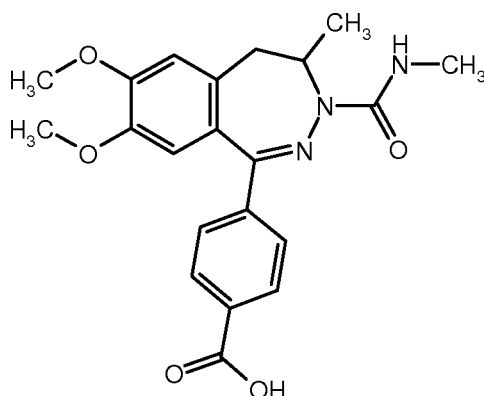
15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,76 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,33-5,42 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).

Beispiel 134A

(±)-4-[7,8-Dimethoxy-4-methyl-3-[(methylamino)carbonyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]benzoesäure

5



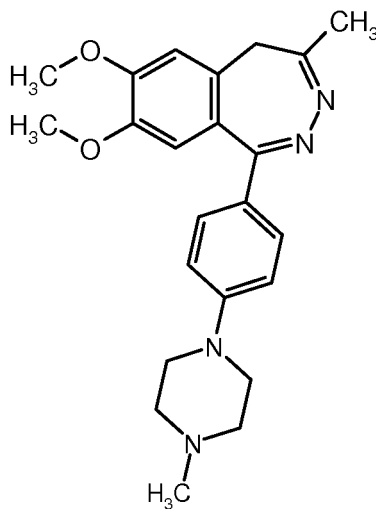
5,03 g (11,64 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 49A) wurden in 65 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und mit 1,33 g (2,33 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (CAS [12150-46-8]), 130 mg (0,58 mmol) Palladium(II)acetat und 4,5 g (46,5 mmol) Kaliumacetat versetzt. Das Gemisch wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur einem Kohlenmonoxid-Druck von 19 bar unter Rühren ausgesetzt. Dann wurde entspannt, evakuiert, und bei 100°C erneut unter einem Kohlenmonoxid-Druck von 20 bar für 20 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen, die organische Phase dreimal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Man erhielt 466 mg (10% d. Th.) des Produktes als dunklen Feststoff.

LCMS (Methode 3): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 398$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,96$ (d, 3H), 2,89 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,52 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 8,13 (d, 2H).

Beispiel 135A

7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-5*H*-2,3-benzodiazepin



- 5 Die Verbindung wurde analog Beispiel 7 aus 1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepin (Beispiel 45A) hergestellt.

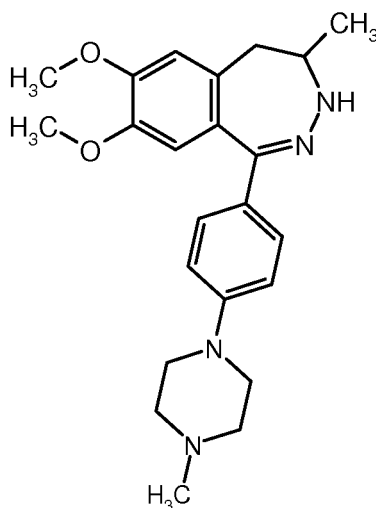
LCMS (Methode 3): $R_t = 0,71$ min; $m/z = 393$ (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 2,02$ (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,73 (d, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,38 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,45 (d, 2H).

10

Beispiel 136A

(±)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin



5

Die Verbindung wurde analog Beispiel 7 aus 7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-5H-2,3-benzodiazepin (Beispiel 135A) hergestellt.

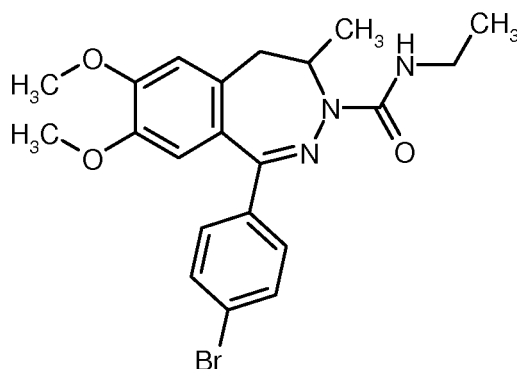
LCMS (Methode 3): $R_t = 0,57$ min; $m/z = 395$ (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1,09$ (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,74 (dd, 1H), 3,17 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,34 (d, 2H).

10

Beispiel 137A

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



5

Eine Lösung von 150 mg (0.4 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin (Beispiel **47A**) in 6 ml Dichlormethan wurden bei RT mit 56.8 mg (0.8 mmol) Ethylisocyanat und für 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Der Ansatz wurde vom Lösemittel am Rotationsverdampfer befreit und der Rückstand mittels präp. HPLC gereinigt. Man erhielt 120 mg (67% d.Th.) der Titelverbindung als Feststoff.

10

LCMS (Methode 5): $R_t = 1.35$ min; $m/z = 446$; 448 (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96$ (d, 3H), 1.18 (t, 3H), 2.84 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 3.29-3.39 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.40-5.50 (m, 1H), 6.53 (t, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.53 (d, 2H).

15

Die in den vorangestellten Beispielen genannten Verbindungen 49.1A; 49.2A; 50A; 51A; 52A; 52.1A; 52.2A; 54A; 55A; 60A; 83A; 83.1A; 83.2A; 84A; 84.1A; 84.2A; 85A; 85.1A; 85.2A; 87A bis 93A und 95A bis 97A; 127A bis 133A sowie 137A stellen somit wertvolle ausgewählte Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel (Ia) dar, die bevorzugt bei der Herstellung der
5 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung kommen.

Die folgenden erfindungsgemäßen Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia sind somit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung:

- 10 (4R)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
(4S)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
(±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-
15 carboxamid
(±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
(±)-1-(3-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
(±)-8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
20 (4R)-8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
(4S)-8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
(4S)-1-(4-Bromphenyl)-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
(±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-hydroxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
(±)-1-(3-Brom-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-
25 carboxamid
(±)-8-tert-Butyl-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
(4S)-8-tert-Butyl-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
(4R)-8-tert-Butyl-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-7-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4S)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-7-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 (4R)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-7-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4S)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 (±)-8-Amino-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[8-tert-Butyl-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl]ethanon
- (±)-8-Acetamido-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Bromphenyl)-7-hydroxy-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dihydroxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-bis(difluormethoxy)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-diethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-
- 20 carboxamid
- (±)-7-Brom-1-(4-chlorphenyl)-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-7-cyan-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 (±)-1-(4-Bromphenyl)-7-(difluormethoxy)-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

(±)-1-(4-Bromophenyl)-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

(±)-1-(4-Bromophenyl)-4-isopropyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

5 (±)-7-Brom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

(±)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

(4S)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

10 (±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

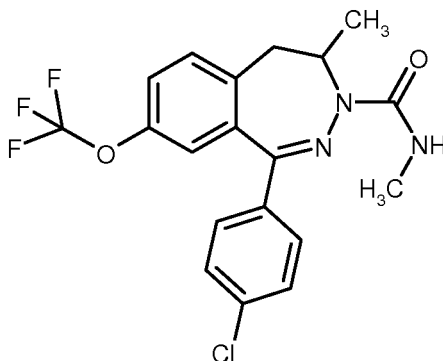
(±)-1-[1-(4-Bromophenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl]ethanon

(±)-1-(4-Bromophenyl)-N-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

15

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I**Beispiel 1**

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



5

- 145 mg (3,64 mmol) Natriumhydroxid wurden in 8,7 ml Wasser gelöst und bei 0°C eine Lösung von 860 mg (2,42 mmol) (±)-1-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin (Beispiel **35A**) in 35 ml Ethylacetat zugegeben. Nach 20 min Rühren bei 0°C wurden 877 mg (7,27 mmol, 0,80 ml) Isopropenylchlorformiat (CAS [57933-83-2]) zugesetzt und
- 10 die Mischung 2,5 h bei 0°C intensiv gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in 35 ml THF gelöst, 2 mg (0,02 mmol) 1-Methylpyrrolidin und 6,1 ml (12,1 mmol) 2M Methylaminlösung in THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde im verschlossenen Druckrohr insgesamt 10 h bei 70 °C gerührt. Dabei wurde nach 5 h unterbrochen, die Mischung
- 15 abgekühlt und weitere 6,1 ml Methylaminlösung zugegeben und erneut für 5 h auf 70°C erhitzt. Die Mischung wurde dann bei RT zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt und die Phasen getrennt. 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. Der Rückstand wurde flashchromatographisch
- 20 gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 540 mg (54% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelbes Öl, das nach Einengen aus Dichlormethan als fester Schaum anfiel. Außerdem wurden 428 mg (36% d. Th.) des Zwischenprodukts Isopropenyl 1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3benzodiazepin-3-carboxylat isoliert. (LCMS Nebenprodukt (Methode 2): R_t = 1,60 min; m/z = 439 (M+H)⁺).
- 25 Analytik der Titelverbindung: LCMS (Methode 2): R_t = 1,53 min; m/z = 412;414 (Cl-Isotopenmuster, M+H)⁺
- ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 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).

Enantiomerentrennung

488 mg ($\pm$)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 1) wurden mittels chiraler präparativer HPLC unter folgenden Bedingungen in die Enantiomere getrennt:

- 5 System: Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501; Säule: Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol 80:20 (v/v); Fluss: 50 ml/min; Temperatur: RT; Lösung: 488 mg / 8 ml DCM/EtOH; Injektion: 16 x 0,5 ml; Detektion: UV 254 nm.

Beispiel 1.1: (4*S*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

224 mg, HPLC (Methode A): R_t = 3,31 min, Reinheit > 99,9%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -265,9^\circ \pm 0,21^\circ$ (c = 1,00; Chloroform)

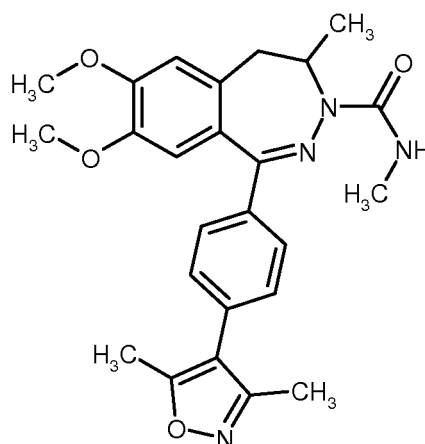
Beispiel 1.2: (4*R*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- 15 231 mg, HPLC (Methode A): R_t = 4,18 min, Reinheit 99,5%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +254,7^\circ \pm 0,16^\circ$ (c = 1,00; Chloroform)

Beispiel 2

- 20 ($\pm$)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 1,13 g (2,61 mmol) ($\pm$)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 49A) wurden in 18 ml 1,4-Dioxan gelöst und 932 mg (6,61 mmol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäure (CAS [16114-47-9]), 2,90 ml 1,5 M wässrige Kaliumcarbonatlösung und 363 mg (0,44 mmol) Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (Komplex mit CH₂Cl₂, CAS [95464-05-4])

zugegeben. Die Mischung wurde in 3 Portionen aufgeteilt und jede jeweils 15 min bei 130°C in der Mikrowelle bestrahlt. Die Teilansätze wurden wieder vereinigt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 900 mg (73% d. Th.) des gewünschten Produkts als braunen
5 Schaum.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,22$ min; $m/z = 449$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,97$ (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,61 - 2,67 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,99 – 5,08 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,56 (q, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,74 (d, 2H).

10 Enantiomerentrennung

900 mg ($\pm$)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 2) wurden mittels chiraler präparativer HPLC unter folgenden Bedingungen in die Enantiomere getrennt:

System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC
15 G1364B; Säule: Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm; Eluent: Hexan / Isopropanol 70:30 (v/v); Fluss: 40 ml/min; Temperatur: RT; Lösung: 900mg / 6 ml MeOH/MeCl; Injektion: 12 x 0,1 ml, 13 x 0,2 ml; Detektion: UV 280 nm.

20 **Beispiel 2.1:** (4*R*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

324 mg, farbloser Feststoff, HPLC (Methode B): $R_t = 7,6$ min, Reinheit > 99%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -150,9^\circ \pm 0,08^\circ$ (c = 1,06; Methanol)

25 **Beispiel 2.2:** (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

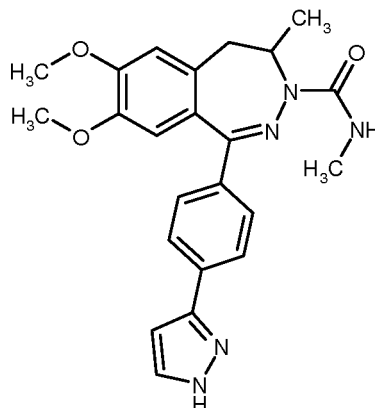
321 mg, farbloser Feststoff, HPLC (Methode B): $R_t = 9,0$ min, Reinheit 98,6%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +148,0^\circ \pm 0,08^\circ$ (c = 1,03; Methanol)

Die absolute Stereochemie von Beispiel 2.2 wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse des Komplexes aus Beispiel 2.2 und der Bromodomäne 1 von BRD4 bestimmt.

Beispiel 3

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

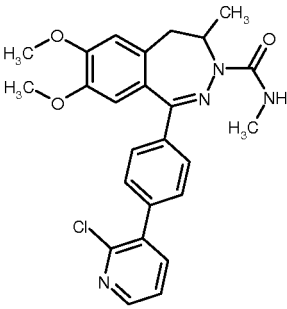
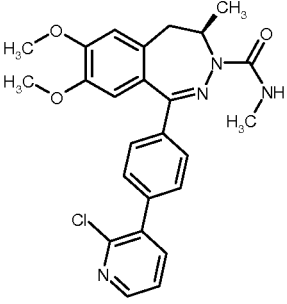
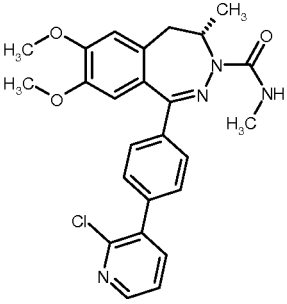
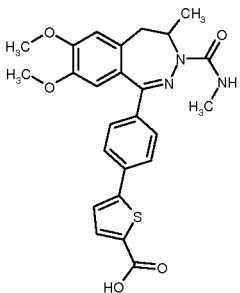


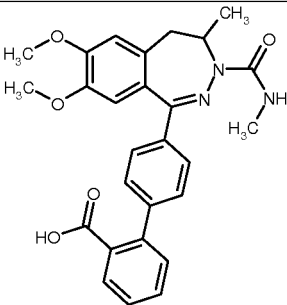
- 5 Die Reaktion wurde analog Beispiel 2 mit 100 mg (231 μmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 49A), 2 ml 1,4-Dioxan, 65 mg (585 μmol) 1*H*-Pyrazol-5-boronsäure (CAS [376584-63-3]), 0,25 ml 1,5 M wässriger Kaliumcarbonatlösung und 32 mg (0,44 mmol) Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (Komplex mit CH_2Cl_2 , CAS [95464-05-4])
- 10 durchgeführt. Man erhielt 55 mg (56% d. Th.) des Produkts.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,04 \text{ min}$; $m/z = 420 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 0,97 \text{ (d, 3H)}$, $2,61 - 2,67 \text{ (m, 1H)}$, $2,65 \text{ (d, 3H)}$, $2,91 \text{ (dd, H)}$, $3,54 \text{ (s, 3H)}$, $3,81 \text{ (s, 3H)}$, $4,99 - 5,08 \text{ (m, 1H)}$, $6,50 - 6,53 \text{ (m, 2H)}$, $7,76 - 7,78 \text{ (m, 1H)}$, $7,00 \text{ (s, 1H)}$, $7,66 \text{ (d, 2H)}$, $7,73 - 7,75 \text{ (m, 1H)}$, $7,84 \text{ (s, 2H)}$, $12,92 \text{ (br, 1H)}$.

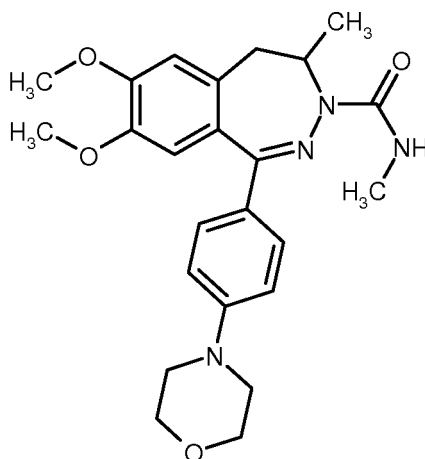
Analog Beispiel 2 wurden aus Beispiel 49A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Boronsäurederivaten folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
4		(±)-1-[4-(2-Chlorpyridin-3-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, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 0,96 (d, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,66 - 2,71 (m, 1H), 2,93 (dd, H), 3,55 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,00 - 5,11 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,60 (q, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,92 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,24 min; m/z = 465 (M+H) ⁺
4.1		(<i>R</i>)-1-[4-(2-Chlorpyridin-3-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 XXII Analyt. HPLC (Methode B): R _t = 7,75 min
4.2		(<i>S</i>)-1-[4-(2-Chlorpyridin-3-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 XXII Analyt. HPLC (Methode B): R _t = 8,89 min
5		(±)-5-(4-{7,8-Dimethoxy-4-methyl-3-[(methylamino)carbonyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-1-yl}phenyl)thiophen-2-carbonsäure	LCMS (Methode 2): R _t = 1,15 min; m/z = 480 (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
6		(±)-4'-{7,8-Dimethoxy-4-methyl-3-[(methylamino)carbonyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-1-yl}biphenyl-2-carbonsäure	LCMS (Methode 2): R _t = 1,19 min; m/z = 474 (M+H) ⁺

Beispiel 7

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

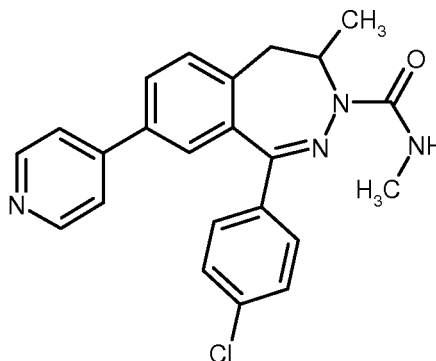


5

- 100 mg (231 μmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 49A) wurden in 2 ml Toluol gelöst und 24 mg (278 μmol) Morpholin, 56 mg (578 μmol) Natrium-*tert*-butanolat, 2 mg (2 μmol) tris(Dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS [51364-51-3]) und 5,5 mg (12 μmol) 2-(Dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (CAS [564483-18-7]) zugegeben. Die Mischung wurde 15 min bei 130°C in der Mikrowelle bestrahlt. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 7 mg (9% d. Th.) des gewünschten Produkts als farblosen Feststoff.
- 15 LCMS (Methode 2): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 439$ ($M+H$)⁺
¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,02$ (d, 3H), 2,39 - 2,44 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd, H), 3,14 - 3,22 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,68 - 3,74 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,82 - 4,94 (m, 1H), 6,27 (q, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,57 (s, 2H).

Beispiel 8

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



5

100 mg (246 μ mol) 8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 52A) wurden in 1,3 ml Toluol und 0,2 ml Wasser gelöst und 30 mg (246 μ mol) Pyridin-4-boronsäure (CAS [1692-15-5]), 51 mg (369 μ mol) Kaliumcarbonat und 18 mg (25 μ mol) Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (CAS [95464-05-4]) zugegeben.

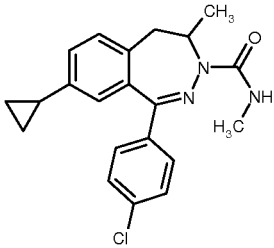
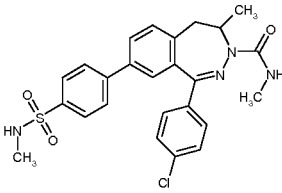
- 10 Die Mischung wurde 16 h bei 70°C gerührt. Das Gemisch wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Der braune Rückstand (88 mg) wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 6,8 mg (7% d. Th.) des
- 15 gewünschten Produkts als leicht gelblichen Feststoff.

UPLC/MS (Methode 3): R_t = 1,03 min; m/z = 405 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 0,97 (d, 3H), 2,91 (d, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 5,47 – 5,57 (m, 1H), 6,48 (q, 1H), 7,33 – 7,49 (m, 8H), 7,61 (dd, 1H), 8,62 (d, 2H).

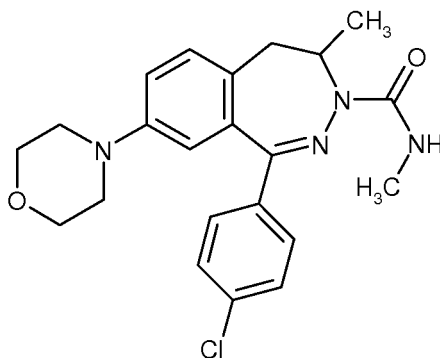
20

Analog Beispiel 8 wurden aus Beispiel **52A** und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Boronsäurederivaten folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
9		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-cyclopropyl-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 3): $R_t = 1,54$ min; $m/z = 368$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,53 - 0,58$ (m, 2H), $0,86 - 0,94$ (m, 2H), $0,93$ (d, 3H), $1,73 - 1,82$ (m, 1H), $2,85$ (dd, 1H), $2,88$ (d, 3H), $3,09$ (dd, 1H), $5,47 - 5,48$ (m, 1H), $6,40 - 6,46$ (m, br, 1H), $6,78$ (d, 1H), $7,00$ (dd, 1H), $7,11$ (d, 1H), $7,35 - 7,44$ (m, 4H).
10		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-8-{4-[(methylamino)sulfonyl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 3): $R_t = 1,32$ min; $m/z = 497$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,98$ (d, 3H), $2,69$ (d, 3H), $2,91$ (d, 3H), $2,99$ (dd, 1H), $3,19$ (dd, 1H), $3,09$ (dd, 1H), $4,26$ (q, 1H), $5,47 - 5,56$ (m, 1H), $6,48$ (q, 1H), $7,30 - 7,48$ (m, 6H), $7,55 - 7,61$ (m, 3H), $7,88$ (d, 2H).

5 Beispiel 11

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



200 mg (492 μ mol) 8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-

carboxamid (Beispiel 52A) wurden in 4 ml Toluol gelöst und 52 mg (590 µmol) Morpholin, 118 mg (1,23 mmol) Natrium-*tert*-butanolat, 4,5 mg (5 µmol) tris(Dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS [51364-51-3]) und 15 mg (25 µmol) (*R*)-(+)-2,2'-bis(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (CAS [98327-87-8]) zugegeben. Das Gemisch wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt. Man erhielt 44 mg (22% d. Th.) des gewünschten Produkts als orangefarbenen Schaum.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 413$ (M+H)⁺

- 10 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 0,93$ (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,81 (dd, H), 2,97 – 3,00 (m, 4H), 3,07 (dd, 1H), 3,78 – 3,81 (m, 4H), 5,35 – 5,45 (m, 1H), 6,44 (q, br, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,44 (d, 2H).

Enantiomerentrennung

- 15 14 mg ($\pm$)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 11) wurden mittels chiraler präparativer HPLC unter folgenden Bedingungen in die Enantiomere getrennt:

System: Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501; Säule:

Chiralpak IC 5µm 250x20 mm; Eluent: Ethanol / Methanol 50:50 (v/v); Fluss: 15 ml/min;

- 20 Temperatur: RT; Lösung: 14 mg / 1.2 ml EtOH/MeOH; Injektion: 1 x 1.2 ml; Detektion: UV 254 nm.

Beispiel 11.1: (4*S*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

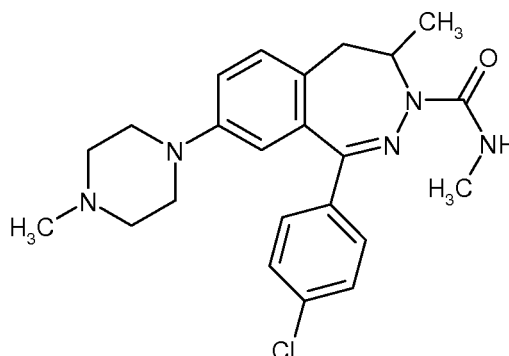
- 25 6 mg, farbloser Feststoff, HPLC (Methode E): $R_t = 2,88$ min, Reinheit 99,9%

Beispiel 11.2: (4*R*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

6 mg, farbloser Feststoff, HPLC (Methode E): $R_t = 3,22$ min, Reinheit 97,1%

Beispiel 12

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



5

100 mg (246 μ mol) 8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **52A**) wurden in 2 ml 1,4-Dioxan gelöst und 30 mg (295 μ mol) 1-Methylpiperazin (CAS [109-01-3]), 33 mg (34 μ mol) Natrium-*tert*-butanolat, 11 mg (12 μ mol) tris(Dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS [51364-51-3]) und 6 mg (12 μ mol) Xphos (= 2-(Dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, CAS [564483-18-7]) zugegeben. Die Mischung wurde 15 min bei 130°C in der Mikrowelle (150 W) bestrahlt. Das Gemisch wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit

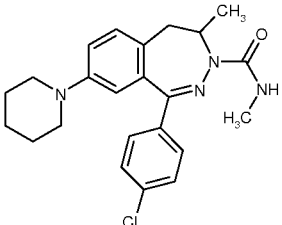
15 Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 7 mg (7% d. Th.) des gewünschten Produkts als schwach gelben Feststoff.

LCMS (Methode 3): R_t = 0,91 min; m/z = 426 (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 0,94 (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,50 – 2,53 (m, 4H), 2,81 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,00 – 3,09 (m, 5H), 5,33 – 5,45 (m, 1H), 6,38 – 6,46 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

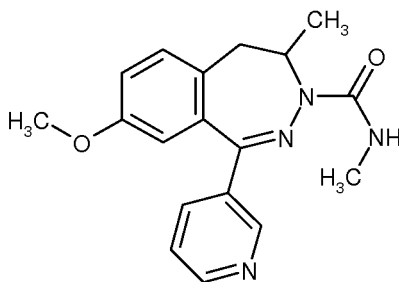
20

Analog Beispiel 12 wurde aus Beispiel 52A und dem entsprechenden kommerziell erhältlichen Amin folgende Beispielverbindung hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
13		(±)-1-(4-Chlorphenyl)- N,4-dimethyl-8- (piperidin-1-yl)-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin-3- carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 411$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,94$ (d, 3H), 1,55 – 1,69 (m, 5H), 2,79 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,96 – 3,00 (m, 4H), 3,05 (dd, 1H), 5,33 – 5,43 (m, 1H), 6,38 – 6,45 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

5 Beispiel 14

(±)-8-Methoxy-N,4-dimethyl-1-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

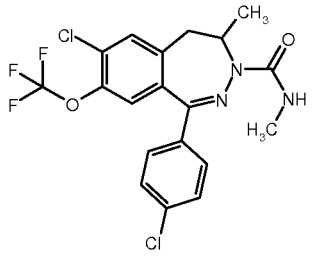


Die Verbindung wurde analog Beispiel 49A aus 155 mg (0,48 mmol) rohem 8-Methoxy-4-methyl-1-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin (Beispiel 37A), 230 mg (1,16 mmol) 4-Nitrophenylchloroformat und 3,0 ml 2M Methylamin-Lösung in 8 ml THF hergestellt. Man erhielt 26 mg (ca. 13% d.Th.) Produkt als orangefarbenen Schaum.

UPLC/MS (Methode 3): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 325$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 0,90$ (d, 3H), 2,90 (d, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,47 – 5,53 (m, 1H), 6,51 – 6,60 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,29 – 7,33 (m, 1H), 7,71 – 7,75 (m, 1H), 8,62 (dd, 2H), 8,77 (d, 1H).

Analog Beispiel **49A** wurde folgende Beispielverbindung aus dem entsprechenden 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
15		(±)-7-Chlor-1-(4-chlorphenyl)- <i>N</i> ,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 0,86 (d, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H), 5,11 - 5,21 (m, 1H), 6,81 (q, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,75 (s, 1H). LCMS (Methode 1): R _t = 1,57 min; m/z = 446;448 (Cl-Isotopenmuster, M+H) ⁺

Enantiomerentrennung

5 Präparative HPLC nach Methode IV

Beispiel 15.1: 7-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid, Enantiomer 1

HPLC (Methode F): R_t = 2,86 min, Reinheit >99%

Enantiomer 2: 7-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid, Enantiomer 2

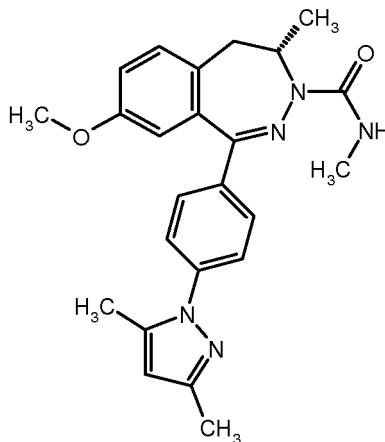
10

HPLC (Methode F): R_t = 3,70 min, Reinheit >99%

Beispiel 16

(4*S*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-

15 benzodiazepin-3-carboxamid



Unter Argon wurden 100 mg (0,30 mmol) (4*S*)-1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **53.2A**) in 5ml konzentrierter Salzsäure

gelöst und auf 0°C abgekühlt. Innerhalb von 25 min wurde eine Lösung von 24,5 mg Natriumnitrit in 1 ml Wasser zudosiert und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde eine Lösung aus 140 mg Zinn(II)chlorid in 1 ml konzentrierter Salzsäure binnen 30 min langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und 45 min bei RT nachgerührt. Dann wurden 60,7 µl (0,59 mmol) 2,4-Pentandion zugegeben und 30 min nachgerührt. Zuletzt wurden 2 ml Acetonitril zugegeben und 1 h bei RT nachgerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegeben und mit Natronlauge ein pH 10 eingestellt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt. Man erhielt 79 mg (63% d. Th.) des gewünschten Produkts.

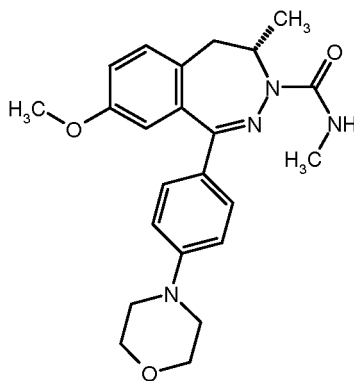
10 UPLC/MS (Methode 2): $R_t = 1,32$ min; $m/z = 418$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 0,95$ (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,11 (dd 1H), 3,69 (s, 3H), 5,39–5,48 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,46–6,54 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H).

15

Beispiel 17

(4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



20 Unter Argon wurden 100 mg (0,30 mmol) (4*S*)-1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 53.2A) in 4 ml *N,N*-Dimethylacetamid gelöst, mit 103 mg (0,44 mmol) 1-Brom-2-(2-bromethoxy)ethan und 0,1 ml (0,59 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Man rührte bei 120°C für drei Tage. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt. Man erhielt 95 mg (79% d. Th.) des gewünschten Produkts.

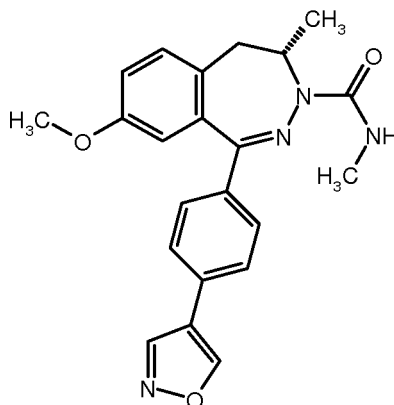
UPLC/MS (Methode 2): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 409$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1,07$ (d, 3H), 2,72 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,95 (dd, 1H), 3,25 (m 4H), 3,71 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 5,19–5,30 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,92

(d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,51 (d, 2H).

Beispiel 18

- 5 (4*S*)-1-[4-(4-Isoxazolyl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

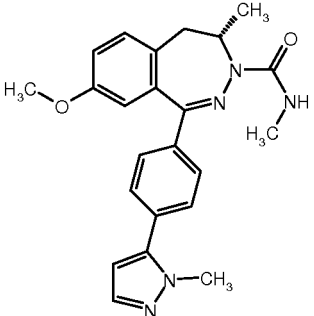
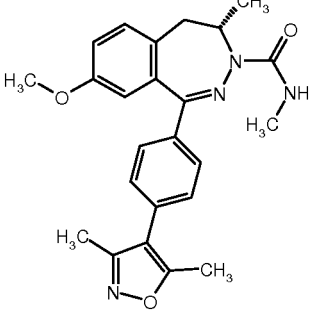
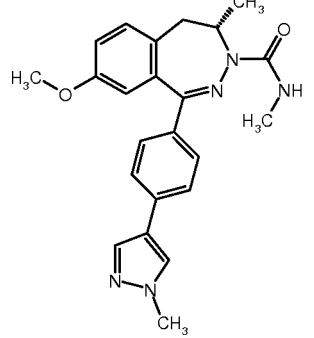


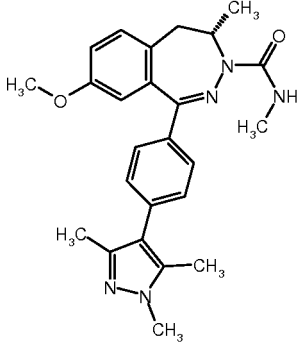
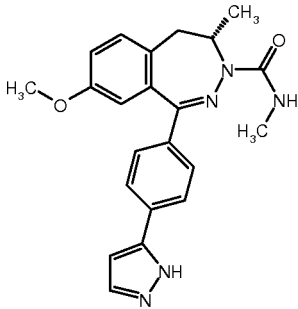
- Die Reaktion wurde analog Beispiel 3 mit 100 mg (249 μ mol) (4*S*)-1-(4-Bromphenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 54A), 3,6 ml 1,4-Dioxan,
 10 56 mg (497 μ mol) Isoxazol-4-boronsäure (CAS [1008139-25-0]), 0,25 ml 2 M wässriger Kaliumcarbonatlösung und 41 mg (50 μ mol) Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (Komplex mit CH₂Cl₂, CAS [95464-05-4]) durchgeführt. Man erhielt 6 mg (6% d. Th.) der Titelverbindung.

UPLC/MS (Methode 3): R_t = 1,17 min; m/z = 391 (M+H)⁺

- 15 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 0,94 (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,73 (s, 1H).

Analog zu Beispiel 3 wurden folgende Beispielverbindungen mit den entsprechenden, kommerziell erhältlichen Boronsäuren aus der in Beispiel 54A erhaltenen Verbindung hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
19		(4 <i>S</i>)-8-Methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0,95 (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,44 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (d, 2H). UPLC/MS (Methode 3): R _t = 1,16 min; m/z = 404 (M+H) ⁺
20		(4 <i>S</i>)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-8-methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0,97 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,42 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,57 (d, 2H). UPLC/MS (Methode 3): R _t = 1,25 min; m/z = 419 (M+H) ⁺
21		(4 <i>S</i>)-8-Methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,06 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,38 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (s, 1H). UPLC/MS (Methode 3): R _t = 1,08 min; m/z = 404 (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
22		(4 <i>S</i>)-8-Methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,82 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,07 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,38 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). UPLC/MS (Methode 3): R _t = 1,16 min; m/z = 432 (M+H) ⁺
23		(4 <i>S</i>)-8-Methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0,97 (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 5,41 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,68 (sbr, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,66 (sbr, 1H). UPLC/MS (Methode 3): R _t = 1,04 min; m/z = 390 (M+H) ⁺

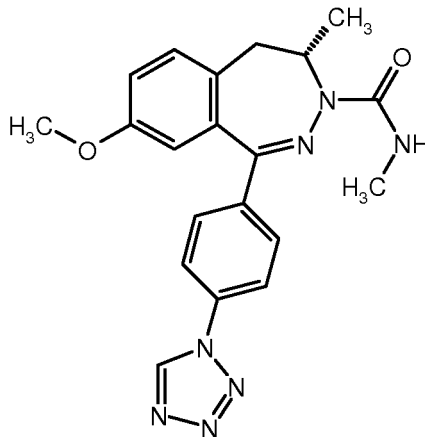
Analog zu Beispiel 16 wurden ausgehend vom Anilinderivat **53.2A** durch Umsetzung mit den entsprechenden, kommerziell erhältlichen Diketonen folgende Beispielverbindung hergestellt. Durch die Verwendung unsymmetrischer Diketone entstehen jeweils Regioisomere, die durch präparative HPLC getrennt werden können.

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
24		(4 <i>S</i>)-8-Methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	UPLC/MS (Methode 2): $R_t = 1.46$ min; $m/z = 458$ (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.79$ -0.84 (m, 2H), 0.95 (d, 3H), 0.97 - 1.01 (m, 2H), 1.24 (t, 3H), 2.02 - 2.07 (m, 1H), 2.69 (q, 2H), 2.83 - 2.93 (m, 4H), 3.11 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.39 - 5.47 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.58 (d, 2H).
25		(4 <i>S</i>)-1-[4-(5-Cyclopropyl-3-ethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)phenyl]-8-methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	UPLC/MS (Methode 2): $R_t = 1.47$ min; $m/z = 458$ (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.79$ -0.84 (m, 2H), 0.95 (d, 3H), 1.0 - 1.06 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.8 - 1.9 (m, 1H), 2.71 (q, 2H), 2.84 - 2.95 (m, 4H), 3.07 - 3.14 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.37 - 5.47 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.45 - 6.54 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.67 (d, 2H).
26		(4 <i>S</i>)-8-Methoxy-1-[4-{3-(methoxymethyl)-5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl}phenyl]- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	UPLC/MS (Methode 2): $R_t = 1.25$ min; $m/z = 448$ (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.94$ (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.84 - 2.93 (m, 4H), 3.12 (dd, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 5.44 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.59 (d, 2H).

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
27		(4 <i>S</i>)-8-Methoxy-1-{4-[5-(methoxymethyl)-3-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl]phenyl}- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	UPLC/MS (Methode 2): $R_t = 1.28$ min; $m/z = 448$ ($M+H$) ⁺ . ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.95$ (d, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.82 - 2.93 (m, 4H), 3.10 (dd, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.42 (dd, 2H), 5.37 - 5.48 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.64 (d, 2H).
28		(4 <i>S</i>)-1-{4-[5-(Cyclopropyl-3-(pyridin-2-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl]phenyl}-8-methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	UPLC/MS (Methode 2): $R_t = 1.24$ min; $m/z = 507$ ($M+H$) ⁺ . ¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.88$ - 0.92 (m, 2H), 0.96 (d, 3H), 1.08 - 1.13 (m, 2H), 1.90 - 1.96 (m, 1H), 2.85 - 2.94 (m, 4H), 3.13 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.45 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 7.64 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.59 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H).
29		(4 <i>S</i>)-1-{4-[3-(Cyclopropyl-5-(pyridin-2-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl]phenyl}-8-methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	UPLC/MS (Methode 2): $R_t = 1.32$ min; $m/z = 507$ ($M+H$) ⁺ . ¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.85$ - 0.89 (m, 2H), 0.93 (d, 3H), 1.00 - 1.06 (m, 2H), 2.07 (tt, 2H), 2.82 - 2.91 (m, 4H), 3.08 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.38 - 5.45 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.32 - 7.44 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.59 (br s, 1H).

Beispiel 30

(4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 5 Unter Argon wurden 100 mg (0,30 mmol) (4*S*)-1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **53.2A**) mit 157 μ l (0,95 mmol) Orthoameisensäuretriethylester, 271 μ l (4,73 mmol) Essigsäure und 24 mg (0,37 mmol) Natriumazid für 3 Stunden bei 80°C gerührt. Der Ansatz wurde auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösemittel wurde am
- 10 Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt. Man erhielt 74 mg (63% d. Th.) des gewünschten Produkts.

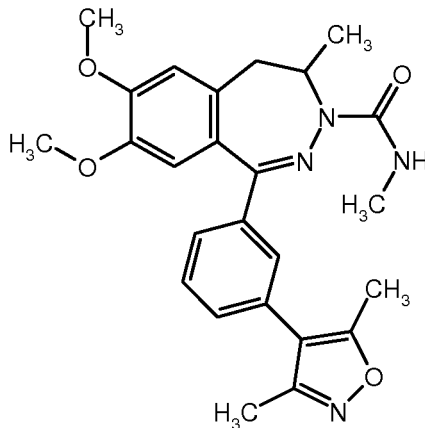
UPLC/MS (Methode 3): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 392$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 0,91$ (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,50 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,74 (d,

- 15 2H), 9,05 (s, 1H).

Beispiel 31

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



- 5 Die Reaktion wurde analog Beispiel 2 mit 170 mg (393 μ mol) (±)-1-(3-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 51A), 4 ml 1,4-Dioxan, 111 mg (768 μ mol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäure (CAS [16114-47-9]), 0,39 ml 2 M wässriger Kaliumcarbonatlösung und 64 mg (79 μ mol) Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) (Komplex mit CH_2Cl_2 , CAS [95464-05-4]) durchgeführt. Man erhielt 97
- 10 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung.

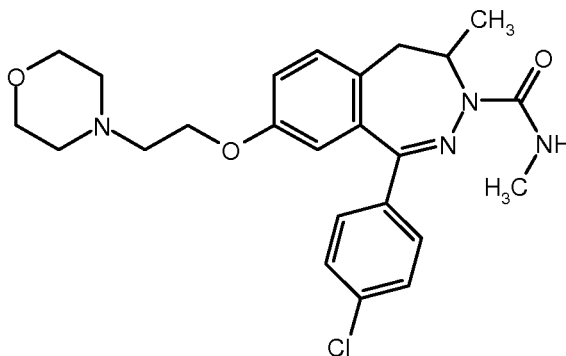
UPLC/MS (Methode 3): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 449$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,13 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,33 (sbr, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,51 (m, 1H).

15

Beispiel 32

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



20

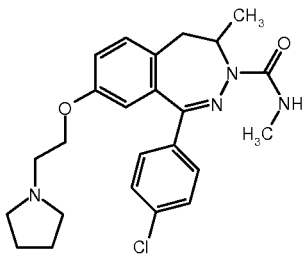
Eine Lösung von 57,4 mg (167 μ mol) (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-hydroxy-4,5-dihydro-

3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 55A) in 5 ml *N,N*-Dimethylformamid wurde mit 272 mg Caesiumcarbonat versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 77,7 mg (417 μ mol) 4-(2-Chlorethyl)morpholin hinzugegeben. Die Mischung wurde 16 Stunden bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Flashchromatographie erhielt man 26 mg (33% d. Th.) der Titelverbindung.

UPLC/MS (Methode 3): R_t = 0,88 min; m/z = 457; 459 (M+H, Cl-Isotopenmuster)⁺

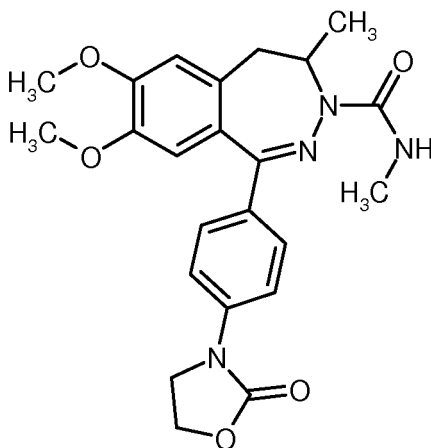
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 0,92 (d, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,97 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,41 (d, 2H).

Analog zu Beispiel 32 wurde folgende Beispielverbindung mit dem entsprechenden, kommerziell erhältlichen Heterocyclchloralkan hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
33		(±)-1-(4-Chlorphenyl)- N,4-dimethyl-8-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0,92 (d, 3H), 1,81 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 2,85 (dd, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 4,00 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,41 (d, 2H). UPLC/MS (Methode 3): R_t = 0,88 min; m/z = 457; 459 (M+H, Cl-Isotopenmuster) ⁺

Beispiel 34

(±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-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 49A), 22 mg (0,254 mmol) Oxazolidin-2-on, 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 Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt.
- 15 Man erhielt 50 mg (49% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,0$ min; $m/z = 439$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1,03$ (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,88 (s, br, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,09-4,16 (m, 2H), 4,53 (t, 2H), 5,37-5,47 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

20

Beispiel 34.1

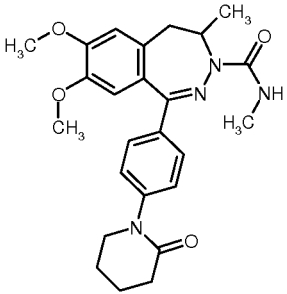
(4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

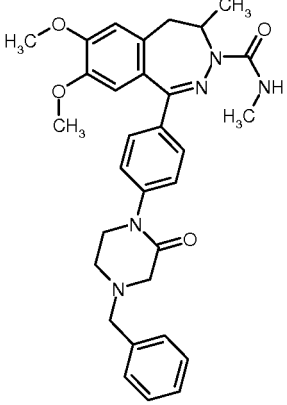
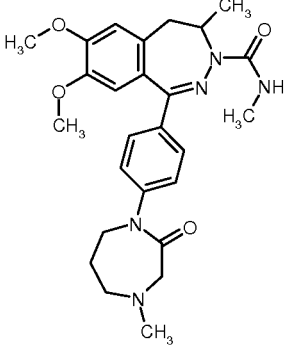
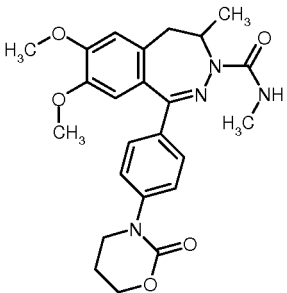
- 5 Analog der Herstellung von Beispiel **34** wurden ausgehend von 100 mg (0,231 mmol) (4*S*)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **49.2A**) durch Umsetzung mit 22 mg (0,254 mmol) Oxazolidin-2-on nach Aufreinigung mittels präparativer HPLC 84 mg (82% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff erhalten.

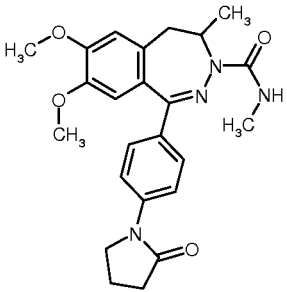
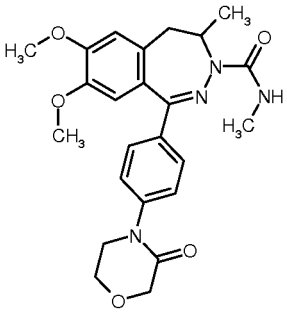
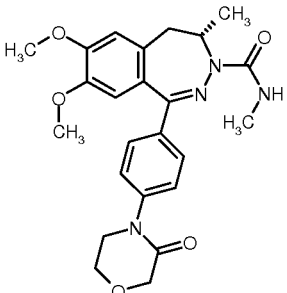
LCMS (Methode 2): $R_t = 1,0$ min; $m/z = 439$ ($M+H$)⁺

- 10 $[\alpha]_D^{20} = 237,1^\circ$ ($c = 1,00$; Methanol)

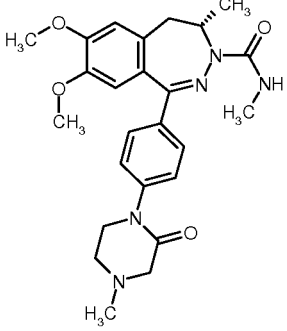
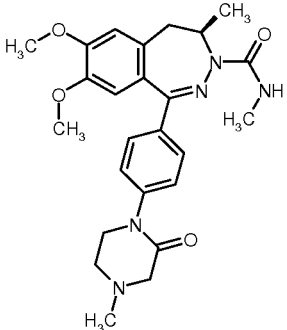
Analog Beispiel **34** wurden aus Beispiel **49A** bzw. Beispiel **49.2A** und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Lactamen bzw. cyclischen Carbamaten folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
35		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,00$ (d, 3H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,54-2,65 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,88 (s, br, 3H), 3,06 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,41 (q, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,63 (s, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,53 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 451$ ($M+H$) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
36		(±)-1-[4-(4-Benzyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,78-2,87 (m, 3H), 2,89 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,69-3,77 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,38-5,47 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 7H) 7,53 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,06 min; m/z = 542 (M+H) ⁺
37		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxo-1,4-diazepan-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0,98 (d, 3H), 2,06-2,20 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,82 (s, br, 2H), 3,90-4,01 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,46 (q, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,28 (d, 2H) 7,53 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,70 min; m/z = 480 (M+H) ⁺
38		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 5,37-5,48 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,54 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,96 min; m/z = 453 (M+H) ⁺

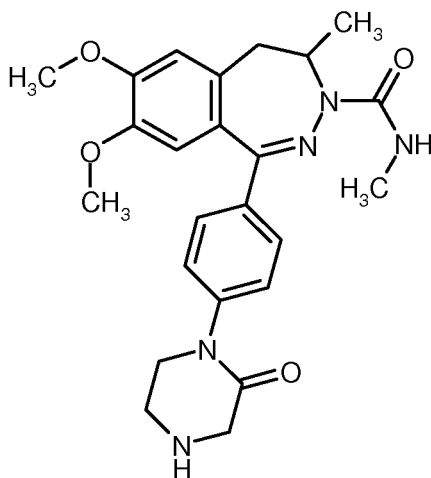
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
39		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,03 (d, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,07 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,88-3,93 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,35-5,45 (m, 1H), 6,40 (s, br, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,68 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,04 min; m/z = 437 (M+H) ⁺
40		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,01 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 4,37 (s, 2H), 5,39-5,49 (m, 1H), 6,46 (s, br, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,57 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,95 min; m/z = 453 (M+H) ⁺
40.1		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,89 (s, br, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 4,37 (s, 2H), 5,39-5,49 (m, 1H), 6,47 (s, br, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,95 min; m/z = 453 (M+H) ⁺ . [α] _D ²⁰ = 135,4° (c = 1,00; Methanol)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
41		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(2-methyl-5-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Stereoisomerengemisch)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,01 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,89 (s, br, 3H), 3,09 (d, 1H), 3,54-3,62 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,69-3,77 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,05-4,16 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 5,44 (m, 1H), 6,45 (s, br, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,03 min; m/z = 467 (M+H) ⁺
42		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Stereoisomerengemisch)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,01 (d, 3H), 1,57 (dd, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,88 (s, br, 3H), 3,09 (d, 1H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,67/3,68 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,98-4,08 (m, 2H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 5,39-5,49 (m, 1H), 6,45 (s, br, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,02 min; m/z = 467 (M+H) ⁺
43		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ = 0,97 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,37 (br. s., 1H), 3,64 (br. s., 1H), 3,67 (s, 3H), 3,77 (br. s., 2H), 3,94 (s, 3H), 4,27 (br. s., 1H), 4,83 (br. s., 1H), 5,46 (td, 1H), 6,49 (br. s., 1H), 6,59 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,70 min; m/z = 466 (M+H) ⁺ .

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
43.1		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XIV Analyt. HPLC (Methode S): $R_t = 8,73$ min LCMS (Methode 2): $R_t = 0,70$ min; $m/z = 466$ (M+H) ⁺ . $[\alpha]_D^{20} = 107,0^\circ$ (c = 1,00; Methanol)
43.2		(4 <i>R</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XIV Analyt. HPLC (Methode S): $R_t = 5,90$ min LCMS (Methode 2): $R_t = 0,70$ min; $m/z = 466$ (M+H) ⁺ . $[\alpha]_D^{20} = -119,4^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

Beispiel 44

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



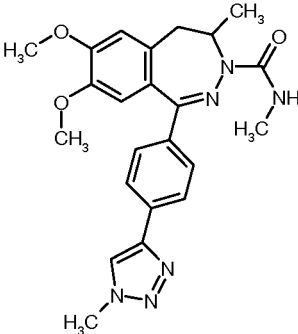
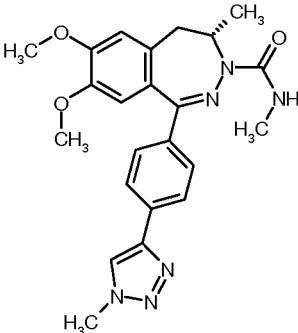
87 mg (0,161 mmol) (±)-1-[4-(4-Benzyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 36) wurden unter Argon in 1 ml

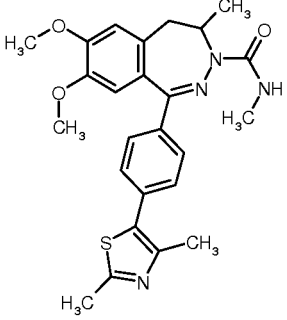
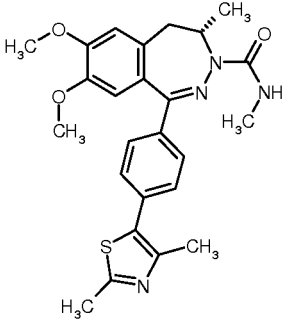
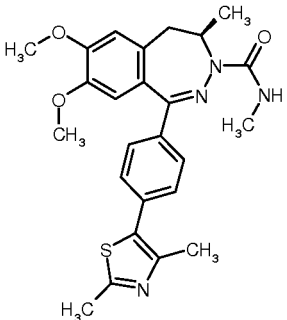
Ethanol vorgelegt und mit 17 mg Palladium auf Kohle (10%) versetzt. Man hydrierte mit Wasserstoff mit aufgesetztem Ballon für 16h. Da der Umsatz noch nicht vollständig war, wurde eine Spatelspitze Katalysator erneut zugefügt und weitere 16h mit Wasserstoff hydriert. Der Rohansatz wurde mittels PTFE-Filter vom Katalysator befreit, mit Ethylacetat nachgewaschen und
5 anschließend das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 20 mg (20% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

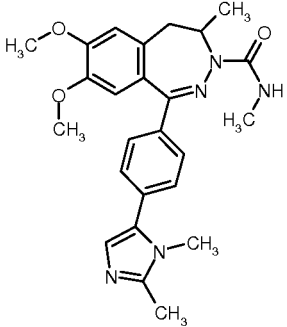
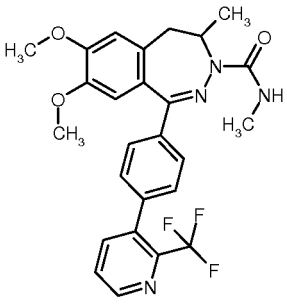
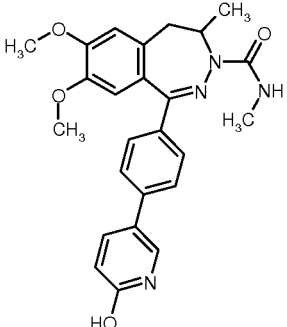
LCMS (Methode 2): $R_t = 0,67$ min; $m/z = 452$ (M+H)⁺

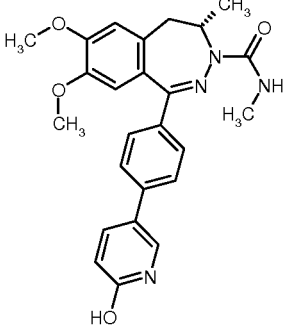
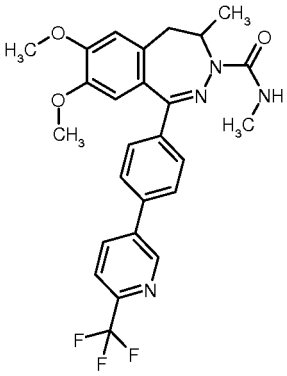
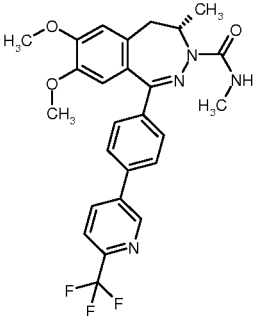
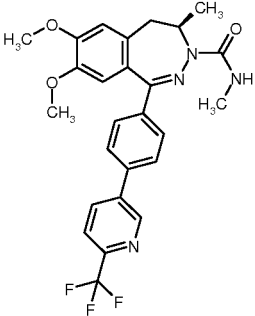
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,49
10 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,86-3,91 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,95-4,01 (m, 2H), 4,22 (s, br 1H), 5,39-5,49 (m, 1H), 6,44-6,51 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

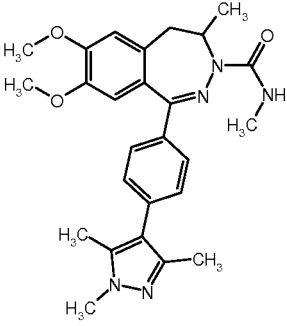
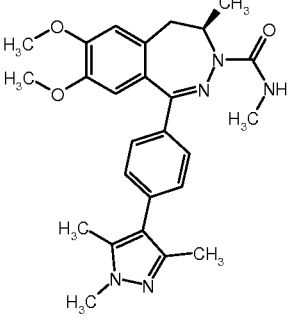
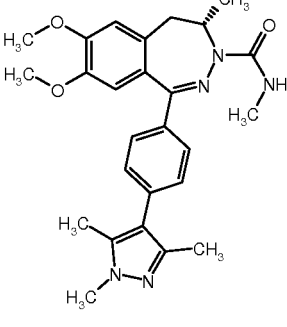
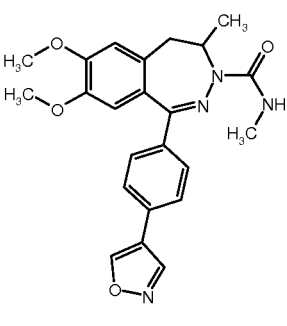
Analog zu Beispiel 2 wurden aus Beispiel 49A bzw. Beispiel 49.2A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Boronsäurederivaten folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
45		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,01 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 5,40-5,50 (m, 1H), 6,46-6,53 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,01 min; m/z = 435 (M+H) ⁺
45.1		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): R _t = 1,00 min; m/z = 435 (M+H) ⁺ [α] _D ²⁰ = -71,3° (c = 1,00; Chloroform)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
46		(±)-1-[4-(2,4-Dimethylthiazol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,01 (d, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,44 (m, 1H), 6,48 (q, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R_t = 1,24 min; m/z = 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
46.1		(4S)-1-[4-(2,4-Dimethylthiazol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid Enantiomer 1 von Bsp. 46 Trennung HPLC-Methode VIII	HPLC (Methode L): R_t = 5,9 min
46.2		(4R)-1-[4-(2,4-Dimethylthiazol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid Enantiomer 2 von Bsp. 46 Trennung HPLC-Methode VIII	HPLC (Methode L): R_t = 8,9 min $[\alpha]_D^{20}$ = -127,2° (c = 1,00; Methanol)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
47		(±)-1-[4-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,01 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,47 (q, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,57 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,75 min; m/z = 448 (M+H) ⁺
48		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-[2-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,01 (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,50 (m, 1H), 6,56 (q, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,54-7,61 (m, 3H), 7,79 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,28 min; m/z = 499 (M+H) ⁺
49		(±)-1-[4-(6-Hydroxypyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,01 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,45 (m, 1H), 6,48 (q, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,69-6,80 (s, br 1H), 6,74 (s, 1H), 7,46 (s, br, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,73 (s, br, 1H), 7,86 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,94 min; m/z = 447 (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
49.1		(4 <i>S</i>)-1-[4-(6-dimethoxy-7,8-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 447$ (M+H) ⁺ $[\alpha]_D^{20} = -102,3^\circ$ (c = 1,00; CHCl ₃)
50		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,99$ (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,49 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,65 (s, br, 4H), 7,79 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 9,0 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 499$ (M+H) ⁺
50.1		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode IIIa Analyt. HPLC (Methode K1): $R_t = 3.24$ min $[\alpha]_D^{20} = 109.2^\circ$ (c = 1.00; MeOH) LCMS (Methode 1): $R_t = 1.36$ min; $m/z = 499$ (M+H) ⁺
50.2		(4 <i>R</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode IIIa Analyt. HPLC (Methode K1): $R_t = 2.54$ min $[\alpha]_D^{20} = -113.2^\circ$ (c = 1.00; MeOH) LCMS (Methode 1): $R_t = 1.36$ min; $m/z = 499$ (M+H) ⁺

51		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,05 (d, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,82 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,41 (m, 1H), 6,42 (qbr, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,11 min; m/z = 462 (M+H) ⁺
51.1		(4 <i>R</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XVI Analyt. HPLC (Methode U): R _t = 7,78 min [α] _D ²⁰ = -199,0° (c = 1,00; MeOH)
51.2		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XVI Analyt. HPLC (Methode U): R _t = 10,16 min [α] _D ²⁰ = +183,3° (c = 1,00; MeOH)
52		(±)-1-[4-(Isoxazol-4-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 = 0,99 (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,12 min; m/z = 421 (M+H) ⁺

Analog zu Beispiel 2 wurden aus Beispiel 51A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Boronsäurederivaten folgende Beispielverbindungen hergestellt:

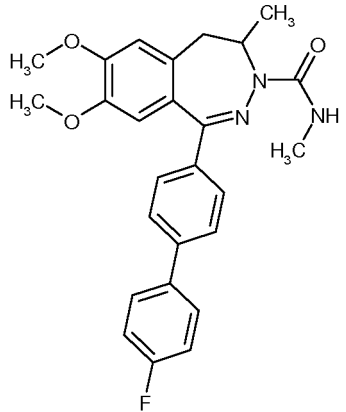
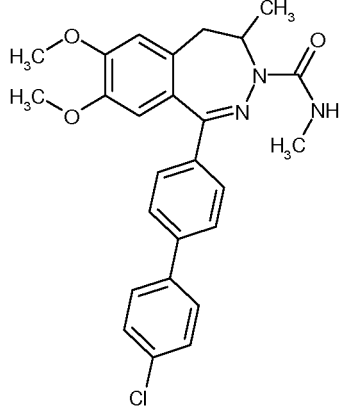
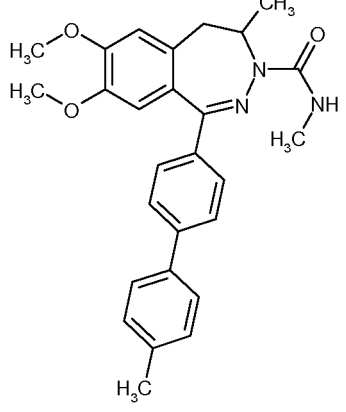
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
53		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[3-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,01 (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,44 (m, 1H), 6,51 (qbr, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,44 (m, 2H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,12 min; m/z = 462 (M+H) ⁺
54		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,13 (dd, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,48 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,76 (s, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,04 min; m/z = 434 (M+H) ⁺
55		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0,98 (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,14 (dd, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,48 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,50 (qbr, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,42-7,58 (m, 4H), 7,54 (d, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,07 min; m/z = 434 (M+H) ⁺

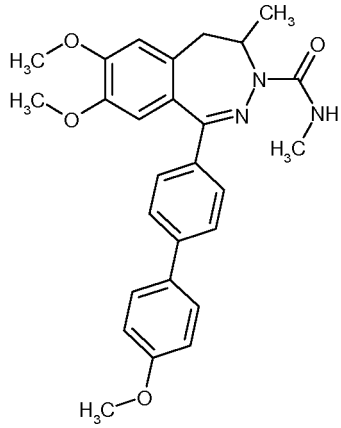
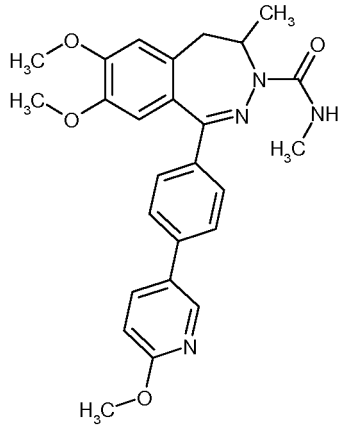
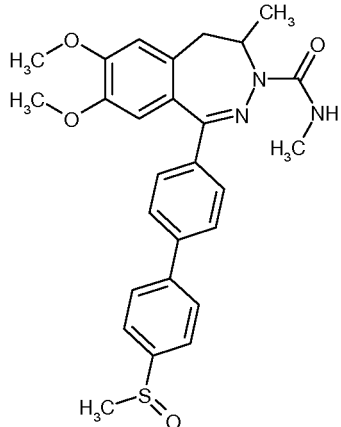
Analog zu Beispiel 2 wurden aus Beispiel 60A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Boronsäurederivaten folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
56		(±)-1-[4-Fluoro-3-(1,3,5-trimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-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 = 0,99 (d, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,83 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,44 (qbr, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,46 (ddd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,15 min; m/z = 480 (M+H) ⁺
57		(±)-1-[4-Fluoro-3-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-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 = 0,99 (d, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,47 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,83 (s, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,14 min; m/z = 452 (M+H) ⁺
58		(±)-1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-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 (300MHz, CDCl ₃): δ = 0,98 (d, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,45 (qbr, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,53 (ddd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,25 min; m/z = 467 (M+H) ⁺

Analog zu Beispiel 2 wurden aus Beispiel 49A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Boronsäurederivaten folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
59		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-(3'-nitrobiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,34	475
60		(±)-1-(Biphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,39	430
61		(±)-1-(2',4'-Dichlorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,57	498

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
62		(±)-1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,39	448
63		(±)-1-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,49	464
64		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,47	444

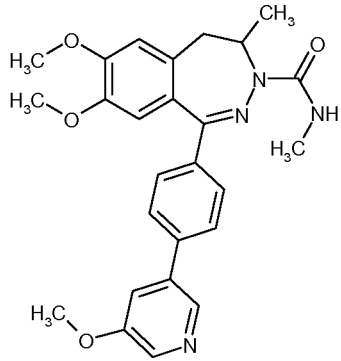
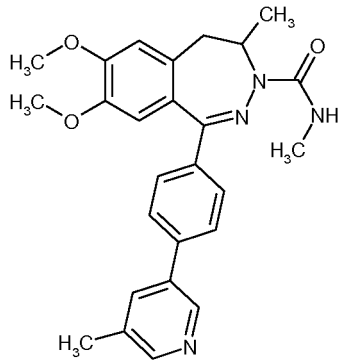
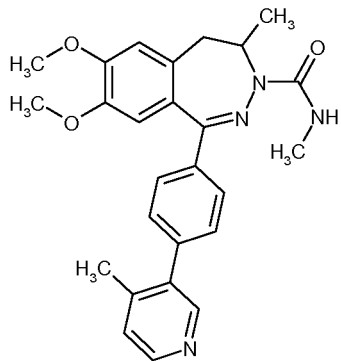
Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
65		(±)-7,8-Dimethoxy-1-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,35	460
66		(±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,27	461
67		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4'-(methylsulfinyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,05	492

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
68		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{2'-[(methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,16	523
69		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[2'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,16	508
70		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4'-[(methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,10	523

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
71		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{3'-[(methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,13	523
72		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-(2'-methylbiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,45	444
73		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[3'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,14	508

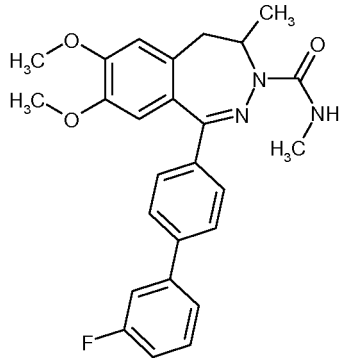
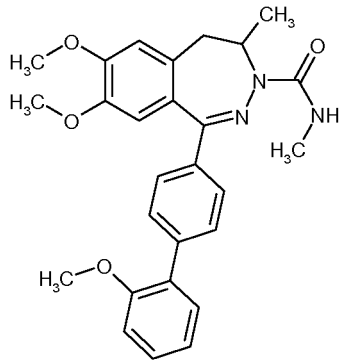
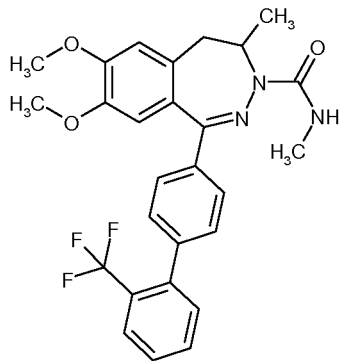
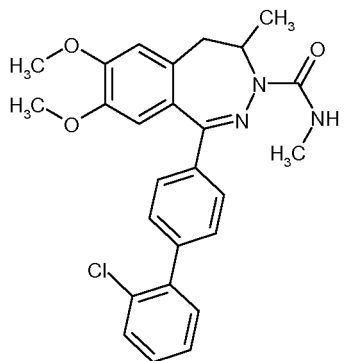
Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
74		(±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(2-methoxypyrimidin-5-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,12	462
75		(±)-1-(3'-Cyan-4'-fluorobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,31	473
76		(±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(2-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,27	461

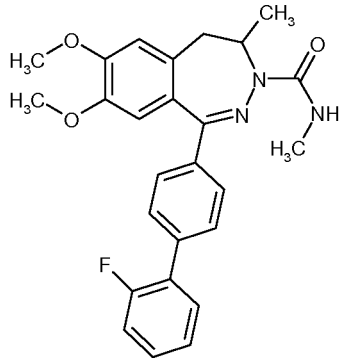
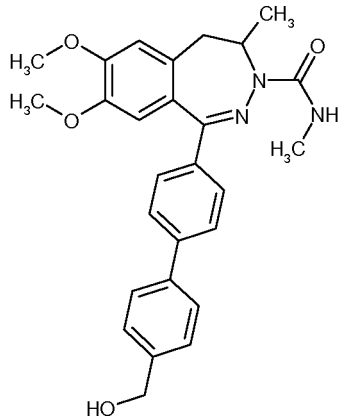
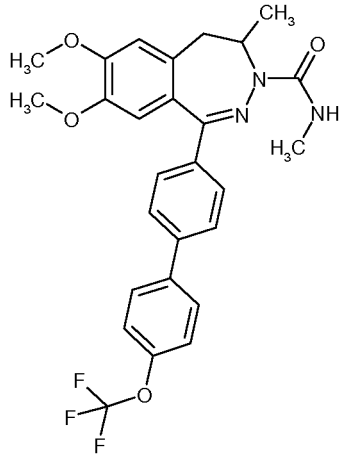
Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
77		(±)-1-(3'-Carbamoylbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,03	473
78		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepine-3-carboxamide	1,19	527
79		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4'-(morpholin-4-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,10	543

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
80		(±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(5-methoxypyridin-3-yl)phenyl]- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> - 2,3-benzodiazepin-3- carboxamid	1,06	461
81		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4- dimethyl-1-[4-(5- methylpyridin-3-yl)phenyl]- 4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3- benzodiazepin-3-carboxamid	0,94	445
82		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4- dimethyl-1-[4-(4- methylpyridin-3-yl)phenyl]- 4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3- benzodiazepin-3-carboxamid	0,85	445

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
83		(±)-1-[4'-(Cyclopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,13	513
84		(±)-1-[4-(3-Fluoropyridin-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,15	449
85		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[3'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,48	498

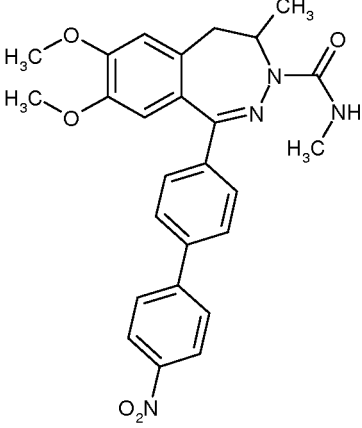
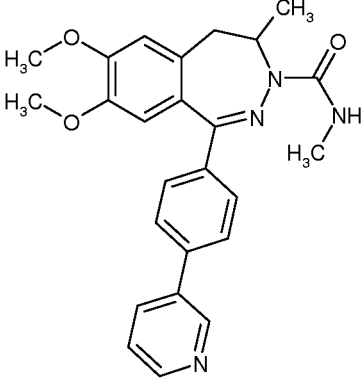
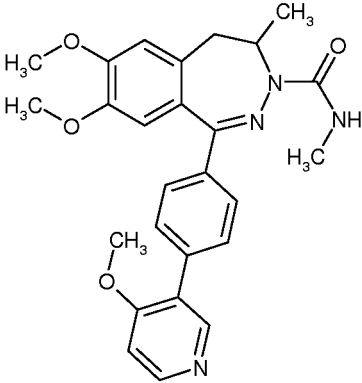
Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
86		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,49	498
87		(±)-7,8-Dimethoxy-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,36	460
88		(±)-1-[4'-(5-Chlorthien-2-yl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,52	470

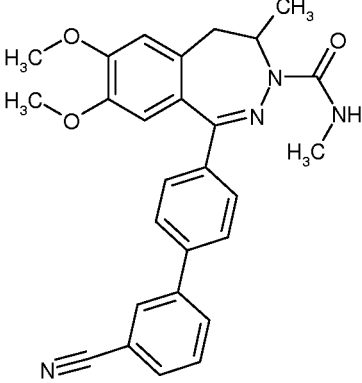
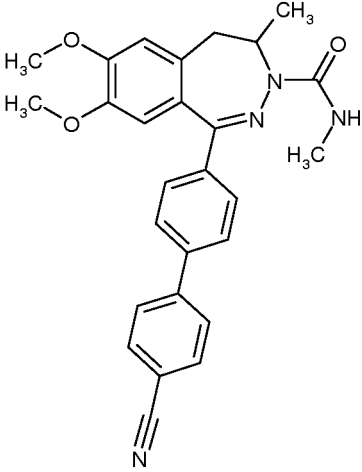
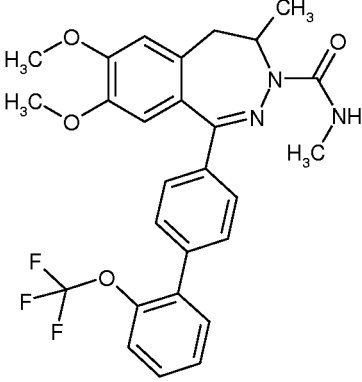
Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
89		(±)-1-(3'-Fluorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,40	448
90		(±)-7,8-Dimethoxy-1-(2'-methoxybiphenyl-4-yl)- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,37	460
91		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[2'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,45	498
92		(±)-1-(2'-Chlorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,44	464

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
93		(±)-1-(2'-Fluorobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,38	448
94		(±)-1-[4'-(Hydroxymethyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,10	460
95		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4'-(trifluoromethoxy)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,51	514

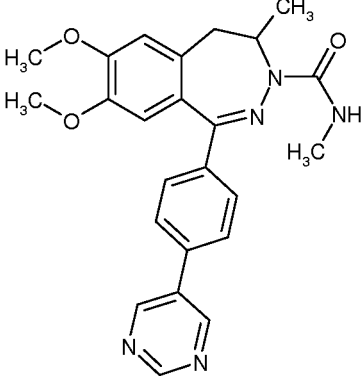
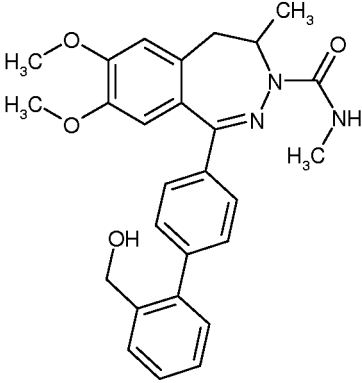
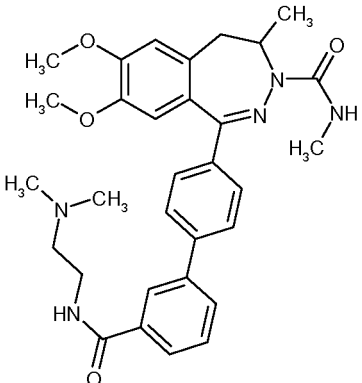
Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
96		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[3'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,20	527
97		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[3'-(piperidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,29	541
98		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[3'-(morpholin-4-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,12	543

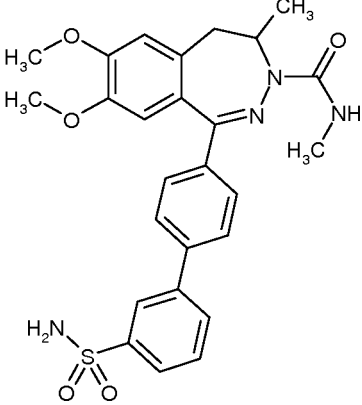
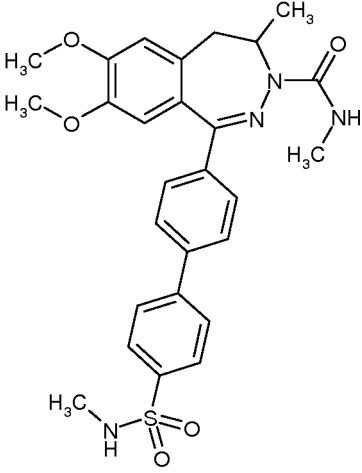
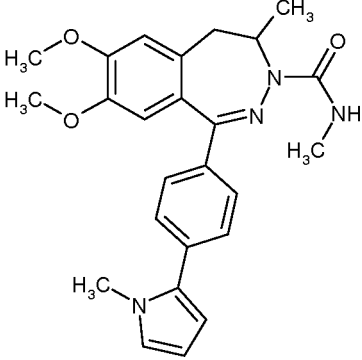
Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
99		(±)-1-[3'-(Cyclopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,15	513
100		(±)-1-(2',4'-Difluorobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,41	466
101		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,09	434

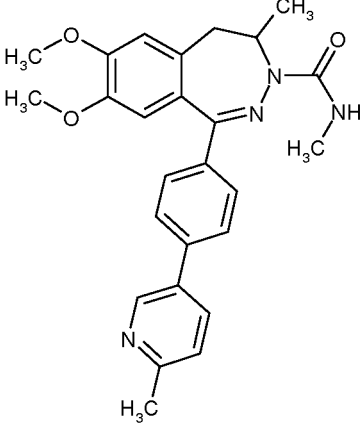
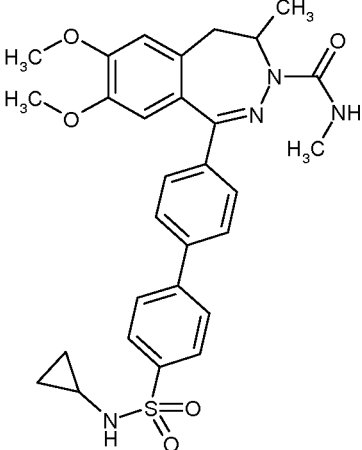
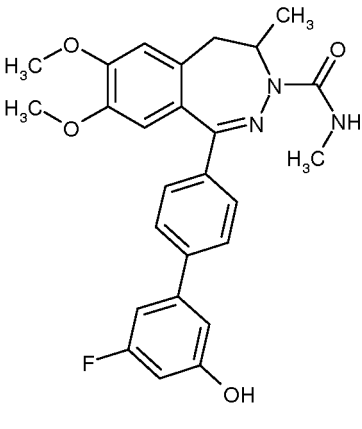
Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
102		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-(4'-nitrobiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,34	475
103		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(pyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	0,93	431
104		(±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypyridin-3-yl)phenyl]- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	0,77	461

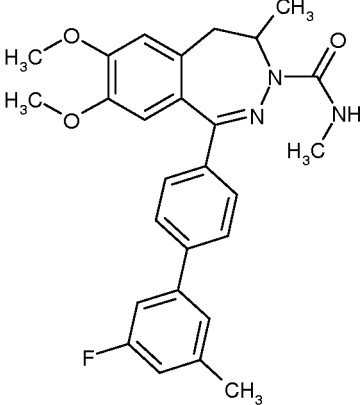
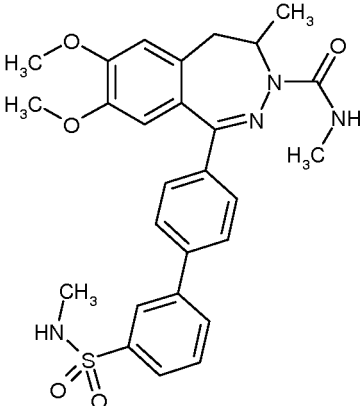
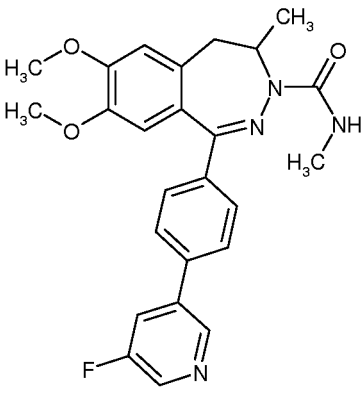
Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
105		(±)-1-(3'-Cyanbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,28	455
106		(±)-1-(4'-Cyanbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,27	455
107		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[2'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,48	514

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
108		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,12	508
109		(±)-1-(2'-Cyanbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,27	455
110		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4'-(morpholin-4-yl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,29	515

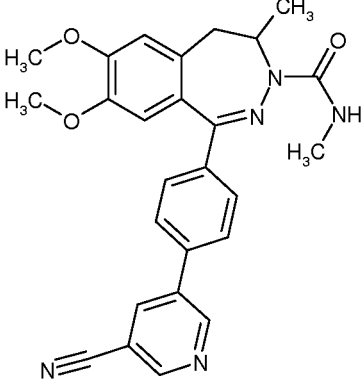
Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
111		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(pyrimidin-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,01	432
112		(±)-1-[2'-(Hydroxymethyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,17	460
113		(±)-1-(3'-{[2-(Dimethylamino)ethyl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	0,84	544

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
114		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-(3'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,06	509
115		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4'-(methylsulfamoyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,13	523
116		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,28	433

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
117		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(6-methylpyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	0,87	445
118		(±)-1-[4'-(Cyclopropylsulfamoyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,20	549
119		(±)-1-(3'-Fluor-5'-hydroxybiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,20	464

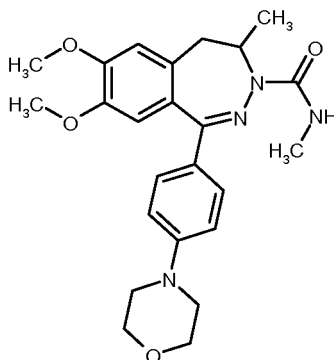
Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
120		(±)-1-(3'-Fluor-5'-methylobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,48	462
121		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[3'-(methylsulfamoyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,15	523
122		(±)-1-[4-(5-Fluorpyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,18	449

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
123		(±)-1-[4-(4-Fluorpyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,11	449
124		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(2-methylpyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	0,82	445
125		(±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(2-methoxypyridin-4-yl)phenyl]- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,26	461

Nr	Struktur	Name	LCMS-Daten (Methode 4)	
			R _t [min]	[M+H] ⁺
126		(±)-1-[4-(5-Cyanpyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	1,14	456

5 Alternatives Verfahren zur Herstellung von Beispiel 7

(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 10 100 mg (231 µmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 49A) wurden unter Argon in 5 ml entgastem Toluol vorgelegt. Es wurden 22 µl (22 mg, 254 µmol) Morpholin, 31 mg (324 µmol) Natrium-*tert*-butanolat und 9 mg (12 µmol) 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
- 15 erneut entgast, mit Argon gesättigt und dann 6 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen

- wurde die Mischung zwischen 15 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 15 ml Ethylacetat verteilt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der
- 5 Rückstand (156 mg gelbes Öl) flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 87 mg (86% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelben Feststoff.

LCMS (Methode 2): R_t = 1,08 min; m/z = 439 (M+H)⁺

- ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (d, 3H), 2,73 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,95 (dd, 1H), 3,25 – 3,28 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,88 – 3,91 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,25 – 5,35 (m, 1H), 6,14 (q, 1H),
- 10 6,63 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,51 (d, 2H).

Enantiomerentrennung

78 mg (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 7) wurden mittels chiraler präparativer HPLC mit der Methode V in die Enantiomere getrennt:

- 15 **Beispiel 7.1:** (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

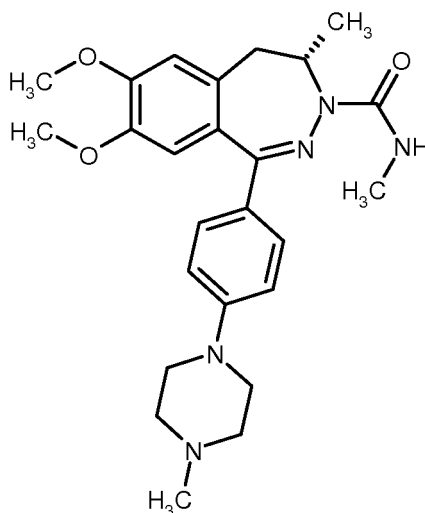
20 mg gelblicher Feststoff, HPLC (Methode G): R_t = 6,08 min, Reinheit 100%

Beispiel 7.2: (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- 20 20 mg gelblicher Feststoff, HPLC (Methode G): R_t = 7,42 min, Reinheit 99,3%

Beispiel 127.1

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



5

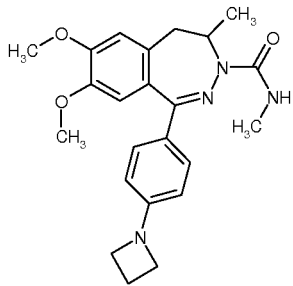
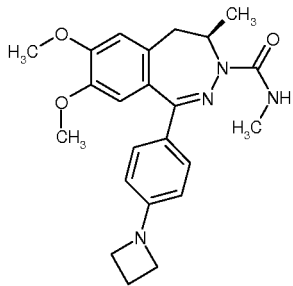
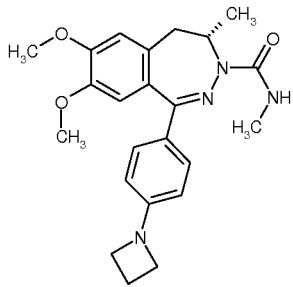
1,30 g (3,01 mmol) (4*S*)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **49.2A**) wurden unter Argon in 65 ml entgastem Toluol vorgelegt. Es wurden 0,37 ml (331 mg, 3,31 mmol) 1-Methylpiperazin, 405 mg (4,21 mmol) Natrium-*tert*-butanolat und 118 mg (0,15 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 12 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 (1,5 g oranger Schaum) flashchromatographisch gereinigt (SiO₂, Dichlormethan/Methanol 0-3-10%). Man erhielt 850 mg (63% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelben Feststoff.

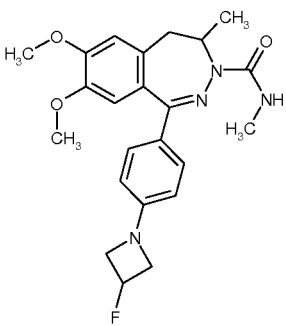
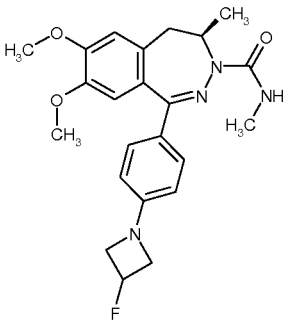
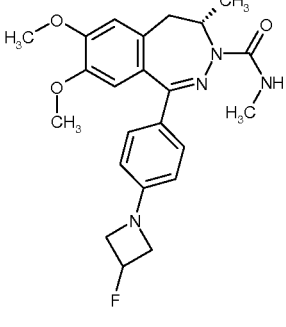
LCMS (Methode 2): *R*_t = 0,69 min; *m/z* = 452 (*M*+*H*)⁺

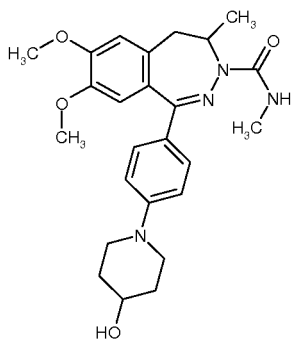
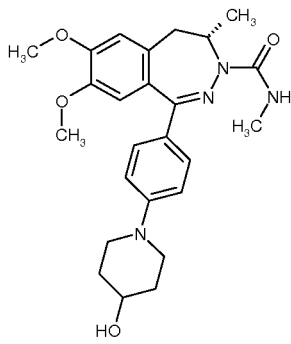
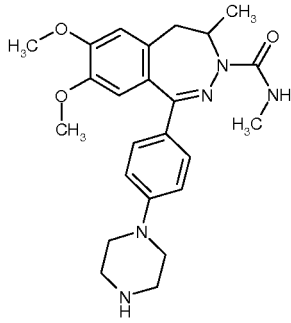
¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,02 (d, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,38 – 2,44 (m, 4H), 2,46 – 2,51 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,80 (dd, 1H), 3,18 – 3,24 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,82 – 4,90 (m, 1H), 6,25 (q, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,55 (d, 2H).

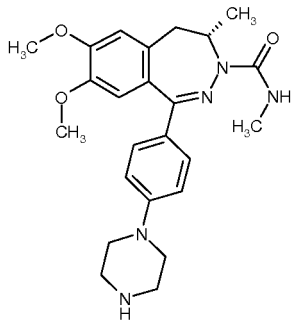
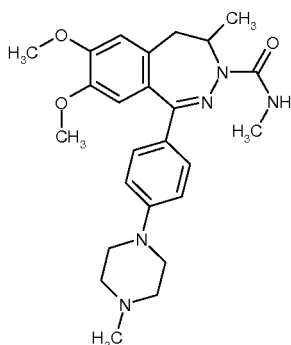
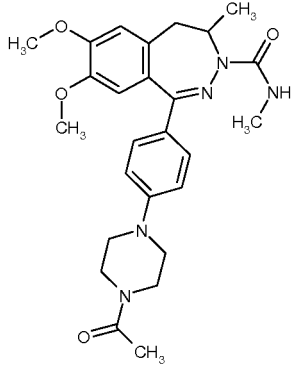
Spezifische optische Drehung: [α]_D²⁰ = 374,4° +/- 0,17° (c = 1,00; Methanol)

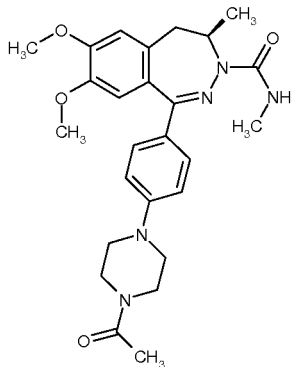
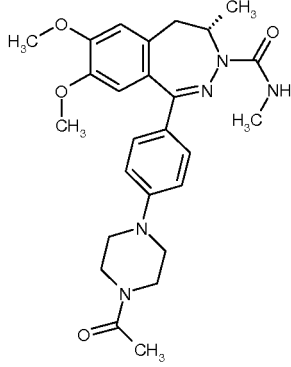
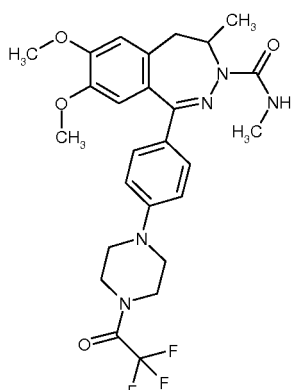
Analog Beispiel **127.1** wurden aus Beispiel **49A** bzw. Beispiel **49.2A** und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen, gegebenenfalls mit nachfolgender Enantiomerentrennung per chiraler präparativer HPLC, folgende Beispielverbindungen hergestellt:

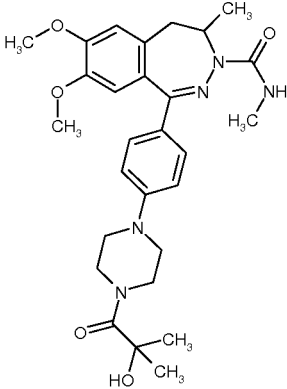
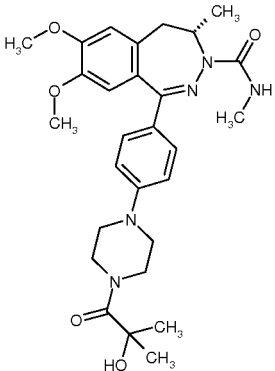
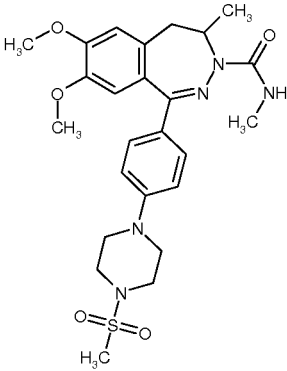
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
128		(±)-1-[4-(Azetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,17 (d, 3H), 2,39 - 2,46 (m, 2H), 2,70 (dd, 1H), 2,85 (d, 3H), 2,89 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,95 - 3,99 (m, 4H), 5,19 - 5,27 (m, 1H), 5,96 (q, 1H), 6,42 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,49 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R_t = 1,18 min; m/z = 409 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
128.1		(4 <i>R</i>)-1-[4-(Azetidin-1-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 J): R_t = 2,93 min $[\alpha]_D^{20}$ = -415° (c = 1,00; Methanol)
128.2		(4 <i>S</i>)-1-[4-(Azetidin-1-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 J): R_t = 3,68 min $[\alpha]_D^{20}$ = 442° (c = 1,00; Methanol)

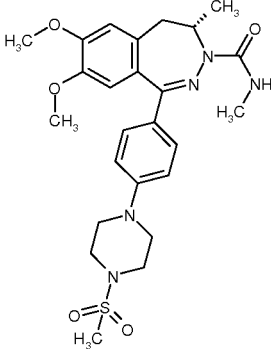
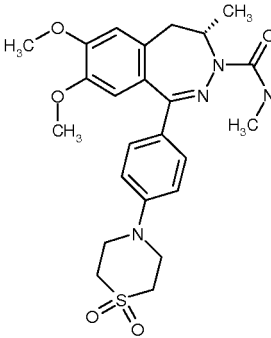
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
129		(±)-1-[4-(3-dimethoxy-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,12 (d, 3H), 2,72 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,93 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,98 – 4,10 (m, 2H), 4,20 – 4,31 (m, 2H), 5,21 – 5,31 (m, 1H), 5,32 – 5,39 und 5,52 – 5,58 (m, 1H), 6,05 (q, 1H), 6,47 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,48 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,15 min; m/z = 427 (M+H) ⁺
129.1		(4R)-1-[4-(3-dimethoxy-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode VII Analyt. HPLC (Methode J): R _t = 2,93 min [α] _D ²⁰ = -340° (c = 1,00; Methanol)
129.2		(4S)-1-[4-(3-dimethoxy-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode VII Analyt. HPLC (Methode J): R _t = 3,68 min [α] _D ²⁰ = 401° (c = 1,00; Methanol)

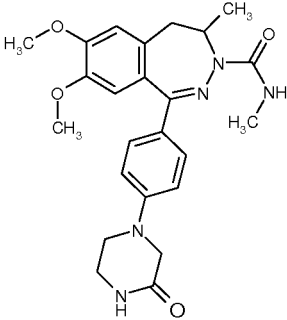
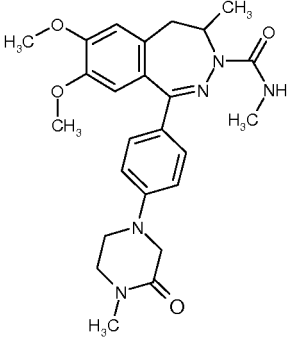
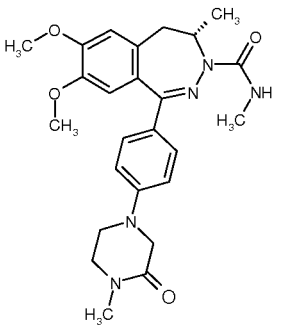
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
130		(±)-1-[4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1,02 (d, 3H), 1,35 – 1,47 (m, 2H), 1,72 – 1,83 (m, 2H), 2,36 – 2,50 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,79 (dd, 1H), 2,88 – 3,00 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,57 – 3,67 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,65 (d, 1H), 4,78 – 4,90 (m, 1H), 6,22 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,54 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,93 min; m/z = 453 (M+H) ⁺
130.1		(4 <i>S</i>)-1-[4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	[α] _D ²⁰ = 336° (c = 1,00; Methanol) LCMS (Methode 2): R _t = 0,93 min; m/z = 453 (M+H) ⁺
131		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(piperazin-1-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), 2,38 – 2,49 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,80 (dd, 1H), 2,84 – 2,87 (m, 4H), 3,16 – 3,19 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,80 – 4,91 (m, 1H), 6,26 (q, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,56 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,69 min; m/z = 438 (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
131.1		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +323,7^{\circ}$ ($c = 1,00$; Methanol) LCMS (Methode 1): $R_t = 0,70$ min; $m/z = 438$ (M+H) ⁺
127		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,10$ (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,58 – 2,66 (m, 4H), 2,72 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,94 (dd, 1H), 3,29 – 3,37 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,24 – 5,34 (m, 1H), 6,10 (q, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,49 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0,73$ min; $m/z = 452$ (M+H) ⁺
132		(±)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-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, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,39 – 2,50 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 3,16 – 3,31 (m, 4H), 3,51 – 3,59 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,80 – 4,92 (m, 1H), 6,28 (q, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,58 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 480$ (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
132.1		(4 <i>R</i>)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-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 XI Analyt. HPLC (Methode L): $R_t = 7,27$ min
132.2		(4 <i>S</i>)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-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 XI Analyt. HPLC (Methode L): $R_t = 8,98$ min
133		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): $\delta =$ 1,01 (d, 3H), 2,40 – 2,49 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2, 81 (dd, 1H), 3,31 – 3,40 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,65 – 3,75 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,82 – 4,94 (m, 1H), 6,29 (q, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,59 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,22$ min; $m/z = 534$ (M+H) $^+$

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
134		(±)-1-{4-[4-(2-Hydroxy-2-methylpropanoyl)piperazin-1-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 = 1,08 (d, 3H), 1,54 (s, 6H), 2,74 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,97 (dd, 1H), 3,27 – 3,34 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,65 – 3,92 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,07 (s, 1H), 6,25 – 6,37 (m, 1H), 6,17 (q, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,50 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1,02 min; m/z = 524 (M+H) ⁺
134.1		(4 <i>S</i>)-1-{4-[4-(2-Hydroxy-2-methylpropanoyl)piperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$[\alpha]_D^{20} = +291.8^\circ$ (c = 1,00; Methanol) LCMS (Methode 1): R _t = 1,01 min; m/z = 524 (M+H) ⁺
135		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-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), 2,38 – 2,49 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,17 – 3,26 (m, 4H), 3,30 – 3,38 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,82 – 4,94 (m, 1H), 6,29 (q, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,58 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,04 min; m/z = 516 (M+H) ⁺

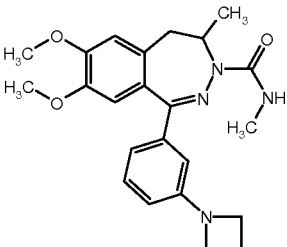
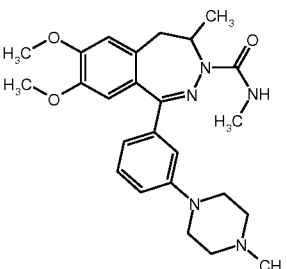
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
135.1		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$[\alpha]_D^{20} = +314.3^\circ$ ($c = 1,00$; Methanol) LCMS (Methode 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 516$ (M+H) ⁺
136		(4 <i>S</i>)-1-[4-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-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, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 2,40 – 2,50 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 3,06 – 3,15 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 – 3,98 (m, 4H), 4,82 – 4,94 (m, 1H), 6,29 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,59 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 487$ (M+H) ⁺ $[\alpha]_D^{20} = +309,1^\circ$ ($c = 1,00$; Methanol)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
137		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(3-oxopiperazin-1-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), 2,38 – 2,51 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 3,26 – 3,33 (m, 2H), 3,44 – 3,50 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,76 – 3,79 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,80 – 4,93 (m, 1H), 6,27 (q, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 8,08 (s, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,88 min; m/z = 452 (M+H) ⁺
138		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (d, 3H), 2,73 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,49 – 3,54 (m, 2H), 3,55 – 3,61 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 5,26 – 5,35 (m, 1H), 6,15 (q, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,96 min; m/z = 466 (M+H) ⁺
138.1		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	[α] _D ²⁰ = +327.3° (c = 1,00; Methanol) LCMS (Methode 1): R _t = 0,95 min; m/z = 466 (M+H) ⁺

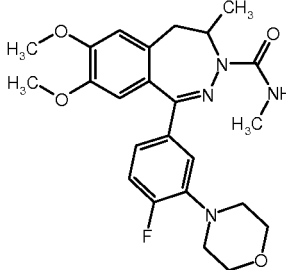
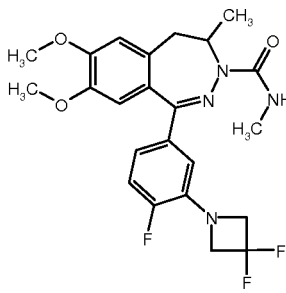
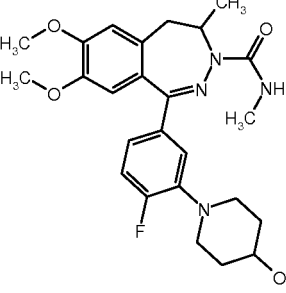
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
139		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,13 (d, 3H), 1,56 – 1,76 (m, 6H), 2,71 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,24 – 3,32 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,20 – 5,30 (m, 1H), 6,03 (q, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,49 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,24 min; m/z = 437 (M+H) ⁺

Analog zur Herstellung von Beispiel 7 (alternative Methode) wurden aus Beispiel 51A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
140		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[3-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,16 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,86 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,45 (m, 1H), 6,47 (qbr, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (dbr, 1H), 7,00 (sbr, 1H), 7,03 (dbr, 1H), 7,31 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,11 min; m/z = 439 (M+H) ⁺
141		(±)-1-[3-(3,3-Difluorazetidin-1-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 = 0,99 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,23 (m, 4H), 5,46 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,55 (dbr, 1H), 6,59 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (dbr, 1H), 7,28 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,22 min; m/z = 445 (M+H) ⁺

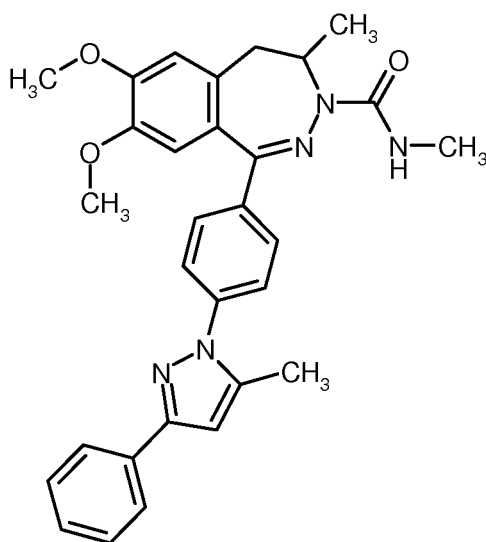
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
142		(±)-1-[3-(Azetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,57 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,22 min; m/z = 409 (M+H) ⁺
143		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,83 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,47 (qbr, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,01 (sbr, 1H), 7,28 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 0,76 min; m/z = 452 (M+H) ⁺

Analog zur Herstellung von Beispiel 7 (alternative Methode) wurden aus Beispiel 60A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
144		(±)-1-[4-Fluor-3-(morpholin-4-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 = 0,99 (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,09 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 5,45 (m, 1H), 6,43 (qbr, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,02-7,18 (m, 3H). LCMS (Methode 3): R _t = 0,96 min; m/z = 457 (M+H) ⁺
145		(±)-1-[3-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)-4-difluorphenyl]-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 = 0,99 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,32 (m, 4H), 5,45 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 7,02 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,31 min; m/z = 463 (M+H) ⁺
146		(±)-1-[4-Fluor-3-(4-hydroxypiperidin-1-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), 1,76 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,88 (d, 3H), 3,07 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,42 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,00-7,14 (m, 3H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,03 min; m/z = 471 (M+H) ⁺

Beispiel 147

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



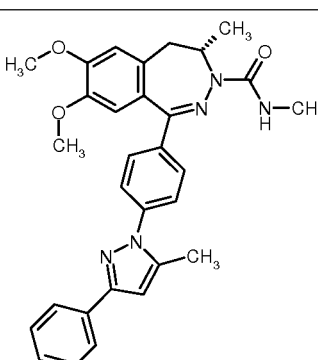
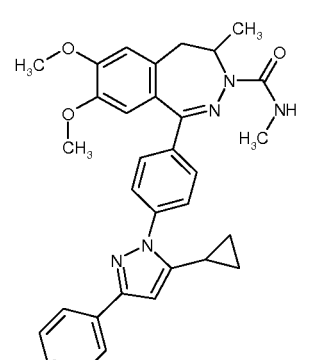
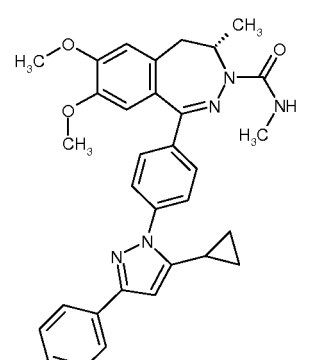
5

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 49A), 44 mg (0,28 mmol) 5-Methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol, 67 mg (0,49 mmol) Kaliumcarbonat, 4,4 mg (0,023 mmol) Kupfer(I)iodid unter Argon in 2 ml entgastem Toluol vorgelegt. Anschließend wurden unter Argon 13,2 mg (0,093 mmol) (±)-(*trans*)-*N,N'*-Dimethylcyclohexan-1,2-diamin zugegeben, erneut entgast und die Mischung für 16 Stunden bei 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 17 mg (14% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

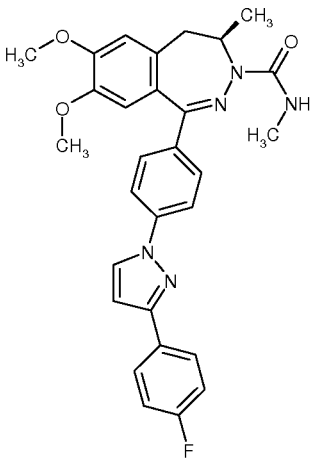
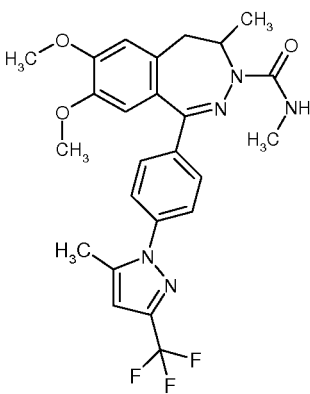
LCMS (Methode 2): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 510$ (M+H)⁺

15 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,14 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,43-5,52 (m, 1H), 6,48-6,56 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,89 (d, 2H).

Analog zu Beispiel **147** wurden ausgehend vom Bromderivat **49A** durch Umsetzung mit den entsprechenden, kommerziell erhältlichen Pyrazolen folgende Beispielverbindung hergestellt. Durch die Verwendung des enantiomerenreinen Bromides **49.2A** konnten direkt die entsprechenden enantiomerenreinen Produkte erhalten werden.

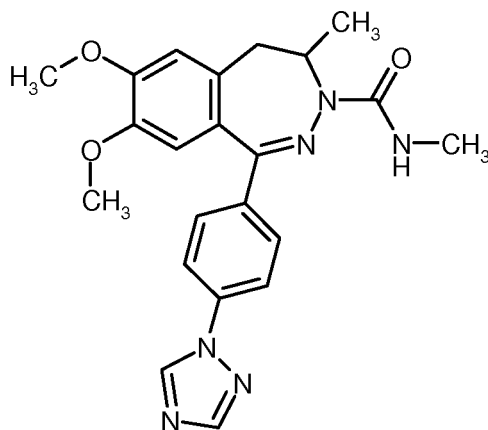
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
147.1		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-3-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 510$ ($M+H$) ⁺ . $[\alpha]_D^{20} = 68,8^\circ$ ($c = 1,00$; Methanol)
148		(±)-1-[4-(5-Cyclopropyl-3-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-1-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 (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,89$ (d, 2H), 1,01 (d, 3H), 1,07 (d, 2H), 1,84-1,98 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,14 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,40-5,53 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,52 (s, br, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,88 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,52$ min; $m/z = 536$ ($M+H$) ⁺ .
148.1		(4 <i>S</i>)-1-[4-(5-Cyclopropyl-3-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 1,52$ min; $m/z = 536$ ($M+H$) ⁺ . $[\alpha]_D^{20} = 103,9^\circ$ ($c = 1,00$; Methanol)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
149		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,98 (d, 3H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,90 (s, br., 3H), 3,12 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,41-5,53 (m, 1H), 6,42-6,52 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 5H), 7,49 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,52 min; m/z = 564 (M+H) ⁺ .
150		(±)-1-{4-[3-(4-Fluorphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,02 (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,13 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,72-6,81 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,87-7,95 (m, 2H), 7,99-8,04 (m, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,46 min; m/z = 514 (M+H) ⁺ .
150.1		(4 <i>S</i>)-1-{4-[3-(4-Fluorphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode V Analyt. HPLC (Methode F): R _t = 12,1 min LCMS (Methode 2): R _t = 1,46 min; m/z = 514 (M+H) ⁺ . [α] _D ²⁰ = 142,0° (c = 1,00; Methanol)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
150.2		(4 <i>R</i>)-1-({4-[3-(4-Fluorophenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-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 V Analyt. HPLC (Methode F): $R_t = 7,6$ min LCMS (Methode 2): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 514$ (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = -137.3^\circ$ (c = 1,00; Methanol)
151		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-({4-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,84 - 2,95 (m, 4H), 3,15 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,46 - 5,53 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,51 - 6,55 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,60 - 7,65 (m, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,38$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

Beispiel 152

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



5

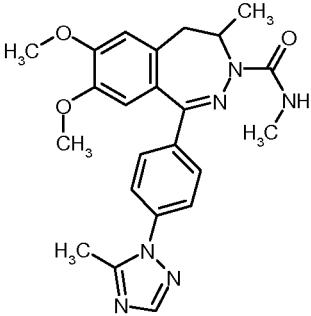
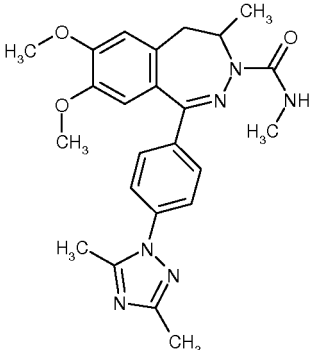
- 100 mg (0,231 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 49A), 19 mg (0,28 mmol) 1*H*-1,2,4-Triazol, 98 mg (0,46 mmol) Kaliumphosphat, 2,2 mg (0,012 mmol) Kupfer(Iodid und 3,3 mg (0,023 mmol) (±)-(*trans*)-*N,N*-Dimethylcyclohexan-1,2-diamin werden unter Argon in 2 ml DMF vorgelegt, die
- 10 Lösung entgast und die Mischung für 16 Stunden bei 110°C erhitzt. Da der Umsatz gering war, wurden weitere 2 mg Kupfer(Iodid zugesetzt, erneut entgast und für weitere 10h bei 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit ges. wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 15 mg (2% d.
- 15 Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 421$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,70 (d, 3H), 2,73 (dd, 1H), 2,97 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,09-5,17 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,67 (q, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,89 - 7,94 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

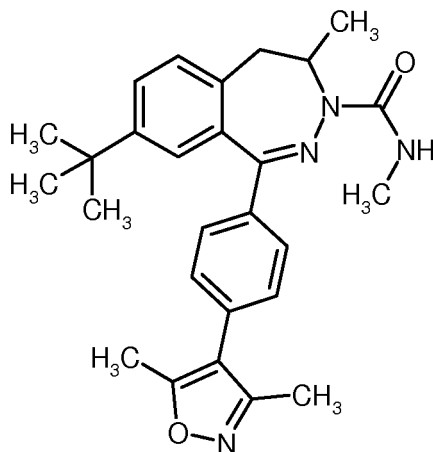
20

Analog zu Beispiel **152** wurden ausgehend vom Bromderivat **49A** durch Umsetzung mit den entsprechenden, kommerziell erhältlichen Triazolen folgende Beispielverbindung hergestellt.

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
153		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,98 (d, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,87-2,95 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,14 (dd, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,43 - 5,53 (m, 1H), 6,51 (q, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 8,51 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,04 min; m/z = 435 (M+H) ⁺ .
154		(±)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-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 = 0,97 (d, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,64 (s, br, 3H), 2,88 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,15 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,43 - 5,55 (m, 1H), 6,53 (q, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,61-7,70 (m, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1,01 min; m/z = 449 (M+H) ⁺ .

Beispiel 155

(±)-8-*tert*-Butyl-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

150 mg (0,391 mmol) (±)-8-*tert*-Butyl-1-(4-chlorophenyl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **83A**) wurden in 7,3 ml eines 1:0,1 Gemisches aus THF und Wasser gelöst und mit Argon entgast. Danach wurden 113,5 mg (1,95 mmol) Kaliumfluorid, 57,3 mg (0,41 mmol) (3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)boronsäure und 15,4 mg (0,02 mmol) Chloro(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 nochmals sorgfältig mit Argon entgast. Es wurde für 5h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 43 mg (25% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

15

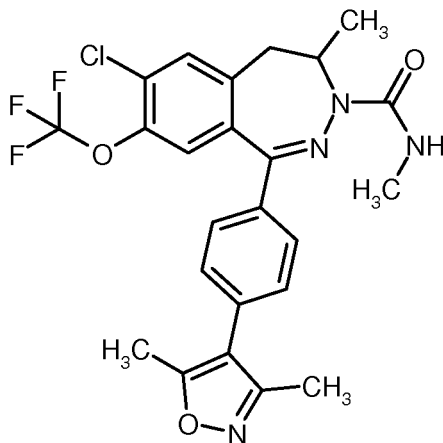
LCMS (Methode 2): $R_t = 1,50$ min; $m/z = 445$ (M+H)+

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,99$ (d, 3H), 1,22 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,10 (dd, 1H), 5,36-5,49 (m, 1H), 6,45 (q, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,59 (d, 2H).

20

Beispiel 156

(±)-7-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

Die Herstellung erfolgte analog dem Verfahren zur Herstellung von Beispiel **155** unter Verwendung von Beispiel **15** als Ausgangsmaterial. Man erhielt ein Gemisch der gewünschten Verbindung mit dem regioisomeren (±)-1-(4-Chlorphenyl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid. Die Regioisomere wurden mittels präparativer HPLC getrennt (Methode: System: Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100, Prep FC; Säule: XBrigde C18 5µm 100x30 mm; Eluent: A = H₂O + 0,1% HCOOH (99%), B = Acetonitril; Gradient: 0–8 min 60-80% B Fluss: 50 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: DAD scan range 210–400 nm). Aus 100 mg Beispiel **15** erhielt man neben 14,7 mg des Regioisomeren (LCMS (Methode 2): *R*_t = 1,54 min; *m/z* = 507 (M+H)⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0,97 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 5,53 – 5,59 (m, 1H), 6,52 (q, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 4H).) 5 mg der gewünschten Verbindung.

15

LCMS (Methode 2): *R*_t = 1,51 min; *m/z* = 507 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0,90 (d, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,85 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H), 5,44 – 5,52 (m, 1H), 6,48 (q, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,45 (d, 2H)

20

Enantiomerentrennung:

35 mg (±)-7-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid wurden (Beispiel **165**) wurden mittels chiraler

präparativer HPLC mit der Methode XVIII in die Enantiomere getrennt:

Beispiel 156.1: (4*S*)-7-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

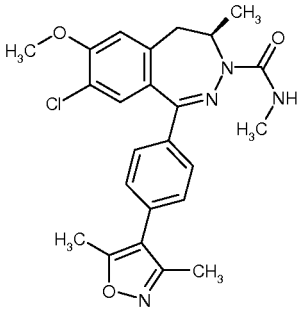
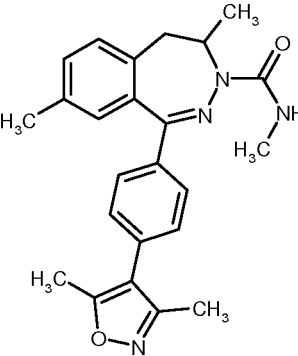
15 mg gelblicher Feststoff, HPLC (Methode W): $R_t = 1,91$ min, Reinheit 98%

5 **Beispiel 156.2:** (4*R*)-7-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

10 mg gelblicher Feststoff, HPLC (Methode W): $R_t = 2,86$ min, Reinheit 96%

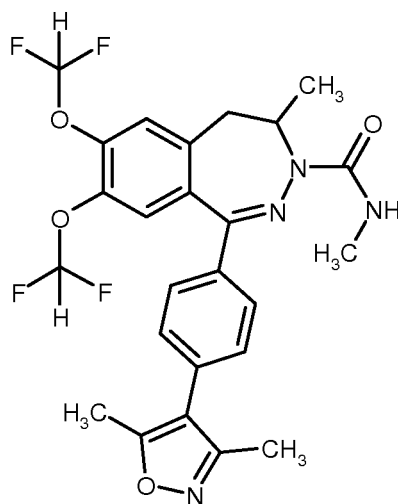
Unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Beispiel 155 wurden folgende
10 Verbindungen aus den entsprechenden Chlorphenyl-Vorläuferverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
157		(±)-8-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7-methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,00$ (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,84-2,97 (m, 4H), 3,14 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 5,43-5,55 (m, 1H), 6,43-6,55 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,53 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 453$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
157.1		(4 <i>S</i>)-8-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7-methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 453$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ HPLC (Methode N): $R_t = 2,82$ min $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 131,8^\circ$ ($c = 1,00$; Chloroform)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
157.2		(4 <i>R</i>)-8-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7-methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 453$ (M+H) ⁺ HPLC (Methode N): $R_t = 4,27$ min
158		(±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]- <i>N</i> ,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,10 (dd, 1H), 5,39 - 5,44 (m, 1H), 6,45 (q, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,57 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 403$ (M+H) ⁺ .

Beispiel 160

(±)-7,8-Bis(difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-
 5 3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



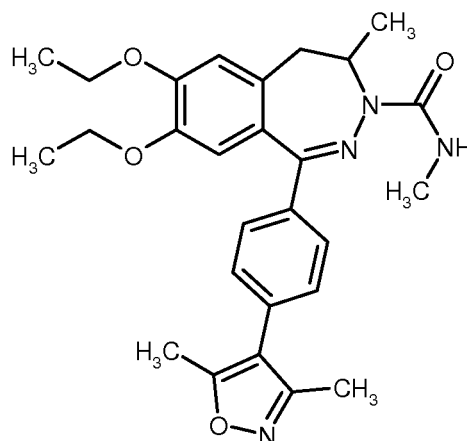
286 mg (7,17 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-bis(difluormethoxy)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-
 2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 92A) wurden analog Beispiel 155 umgesetzt und das
 Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 22 mg (19% d. Th.) des gewünschten
 10 Produkts.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 521$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,96$ (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,74 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 5,02 – 5,12 (m, 1H), 6,67 (q, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,08 (t, $J = 74$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 74$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,74 (d, 2H).

Beispiel 161

(±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7,8-diethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel **160** unter Verwendung von Beispiel **93A** als Ausgangsmaterial.

LCMS (Methode 1): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 477$ ($M+H$)⁺

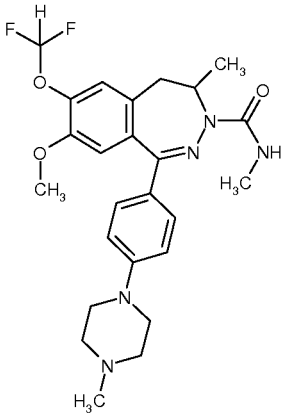
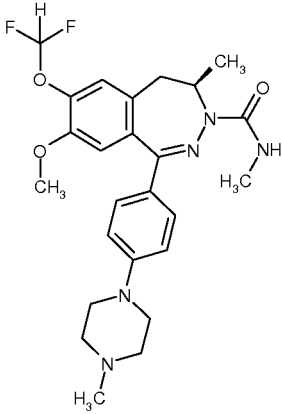
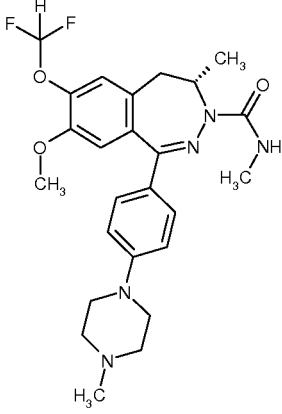
¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,95$ (d, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,59 - 2,69 (m, 1H), 2,64 (d, 3H), 2,90 (dd, 1H), 3,79 (q, 2H), 4,08 (q, 2H), 4,97 – 5,09 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,59 (q, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,72 (d, 2H).

10

Aus Beispiel 97A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Boronsäuren wurden unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Beispiel 155 folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
162		(±)-7-(Difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0,96 (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,58 -2,65 (m, 1H), 2,65 (d, 3H), 2,93 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,94 - 5,05 (m, 1H), 6,60 (q, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,14 (t, $J=75$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,76 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R_t = 1,32 min; m/z = 485 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
162.1		(4S)-7-(Difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XII Analyt. HPLC (Methode Q): R_t = 8,39 min
162.2		(4R)-7-(Difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XII Analyt. HPLC (Methode Q): R_t = 10,53 min

Analog Beispiel **127.1** wurden aus Beispiel **97A** und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
163		(±)-7-(Difluormethoxy)-8-methoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1,02 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,37 -2,44 (m, 5H), 2,60 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 3,19 – 3,25 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 4,77 - 4,86 (m, 1H), 6,30 (q, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,58 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0,80 min; m/z = 488 (M+H) ⁺
163.1		(4 <i>R</i>)-7-(Difluormethoxy)-8-methoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XII Analyt. HPLC (Methode Q): R _t = 5,01 min
163.2		(4 <i>S</i>)-7-(Difluormethoxy)-8-methoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XII Analyt. HPLC (Methode Q): R _t = 7,00 min

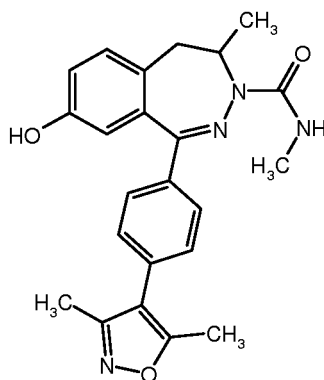
Analog zu Beispiel 32 wurden folgende Beispielverbindungen mit den entsprechenden, kommerziell erhältlichen Heterocyclchloralkanen bzw. Heteroarylchloralkanen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
164		(±)-1-(4-Chlorphenyl)- <i>N</i> ,4-dimethyl-8-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0,92 (d, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,46 (m, 10H), 2,84 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,87 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,45 (qbr, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,42 (d, 2H). LC/MS (Methode 3): R _t = 0,89 min; m/z = 484; 486 (M+H, Cl-Isotopenmuster) ⁺
164.1		(4 <i>R</i>)-1-(4-Chlorphenyl)- <i>N</i> ,4-dimethyl-8-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Vergleichsbeispiel)	Präp. HPLC: Methode XVII Analyt. HPLC (Methode K): R _t = 1,88 min [α] _D ²⁰ = -124,2° (c = 1,00; MeOH)
164.2		(4 <i>S</i>)-1-(4-Chlorphenyl)- <i>N</i> ,4-dimethyl-8-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XVII Analyt. HPLC (Methode K): R _t = 2,41 min [α] _D ²⁰ = +114,2° (c = 1,00; MeOH)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
165		(±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-8-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 0,92 (d, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,45 (qbr, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,42 (d, 2H). LC/MS (Methode 3): R_t = 0,89 min; m/z = 471; 473 (M+H, Cl-Isotopenmuster) $^+$
166		(±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-8-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 0,92 (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,69 (m, 8H), 2,78 (tbr, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,95 (tbr, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,45 (qbr, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,41 (d, 2H). LC/MS (Methode 3): R_t = 0,94 min; m/z = 470; 472 (M+H, Cl-Isotopenmuster) $^+$
167		(±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-8-[(6-methylpyridin-2-yl)methoxy]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 0,92 (d, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,07 (dd, 1H), 4,99 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 5,43 (m, 1H), 6,47 (qbr, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H). LC/MS (Methode 3): R_t = 1,31 min; m/z = 449; 451 (M+H, Cl-Isotopenmuster) $^+$

Beispiel 168

(±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-hydroxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

Ausgehend vom Racemat der in Beispiel **20** beschriebenen Verbindung wurde die Titelverbindung analog zu Beispiel **55A** hergestellt.

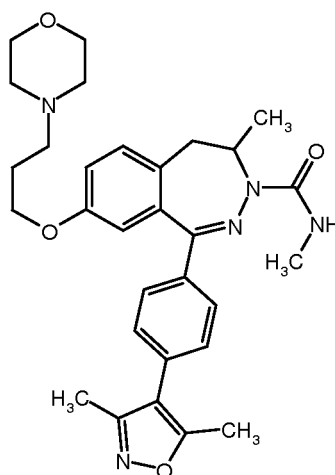
LCMS (Methode 3): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 405$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,95$ (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,57 (dd, 1H), 2,65 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,58 (qbr, 1H), 6,81 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 9,63 (sbr, 1H).

10

Beispiel 169

(±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 32.

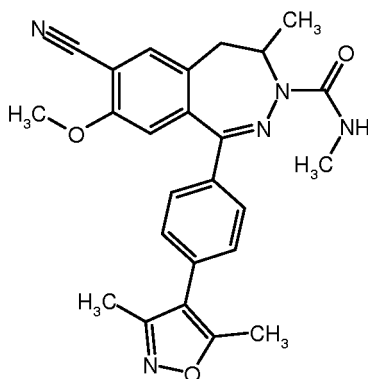
LCMS (Methode 3): $R_t = 0,88$ min; $m/z = 532$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,51 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,93 (m, 2H), 5,40 (m, 1H), 6,44 (qbr, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

10

Beispiel 170

(±)-7-Cyan-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



15

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 155.

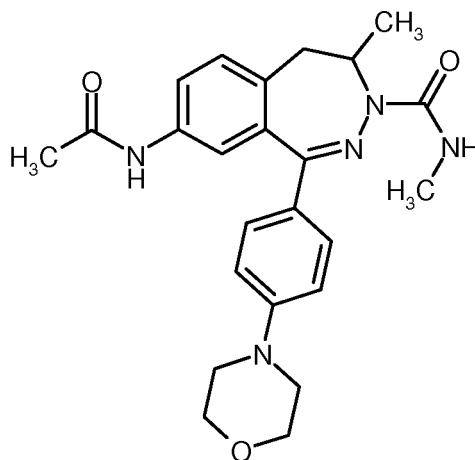
LCMS (Methode 3): $R_t = 1,19$ min; $m/z = 444$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0,94$ (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 5,50 (m, 1H), 6,54 (qbr, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (d, 2H).

5

Beispiel 171

(±)-8-Acetamido-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 10 200 mg (520 μ mol) (±)-8-Acetamido-1-(4-chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 89A) wurden unter Argon in 8 ml entgastem Toluol vorgelegt. Es wurden 47 μ l (47 mg, 540 μ mol) Morpholin, 70 mg (728 μ mol) Natrium-*tert*-butanolat und 20 mg (26 μ mol) 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
- 15 wurde erneut entgast, mit Argon gesättigt und dann 5 Stunden bei 110°C gerührt. Es wurden weitere 25 mg Morpholin, 35 mg Natrium-*tert*-butanolat und 10 mg Katalysator nachgegeben und weitere 7 h bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung zwischen ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat verteilt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges.
- 20 Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 9,8 mg (4,2% d. Th.) des gewünschten Produkts.

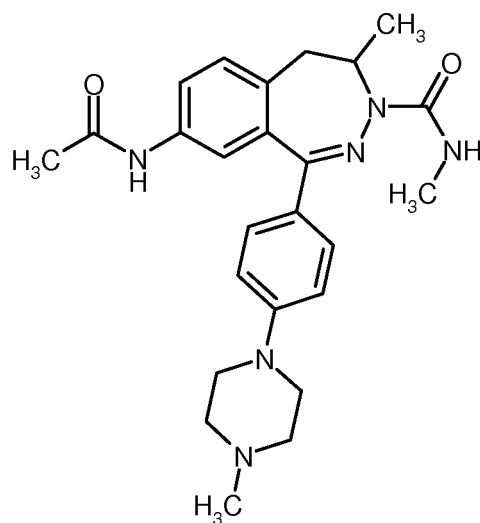
LCMS (Methode 2): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 436$ (M+H)⁺

- ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,00$ (d, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,34 – 2,40 (m, 1H), 2,59 (d, 3H),
- 25 2,82 (dd, 1H), 3,14 – 3,22 (m, 4H), 3,66 – 3,77 (m, 4H), 4,76 – 4,89 (m, 1H), 6,31 (q, 1H), 6,94 (d,

2H), 7,25 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,52 – 7,60 (m, 3H), 9,90 (s, 1H).

Beispiel 172

(±)-8-Acetamido-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



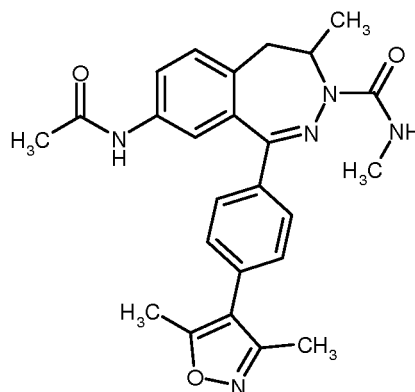
Die Verbindung wurde analog Beispiel **127.1** hergestellt.

LCMS (Methode 2): $R_t = 0,65$ min; $m/z = 449$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,34 – 2,53 (m, 5H),
10 2,59 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 3,20 – 3,24 (m, 4H), 4,75 – 4,86 (m, 1H), 6,28 (q, 1H), 6,92 (d, 2H),
7,25 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,52 – 7,57 (m, 1H), 9,90 (s, 1H).

Beispiel 173

(±)-8-Acetamido-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

200 mg (520 μ mol) (±)-8-Acetamido-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid wurden in 8 ml entgastem THF/Wasser 10:1 gelöst und 76 mg (540 μ mol) 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäure, 150 mg (260 μ mol) Kaliumfluorid und 20 mg (26 μ mol) Chlor-(2-dicyclohexylphosphino-2,4,6-triisopropyl-1,1-biphenyl)[2-(2-amino-1,1-biphenyl)]palladium(II) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde erneut entgast und unter Argonatmosphäre bei 80°C 7 Stunden gerührt. Dann wurde die Mischung zwischen ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat verteilt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 24,4 mg (11% d. Th.) des gewünschten Produkts.

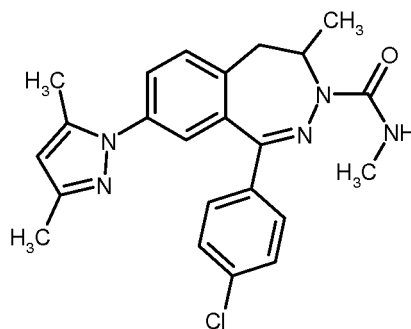
LCMS (Methode 2): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 446$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,94$ (d, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,59 – 2,68 (m, 1H), 2,64 (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 4,93 – 5,05 (m, 1H), 6,58 (q, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 9,92 (s, 1H).

20

Beispiel 174

(±)-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



5

Die Verbindung wurde analog Beispiel **16** mit einer Ausbeute von 87% hergestellt.

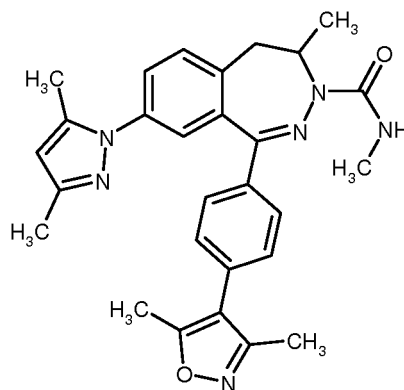
LCMS (Methode 1): $R_t = 1,38$ min; $m/z = 422$ (M+H)⁺

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).

10

Beispiel 175

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



15

Die Verbindung wurde analog Beispiel **155** mit einer Ausbeute von 24% hergestellt.

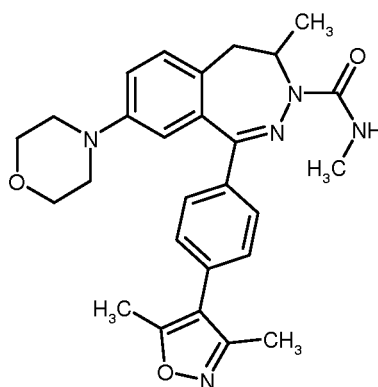
LCMS (Methode 1): $R_t = 1,31$ min; $m/z = 483$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,95$ (d, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,80 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 5,05 – 5,15 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,69 (q, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,44 – 7,55 (m, 2H), 7,75 (d, 2H).

5

Beispiel 176

(±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 10 Die Verbindung wurde analog Beispiel **155** aus (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **11**) hergestellt.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 474$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,96$ (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,56 (dd, 1H), 2,64 (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,92 – 2,98 (m, 4H), 3,61 – 3,67 (m, 4H), 4,89 – 4,97 (m, 1H), 6,52 – 6,56 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

15

Enantiomerentrennung

90 mg (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **185**) wurden mittels chiraler präparativer HPLC mit der Methode XIII in die Enantiomere getrennt:

- 20 **Beispiel 176.1:** (4*R*)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

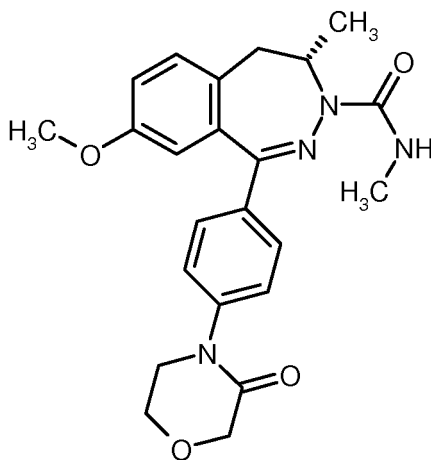
27 mg Feststoff, HPLC (Methode R): $R_t = 2,58$ min, Reinheit 98.2% / 100% ee

Beispiel 176.2: (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

23 mg Feststoff, HPLC (Methode R): $R_t = 3,06$ min, Reinheit 96,3% / 92,7% ee

5 Beispiel 177

(4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

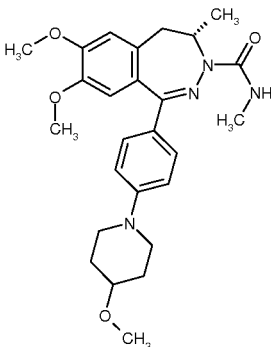
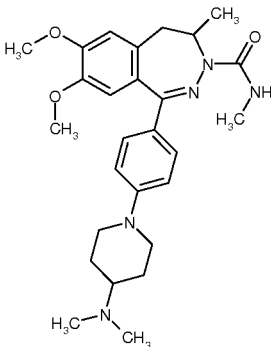
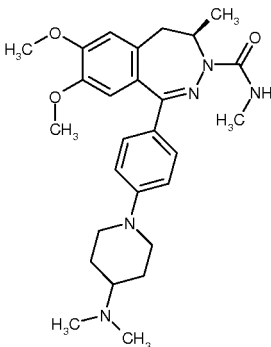
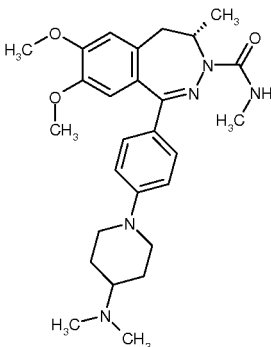


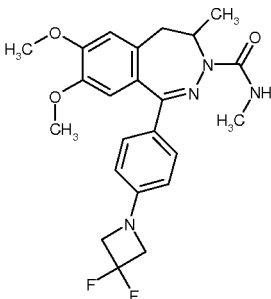
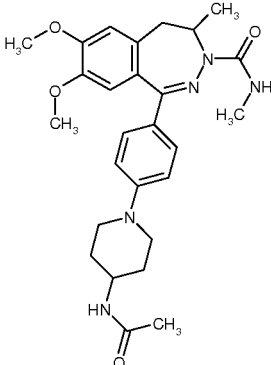
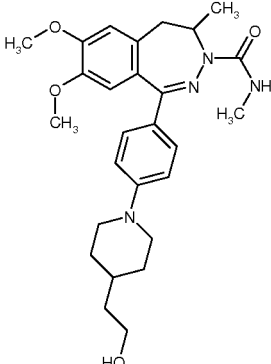
- 10 112 mg (0,244 mmol) (4*S*)-1-(4-[(2-Chlorethoxy)acetyl]amino)phenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **94A**) wurden in 1.1 ml Acetonitril gelöst und mit 71 mg (0,512 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Nach Zugabe einer katalytischen Menge Natriumiodids erhitzte man für 5h am Rückfluss. Der Ansatz wurde filtriert, mit Acetonitril nachgewaschen und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels
- 15 präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt 16 mg (15% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

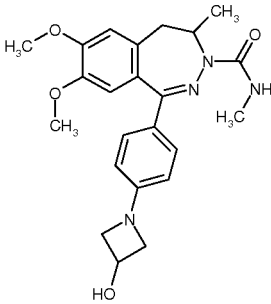
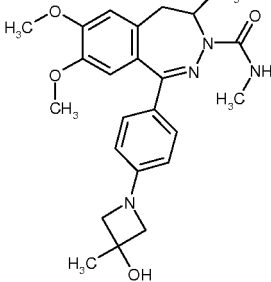
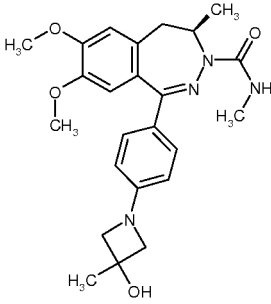
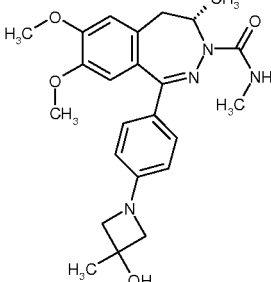
UPLC/MS (Methode 1): $R_t = 1.0$ min; $m/z = 423$ (M+H)⁺

Analog Beispiel **127.1** wurden aus Beispiel **49A** bzw. Beispiel **49.2A** und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen folgende Beispielverbindungen hergestellt:

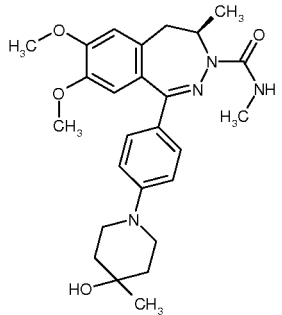
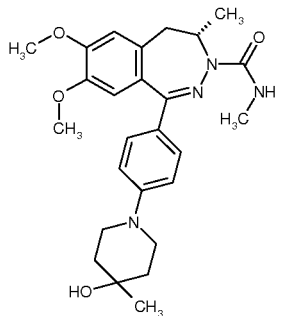
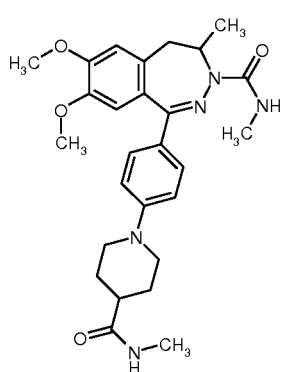
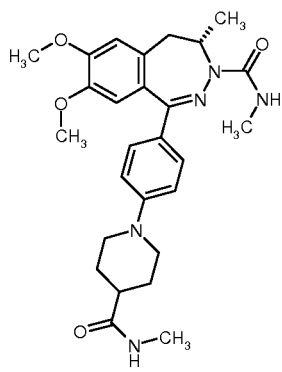
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
178		(±)-1-{4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ = 1,11 (d, 3H), 2,61 – 2,64 (m, 2H), 2,69 – 2,71 (m, 4H), 2,73 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,94 (dd, 1H), 3,30 – 3,32 (m, 4H), 3,65 – 3,69 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,24 – 5,33 (m, 1H), 6,12 (q, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,49 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0,72 min; m/z = 482 (M+H) ⁺
179		(±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypiperidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ = 1,12 (d, 3H), 1,68 – 1,75 (m, 2H), 1,99 – 2,05 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 3,04 – 3,09 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,60 – 3,64 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,24 – 5,30 (m, 1H), 6,07 (q, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,48 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1,13 min; m/z = 467 (M+H) ⁺
179.1		(4R)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypiperidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XX Analyt. HPLC (Methode L): R _t = 7,77 min

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
179.2		(4 <i>S</i>)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypiperidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XX Analyt. HPLC (Methode L): $R_t = 12,0$ min
180		(±)-1-{4-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 1,05$ (d, 3H), 1,52 – 1,62 (m, 3H), 1,85 – 1,91 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,65 (dd, 1H), 2,72 – 2,78 (m, 2H), 2,79 (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,76 – 3,82 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 5,17 – 5,23 (m, 1H), 6,00 (q, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,41 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0,76$ min; $m/z = 480$ (M+H) $^+$
180.1		(4 <i>R</i>)-1-{4-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XX Analyt. HPLC (Methode L): $R_t = 9,20$ min
180.2		(4 <i>S</i>)-1-{4-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XX Analyt. HPLC (Methode L): $R_t = 14,3$ min

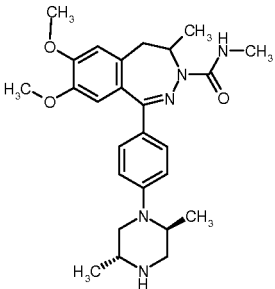
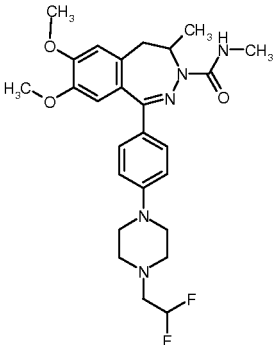
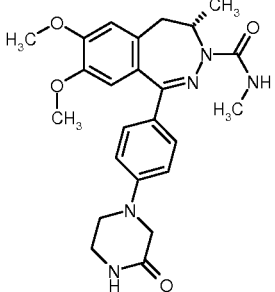
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
181		(±)-1-[4-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (d, 3H), 2,74 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,29 (t, 4H), 5,27 – 5,34 (m, 1H), 6,14 (q, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,49 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1,21 min; m/z = 445 (M+H) ⁺
182		(±)-1-[4-(4-Acetamidopiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ = 1,11 (d, 3H), 1,50 – 1,58 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,04 – 2,10 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,92 – 2,98 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,73 – 3,80 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,95 – 4,03 (m, 1H), 5,25 – 5,32 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 6,10 (q, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,48 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0,94 min; m/z = 494 (M+H) ⁺
183		(±)-1-[4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ = 1,13 (d, 3H), 1,35 – 1,43 (m, 2H), 1,56 – 1,60 (m, 2H), 1,63 – 1,71 (m, 1H), 1,81 – 1,87 (m, 2H), 2,71 (dd, 1H), 2,78 – 2,84 (m, 2H), 2,86 (d, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,74 – 3,77 (m, 2H), 3,78 – 3,83 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,23 – 5,29 (m, 1H), 6,05 (q, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,48 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0,96 min; m/z = 481 (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
184		(±)-1-[4-(3-Hydroxyazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (d, 3H), 2,21 (d, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,80 (dd, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 4,80 – 4,87 (m, 1H), 5,22 – 5,31 (m, 1H), 6,02 (q, 1H), 6,47 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,50 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R_t = 0,91 min; m/z = 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
185		(±)-1-[4-(3-Hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (d, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,10 (s,br, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,86 (d, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,22 – 5,30 (m, 1H), 6,02 (q, 1H), 6,48 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,50 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R_t = 0,97 min; m/z = 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
185.1		(4R)-1-[4-(3-Hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XXI Analyt. HPLC (Methode Y): R_t = 2,35 min
185.2		(4S)-1-[4-(3-Hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XXI Analyt. HPLC (Methode Y): R_t = 3,13 min

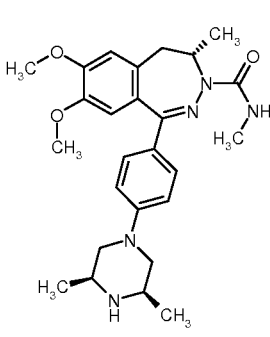
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
186		(±)-1-[4-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,12 – 1,14 (m, 9H), 2,71 – 2,79 (m, 6H), 2,89 (d, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,32 – 3,35 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,26 – 5,34 (m, 1H), 6,11 (q, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,52 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0,76 min; m/z = 480 (M+H) ⁺
187		(±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,16 (d, 3H), 2,73 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,93 (dd, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,80 – 3,84 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,17 – 4,22 (m, 2H), 4,37 – 4,43, 5,22 – 5,32 (m, 1H), 6,02 (q, 1H), 6,47 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,50 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1,11 min; m/z = 439 (M+H) ⁺
188		(±)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,15 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,71 – 1,84 (m, 4H), 2,74 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 2,95 (dd, 1H), 3,29 – 3,35 (m, 2H), 3,49 – 3,54 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,24 – 5,33 (m, 1H), 6,08 (q, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0,96 min; m/z = 467 (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
188.1		(4R)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XX Analyt. HPLC (Methode L): $R_t = 5,45$ min
188.2		(4S)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XX Analyt. HPLC (Methode L): $R_t = 8,05$ min
189		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-[4-(methylcarbamoyl)piperidin-1-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (d, 3H), 1.82-2.06 (m, 4H), 2.24-2.38 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.81-3.02 (m, 9H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.29 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0.93$ min; $m/z = 494$ (M+H) $^+$
189.1		(4S)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-[4-(methylcarbamoyl)piperidin-1-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XIX Analyt. HPLC (Methode V): $R_t = 7.35$ min $[\alpha]_D^{20} = 292.7^\circ$ (c = 1.00; MeOH)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
189.2		(4 <i>R</i>)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(methylcarbamoyl)piperidin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XIX Analyt. HPLC (Methode V): $R_t = 6.23$ min $[\alpha]_D^{20} = -311.5^\circ$ ($c = 1.00$; MeOH)
190		(±)-1-{4-[(3 <i>S</i>)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 0.80$ min; $m/z = 439$ (M+H) ⁺
190.1		(4 <i>S</i>)-1-{4-[(3 <i>S</i>)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.20$ (d, 3H), 1.74 (s, br, 1H), 2.07-2.30 (m, 2H), 2.71 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.90 (dd, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.47 (dt, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.68 (m, 1H), 5.17-5.30 (m, 1H), 5.94 (q, 1H), 6.59 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.54 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0.92$ min; $m/z = 439$ (M+H) ⁺
191		(±)-tert-Butyl-(1-{4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-4-methylpiperidin-4-yl)carbamate	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.14$ (d, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.77 (dt, 2H), 2.16 (d, br, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.95 (dd, 1H), 3.16 (dt, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.41 (s, br, 1H), 5.23-5.37 (m, 1H), 6.10 (q, 1H), 6.67

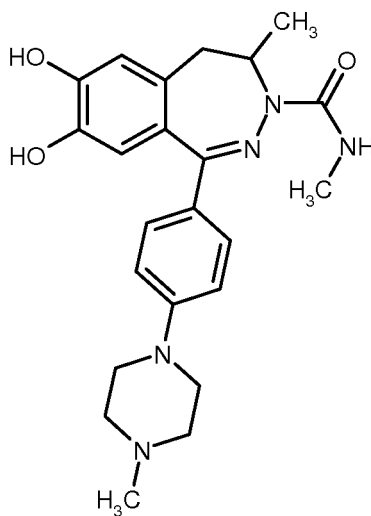
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
		yl)carbamat	(s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.29$ min; $m/z = 566$ (M+H) ⁺
192		(±)-1-{4-[(2S,5R)-2,5-Dimethylpiperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.05$ (d, 3H), 1.10 (dd, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.65 (dd, 1H), 2.73-2.84 (m, 2H), 2.90 (d, 3H), 3.02 (dt, 1H), 3.10-3.29 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.30-5.42 (m, 1H), 6.21-6.31 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 0.64$ min; $m/z = 466$ (M+H) ⁺
193		(±)-1-{4-[4-(2,2-Difluorethyl)piperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (600MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1.05$ (d, 3H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.63 (d, 3H), 2.66-2.69 (m, 4H), 2.76-2.87 (m, 3H), 3.23-3.28 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.90 (dq, 1H), 6.07-6.33 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.59 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 0.90$ min; $m/z = 502$ (M+H) ⁺
194		(4S)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.00$ (d, 3H), 2.59-2.69 (m, 5H), 2.92 (dd, 1H), 3.03 (t, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.97-5.10 (m, 1H), 6.50-6.56 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.70 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0.69$ min; $m/z = 452$ (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
195		(4S)-1-{4-[(2R,6S)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H), 1.31 (d, 6H), 2.52 (dd, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.58 (d, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.78-3.90 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.25-5.39 (m, 1H), 6.15 (q, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.52 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.23 min; m/z = 467 (M+H) ⁺
196		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H), 2.62 (t, 4H), 2.76 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71-3.79 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.27-5.39 (m, 1H), 6.12-6.20 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.56 (d, 2H). LCMS (Methode 5): R _t = 0.92 min; m/z = 451 (M+H) ⁺
197		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.12 (d, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.85-2.92 (m, 4H), 2.88 (d, 3H), 2.97 (dd, 1H), 3.08 (q, 2H), 3.31-3.39 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.27-5.37 (m, 1H), 6.12-6.19 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.52 (d, 2H). LCMS (Methode 5): R _t = 1.22 min; m/z = 520 (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
198		(4S)-1-{4-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.14 (d, 3H), 1.19 (d, 6H), 2.40 (t, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.01-3.13 (m, 2H), 3.66 (dd, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.24-5.37 (m, 1H), 6.11 (q, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0.77 min; m/z = 466 (M+H) ⁺

Beispiel 199

(±)-7,8-Dihydroxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

Die Verbindung wurde analog Beispiel 91A aus Beispiel 127 hergestellt.

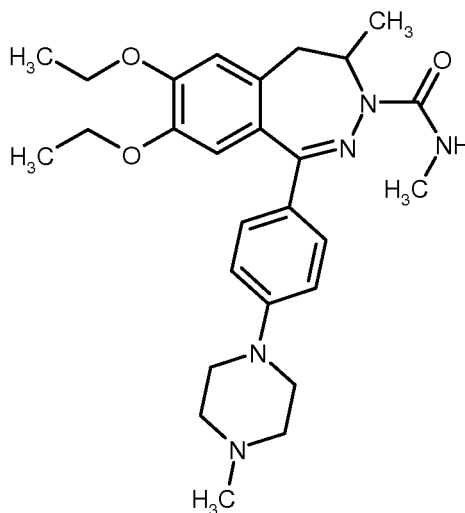
LCMS (Methode 1): R_t = 1,01 min; m/z = 424 (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,97 (d, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,22 - 3,53 (m, 5H), 3,77 - 3,94 (m, 4H), 4,80 - 4,90 (m, 1H), 6,26 - 6,32 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 8,91 (s, br, 1H), 9,36 (s, br, 1H).

10

Beispiel 200

(±)-7,8-Diethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 5 Die Verbindung wurde analog Beispiel **93A** aus Beispiel **199** hergestellt.

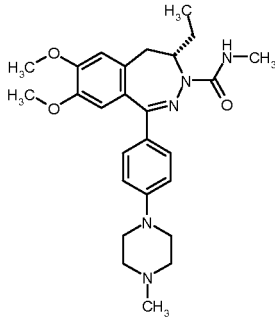
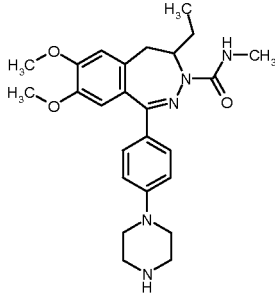
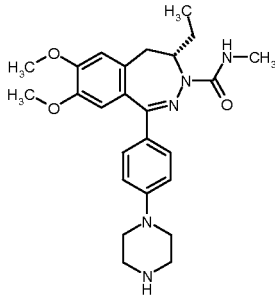
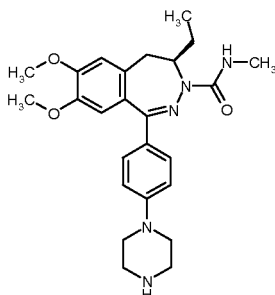
LCMS (Methode 1): $R_t = 1,48$ min; $m/z = 480$ ($M+H$)⁺

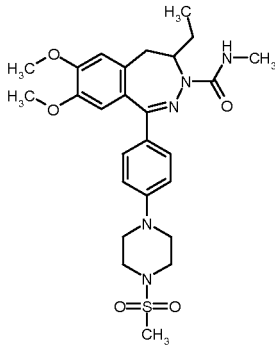
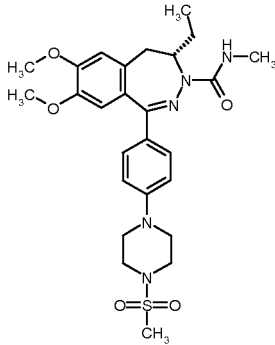
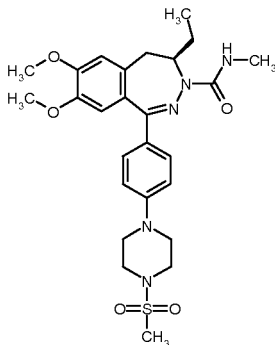
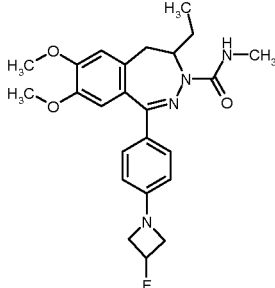
¹H-NMR (600MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,03$ (d, 3H), 1,22 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,64 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,30 – 3,37 (m, 2H), 3,51 (d, 2H), 3,77 – 3,88 (m, 4H), 3,92 (d, 2H), 4,11 (q, 2H), 4,90 – 4,96 (m, 1H), 6,37 (q, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,62 (d, 2H).

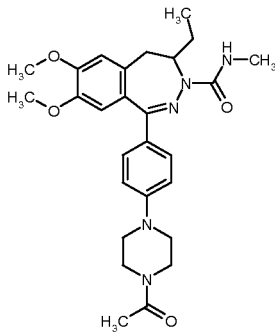
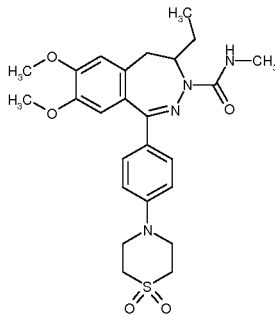
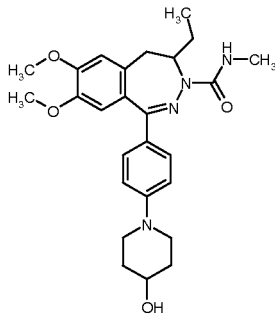
10

Analog Beispiel **127.1** wurden aus Beispiel **127A** den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
201		(±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,90$ (t, 3H), 1,21-1,37 (m, 1H), 1,50-1,61 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,56-2,69 (m, 4H), 2,84 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,29-3,39 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,12-5,24 (m, 1H), 6,22-6,32 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			(s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.49 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0.65$ min; $m/z = 466$ (M+H) ⁺
201.1		(4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XIIa Analyt. HPLC (Methode Q): $R_t = 10.90$ min $[\alpha]_D^{20} = 100.8^\circ$ (c = 1.00; CHCl ₃) LCMS (Methode 5): $R_t = 0.64$ min; $m/z = 466$ (M+H) ⁺
202		(±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.90$ (t, 3H), 1.23-1.38 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.99 (dd, 1H), 3.04-3.11 (m, 4H), 3.23-3.31 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.13-5.22 (m, 1H), 6.26 (q, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.49 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0.65$ min; $m/z = 452$ (M+H) ⁺
202.1		(4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XXa Analyt. HPLC (Methode L1): $R_t = 4.10$ min $[\alpha]_D^{20} = 86.2^\circ$ (c = 1.00; CHCl ₃) LCMS (Methode 5): $R_t = 0.63$ min; $m/z = 452$ (M+H) ⁺
202.2		(4R)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XXa Analyt. HPLC (Methode L1): $R_t = 5.50$ min $[\alpha]_D^{20} = -103.4^\circ$ (c = 1.00; CHCl ₃) LCMS (Methode 5): $R_t = 0.63$ min; $m/z = 452$ (M+H) ⁺

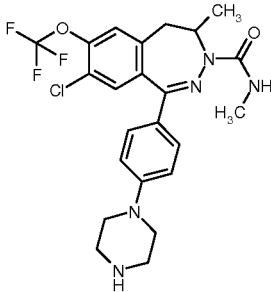
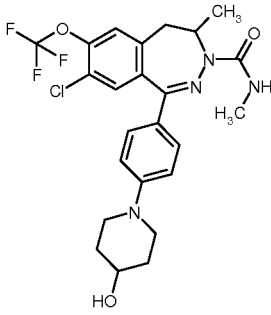
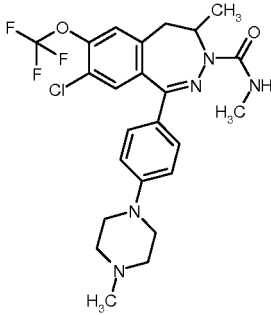
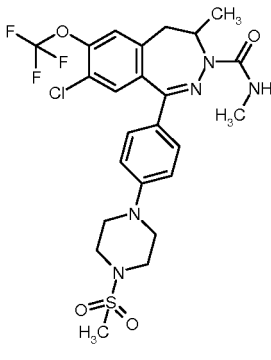
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
203		(±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0.89 (t, 3H), 1.18-1.33 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.01 (dd, 1H), 3.35-3.47 (m, 8H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.15-5.25 (m, 1H), 6.30-6.38 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.49 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.01 min; m/z = 530 (M+H) ⁺
203.1		(4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode IVa Analyt. HPLC (Methode Fa): R _t = 6.22 min [α] _D ²⁰ = 252.5° (c = 1.00; MeOH) LCMS (Methode 5): R _t = 1.0 min; m/z = 530 (M+H) ⁺
203.2		(4R)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode IVa Analyt. HPLC (Methode Fa): R _t = 4.37 min [α] _D ²⁰ = -257.4° (c = 1.00; MeOH) LCMS (Methode 5): R _t = 1.0 min; m/z = 530 (M+H) ⁺
204		(±)-4-Ethyl-1-[4-(3-fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0.92 (t, 3H), 1.26-1.46 (m, 1H), 1.53-1.71 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.0-4.15 (m, 2H), 4.23-4.37 (m, 2H), 5.10-5.23 (m, 1H), 5.49 (d, 1H), 6.20 (q, 1H), 6.49 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.52 (s, br, 2H).

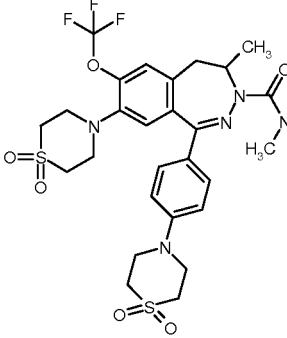
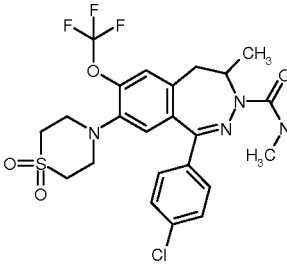
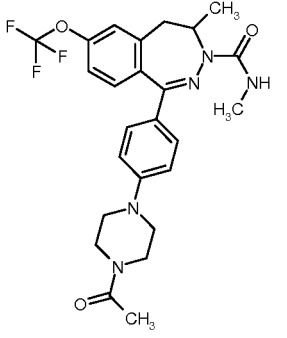
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			LCMS (Methode 5): $R_t = 1.13$ min; $m/z = 441$ (M+H) ⁺
205		(±)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepine-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.90$ (t, 3H), 1.19-1.36 (m, 1H), 1.47-1.62 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.01 (dd, 1H), 3.26-3.38 (m, 4H), 3.66-3.73 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.80-3.88 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.14-5.26 (m, 1H), 6.29-6.38 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 5): $R_t = 0.92$ min; $m/z = 494$ (M+H) ⁺
206		(±)-1-[4-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)phenyl]-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepine-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.90$ (t, 3H), 1.17-1.34 (m, 1H), 1.45-1.59 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.02 (dd, 1H), 3.12-3.20 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.96-4.03 (m, 4H), 5.17-5.28 (m, 1H), 6.34-6.43 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.53 (d, 2H). LCMS (Methode 5): $R_t = 0.92$ min; $m/z = 501$ (M+H) ⁺
207		(±)-4-Ethyl-1-[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepine-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.90$ (t, 3H), 1.25-1.38 (m, 1H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.84 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.07 (dt, 2H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.12-5.21 (m, 1H), 6.20-6.26 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.48 (d, 2H). LCMS (Methode 5): $R_t = 0.87$ min;

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			$m/z = 467 (M+H)^+$
208		(±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (t, 3H), 1.20-1.36 (m, 1H), 1.50-1.65 (m, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.00 (dd, 1H), 3.24-3.31 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.87-3.94 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 5.13-5.24 (m, 1H), 6.30 (q, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.50 (d, 2H). LCMS (Methode 5): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 453 (M+H)^+$
209		(4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XIIa Analyt. HPLC (Methode V): $R_t = 12.46$ min $[\alpha]_D^{20} = 75.1^\circ$ ($c = 1.00$; CHCl_3) LCMS (Methode 5): $R_t = 1.06$ min; $m/z = 453 (M+H)^+$

- Analog Beispiel **127.1** wurden aus Beispiel **130A** den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen folgende Beispielverbindungen hergestellt. Unter den Reaktionsbedingungen wurden vielfach Gemische aus mono- und di-aminieren Produkten, sowie mono-dehalogenierte
- 5 Kupplungsprodukte erhalten, die chromatographisch getrennt wurden.

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
210		(±)-8-Chlor-1-[4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluoromethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (d, 3H), 2.79 - 2.92 (m, 4H), 3.06 (dd, 1H), 3.11 - 3.18 (m, 4H), 3.92 - 4.01 (m, 4H), 5.35 - 5.48 (m, 1H), 6.27 (br. s., 1H), 6.95 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.46 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.28$ min; $m/z = 545 (M+H)^+$

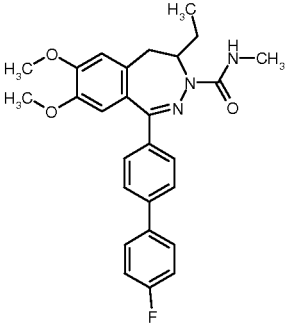
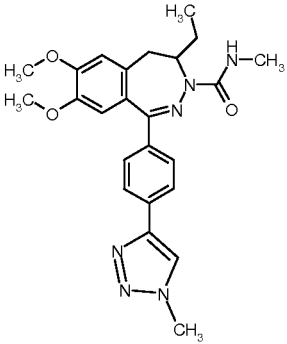
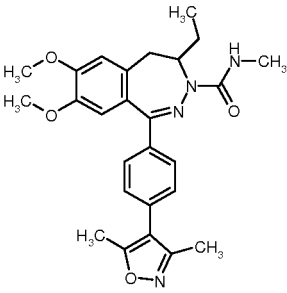
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
211		(±)-8-Chlor-N,4-dimethyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-7-(trifluoromethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.07 (d, 3H), 2.79 (dd, 1H), 2.86 (d, 3H), 3.00 (dd, 1H), 3.05-3.11 (m, 4H), 3.26-3.35 (m, 4H), 5.27-5.37 (m, 1H), 6.12 (q, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.21 (s, br, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0.93 min; m/z = 496 (M+H) ⁺
212		(±)-8-Chlor-1-[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluoromethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.11 (d, 3H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.99-2.11 (m, 2H), 2.78 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.00 (dd, 1H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.88-4.01 (m, 1H), 5.25-5.38 (m, 1H), 6.05-6.15 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.46 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.26 min; m/z = 511 (M+H) ⁺
213		(±)-8-Chlor-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7-(trifluoromethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.04 (d, 3H), 2.61 (br. s., 3H), 2.73 - 2.93 (m, 7H), 3.03 (dd, 2H), 3.51 (d, 4H), 5.37 (br. s., 1H), 6.20 (br. s., 1H), 6.93 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0.95 min; m/z = 510 (M+H) ⁺
214		(±)-8-Chlor-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-7-(trifluoromethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.06 (d, 3H), 2.85 (dd, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.90 (d, 3H), 3.06 (d, 1H), 3.39-3.51 (br. s., 8H), 5.34-5.46 (m, 1H), 6.25 (q, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.47 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.35 min;

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			$m/z = 574 (M+H)^+$
215		(±)-8-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)-1-[4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08$ (d, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H), 3.15-3.20 (m, 8H), 3.42-3.48 (m, 4H), 3.98-4.03 (m, 4H), 5.31-5.41 (m, 1H), 6.12-6.26 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; $m/z = 644 (M+H)^+$
216		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 0.95$ (d, 3H), 2.68 (d, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.92 - 3.05 (m, 5H), 3.16 - 3.23 (m, 4H), 5.02 - 5.13 (m, 1H), 6.70 (q, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.69 (d, 2H). LCMS (Methode 5): $R_t = 1.33$ min; $m/z = 574 (M+H)^+$
217		(±)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.09$ (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.84 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.06 (dd, 1H), 3.26-3.36 (m, 4H), 3.68 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 5.33-5.42 (m, 1H), 6.19 (q, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (s, br, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.48 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.21$ min; $m/z = 504 (M+H)^+$

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
218		(±)-1-{4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]phenyl}-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.07 (d, 3H), 2.83 (d, 1H), 2.90 (d, 3H), 2.93 (d, 1H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.04-3.17 (m, 5H), 3.52-3.61 (m, 4H), 3.89-3.96 (m, 2H), 5.32-5.44 (m, 1H), 6.18-6.25 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (s, br, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.48 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.03 min; m/z = 506 (M+H) ⁺
219		(±)-8-Methoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.11 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.58-2.65 (m, 4H), 2.73 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.32-3.39 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 5.24-5.34 (m, 1H), 6.12 (q, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.14 (s, br, 1H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 5): R _t = 0.80 min; m/z = 506 (M+H) ⁺

Analog zu Beispiel 2 wurden aus Beispiel 127A bzw. Beispiel 128A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Boronsäurederivaten folgende Beispielverbindungen hergestellt:

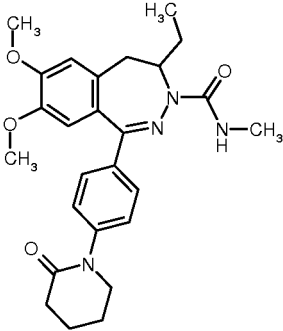
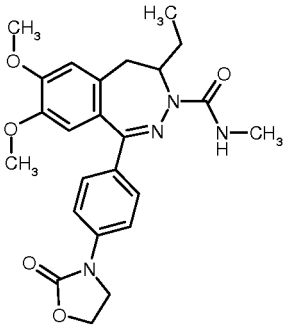
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
220		(±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.90 (t, 3H), 1.13-1.26 (m, 1H), 1.42-1.56 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.92 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.24-5.32 (m, 1H), 6.57 (q, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.56 (d, 2H). LCMS (Methode 5): R _t = 1.10 min;

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			$m/z = 476 (M+H)^+$
221		(±)-4-Ethyl-1-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, 3H), 1.11-1.23 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 1H), 2.92 (d, 3H), 3.01 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.27-5.35 (m, 1H), 6.63 (q, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.18 (dd, 2H), 7.55-7.66 (m, 6H). LCMS (Methode 5): $R_t = 1.42$ min; $m/z = 462 (M+H)^+$
222		(±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.08-1.22 (m, 1H), 1.37-1.49 (m, 1H), 2.92 (d, 3H), 3.01 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.27-5.37 (m, 1H), 6.63 (q, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (d, 2H). LCMS (Methode 5): $R_t = 0.97$ min; $m/z = 449 (M+H)^+$
223		(±)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, 3H), 1.07-1.23 (m, 1H), 1.36-1.52 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.92 (d, 3H), 3.01 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.26-5.37 (m, 1H), 6.62 (q, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.59 (d, 2H). LCMS (Methode 5): $R_t = 1.21$ min; $m/z = 463 (M+H)^+$

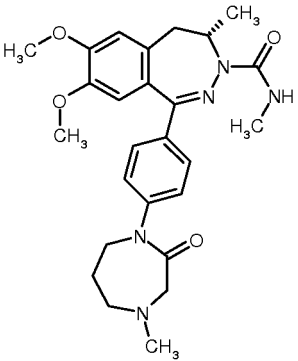
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
224		(±)-4-Isopropyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0.87 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.32-1.46 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.90 (d, 3H), 3.0 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.14-5.24 (m, 1H), 6.64 (q, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.55 (d, 2H). LCMS (Methode 5): R _t = 1.17 min; m/z = 490 (M+H) ⁺

Analog Beispiel 34 wurden aus Beispiel 127A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Lactamen bzw. cyclischen Carbamaten folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
225		(±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.88 (t, 3H), 1.10-1.22 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 1H), 2.22 (pent, 2H), 2.67 (dd, 2H), 2.91 (d, 3H), 2.97 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.93 (dd, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.23-5.31 (m, 1H), 6.56 (q, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.68 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.11 min; m/z = 452 (M+H) ⁺
226		(±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.87 (t, 3H), 1.07-1.19 (m, 1H), 1.34-1.47 (m, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.99 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.81-3.90 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.26-5.34 (m, 1H), 6.61 (q, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.55 (d, 2H).

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			LCMS (Methode 5): $R_t = 0.91$ min; $m/z = 467$ (M+H) ⁺
227		(±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.08-1.21 (m, 1H), 1.36-1.48 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.90 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.24-5.33 (m, 1H), 6.59 (q, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.53 (d, 2H). LCMS (Methode 5): $R_t = 1.01$ min; $m/z = 465$ (M+H) ⁺
228		(±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.07-1.24 (m, 1H), 1.35-1.51 (m, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.15 (dd, 2H), 4.56 (t, 2H), 5.23-5.34 (m, 1H), 6.56 (q, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.61 (d, 2H). LCMS (Methode 5): $R_t = 0.97$ min; $m/z = 453$ (M+H) ⁺

Analog Beispiel **34** wurden aus Beispiel **49.2A** und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Lactamen bzw. cyclischen Carbamaten folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
229		(4S)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxo-1,4-diazepan-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (d, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.03-3.16 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.75 (s, br, 2H), 3.87-3.92 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 5.36-5.49 (m, 1H), 6.45 (q, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.52 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0.72 min; m/z = 480 (M+H) ⁺

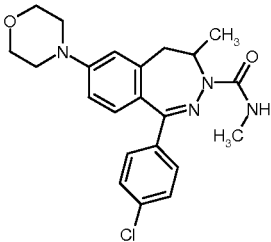
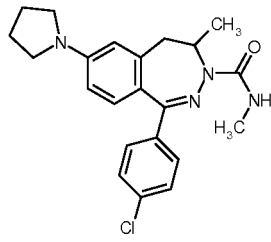
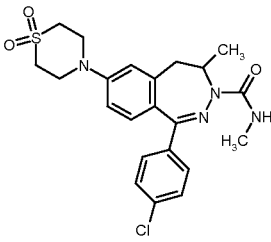
Analog Beispiel **34** wurden aus Beispiel **129A** und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Lactamen bzw. cyclischen Carbamaten folgende Beispielverbindungen hergestellt.

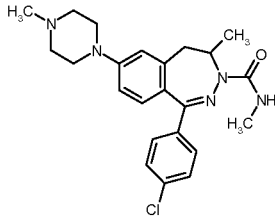
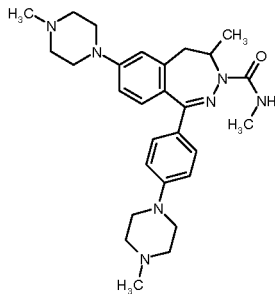
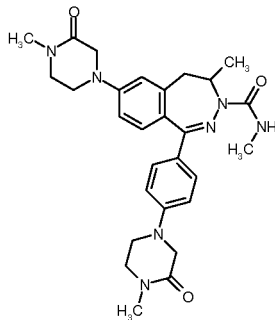
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
230		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 2.92 (d, 3H), 2.99 (dd, 1H), 3.20 (d, 1H), 4.07-4.20 (m, 2H), 4.54 (t, 2H), 5.48-5.59 (m, 1H), 6.47-6.57 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.34-7.46 (m, 5H), 7.53 (d, 1H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.23 min; m/z = 413 (M+H) ⁺
230.1		(4S)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XXIa Analyt. HPLC (Methode Y1): R _t = 3.93 min [α] _D ²⁰ = 108.1° (c = 1.00; MeOH) LCMS (Methode 1): R _t = 1.36 min; m/z = 499 (M+H) ⁺
231		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(2-oxopiperidin-1-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (d, 3H), 1.93-2.05 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.91 (d, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.65-3.76 (m, 2H), 5.43-5.53 (m, 1H), 6.42-6.50 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.46 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.22 min; m/z = 425 (M+H) ⁺
232		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(3-oxomorpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (d, 3H), 2.91 (d, 3H), 2.94 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.77-3.89 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.46-5.56 (m, 1H), 6.42-6.50 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.39

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			(d, 2H), 7.45 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 427$ (M+H) ⁺

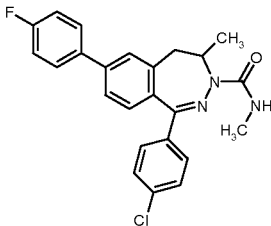
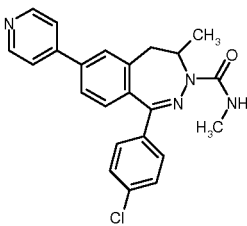
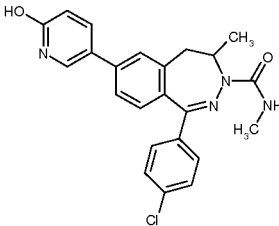
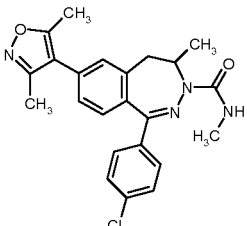
Analog Beispiel **127.1** wurden aus Beispiel **129A** den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen folgende Beispielverbindungen hergestellt. Unter den Reaktionsbedingungen wurden vielfach Gemische aus mono- und di-aminieren Produkten erhalten, die chromatographisch

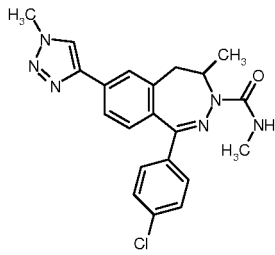
5 getrennt wurden.

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
233		(±)-1-(4-Chlorphenyl)- N,4-dimethyl-7- (morpholin-4-yl)-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin-3- carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.00$ (d, 3H), 2.88 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.16 (dd, 1H), 3.24-3.33 (m, 4H), 3.86-3.95 (m, 4H), 5.44-5.57 (m, 1H), 6.49 (q, 1H), 6.67-6.79 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.43 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.34$ min; $m/z = 413$ (M+H) ⁺
234		(±)-1-(4-Chlorphenyl)- N,4-dimethyl-7- (pyrrolidin-1-yl)-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin-3- carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.04$ (d, 3H), 2.00-2.11 (m, 4H), 2.88 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.36 (m, 4H), 5.44-5.55 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.48 (q, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.44 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.56$ min; $m/z = 397$ (M+H) ⁺
235		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-7- (1,1- dioxidothiomorpholin-4- yl)-N,4-dimethyl-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin-3- carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.99$ (d, 3H), 2.80-3.00 (m, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.13 (s, br, 5H), 3.97 (s, br, 4H), 5.43-5.60 (m, 1H), 6.42-6.54 (m, 1H), 6.64-6.79 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.33-7.50 (m, 4H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.21$ min;

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			$m/z = 461 (M+H)^+$
236		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.66 (t, 4H), 2.87 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.37 (t, 4H), 5.44-5.54 (m, 1H), 6.48 (q, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.43 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0.91$ min; $m/z = 426 (M+H)^+$
237		(±)-N,4-Dimethyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.12$ (d, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 8H), 2.77 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.36 (t, 8H), 5.27-5.37 (m, 1H), 6.13 (q, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.49 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0.55$ min; $m/z = 490 (M+H)^+$
238		(±)-N,4-Dimethyl-7-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)-1-[4-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (d, 3H), 2.79 (dd, 1H), 2.86 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.08 (s, 6H), 3.50-3.57 (m, 4H), 3.59-3.67 (m, 4H), 4.00 (s, br, 4H), 5.29-5.39 (m, 1H), 6.15 (q, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.59 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 0.87$ min; $m/z = 518 (M+H)^+$

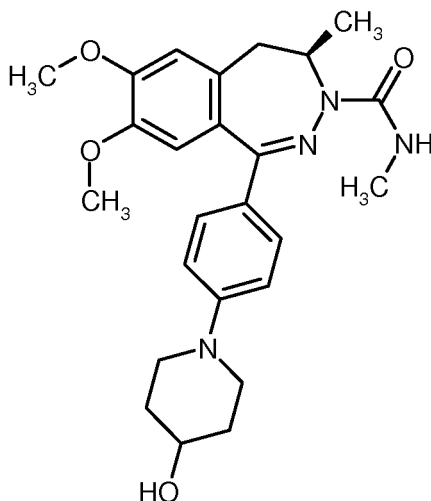
Analog Beispiel 2 wurden aus Beispiel 129A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Boronosäurederivaten folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
239		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-7-(4-fluorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.00 (d, 3H), 2.93 (s, br, 3H), 3.02 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 5.49-5.65 (m, 1H), 6.46-6.62 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 3H), 7.36-7.51 (m, 6H), 7.59 (d, 1H), 7.62 (d, 1H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.60 min; m/z = 422 (M+H) ⁺
240		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, MeOD): δ = 1.06 (d, 3H), 2.82 (s, br, 3H), 3.03 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 5.27-5.38 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.60-7.68 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.17 (s, br, 2H), 8.78 (s, br, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.07 min; m/z = 405 (M+H) ⁺
241		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-7-(6-hydroxypyridin-3-yl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, MeOD): δ = 1.06 (d, 3H), 2.81 (s, br, 3H), 2.93 (dd, 1H), 3.13 (d, 1H), 5.21-5.33 (m, 1H), 6.63-6.74 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.53-7.67 (m, 4H), 7.84 (s, br, 1H), 8.05 (s, br, 1H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.15 min; m/z = 421 (M+H) ⁺
242		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-7-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.94 (s, br, 3H), 3.01 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 5.49-5.63 (m, 1H), 6.46-6.58 (m, 1H), 7.09-7.22 (m, 3H), 7.41 (d, 2H),

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
		carboxamid	7.48 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.42$ min; $m/z = 423$ (M+H) ⁺
243		(±)-1-(4-Chlorphenyl)- N,4-dimethyl-7-(1- methyl-1H-1,2,3-triazol- 4-yl)-4,5-dihydro-3H- 2,3-benzodiazepin-3- carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.98$ (d, 3H), 2.92 (d, 3H), 3.03 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 4.20 (s, 3H), 5.48-5.63 (m, 1H), 6.50-6.60 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.22$ min; $m/z = 409$ (M+H) ⁺

Beispiel 130.2

(4R)-1-[4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

1.0 g (2.3 mmol) (4R)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 49.1A) wurden unter Argon in 25 ml THF vorgelegt. Es wurden 63.5 mg (0.069 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (CAS [51364-51-3]) und 91 mg (0.231 mmol) 2'-(Dicyclohexylphosphino)-N,N-dimethylbiphenyl-2-amin (CAS [213697-53-1]) zugegeben und kurz mit Argon entgast. Dann wurden 311 mg (3.24 mmol) Natrium-tert-butanolat und danach 936 mg (9.25 mmol) Piperidin-4-ol zugegeben, erneut entgast und 1 h bei

10

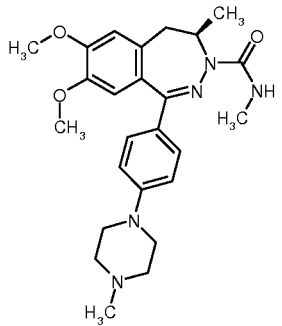
70°C Ölbadtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde nach Abkühlen mit Diatomenerde versetzt, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand flashchromatographisch (Aminophase) gereinigt. Man erhielt 590 mg (55% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 5): $R_t = 0.80$ min; $m/z = 453$ ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.05$ (d, 3H), 1.36-1.51 (m, 2H), 1.74-1.87 (m, 2H), 2.42 (d, 1H), 2.61 (d, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.96 (t, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.61-3.72 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.70 (d, 1H), 4.80-4.94 (m, 1H), 6.25 (q, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.57 (d, 2H).

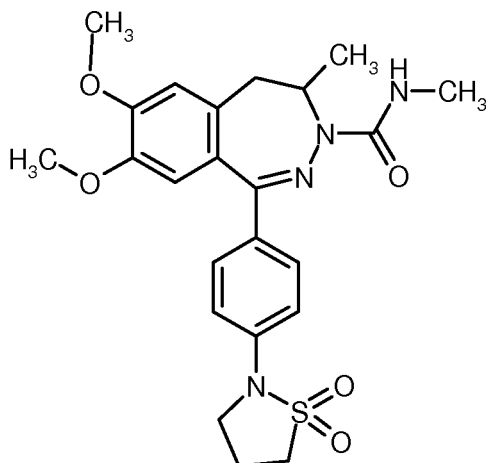
Spezifische optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -385.5^\circ \pm 0.18^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

- 10 Analog Beispiel **130.2** wurden aus Beispiel **49.1A** und Methylpiperazin folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
127.2		(4R)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$[\alpha]_D^{20} = -361.8^\circ$ (c = 1.00; MeOH) LCMS (Methode 5): $R_t = 0.56$ min; $m/z = 452$ ($M+H$) ⁺

Beispiel 244

(±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

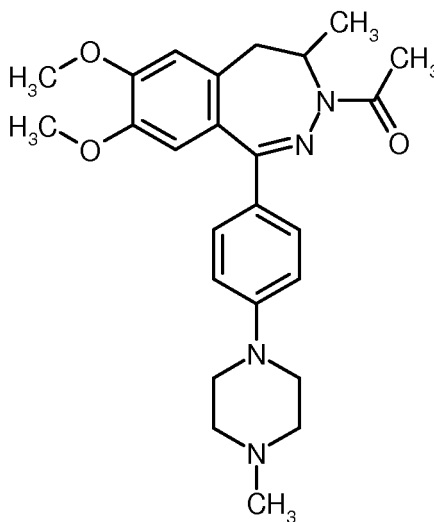
100 mg (0.231 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 49A), 33.6 mg (0.278 mmol) 1,2-Thiazolidin-1,1-dioxid (CAS [5908-62-3]), 64 mg (0.46 mmol) Kaliumcarbonat und 13 mg (0.023 mmol) Allylchloropalladium Dimer (CAS [12012-95-2]) werden in 3 ml 2-Methyltetrahydrofuran vorgelegt und die Suspension 10 min mit Argon entgast. Dann werden 39 mg (0.093 mmol) Di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (CAS [564483-19-8]) zugegeben, erneut mit Argon entgast und für 16h auf 80°C erhitzt. Das Rohgemisch wird filtriert, dann wird das Lösungsmittel entfernt und der erhaltene Rückstand über präp. HPLC gereinigt. Man erhielt 32 mg (29 % d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

15 LCMS (Methode 5): $R_t = 0.90$ min; $m/z = 473$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (d, 3H), 2.61 (pent, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 3.09 (dd, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.87 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.37-5.50 (m, 1H), 6.42 (q, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.55 (d, 2H).

Beispiel 245

(±)-1-{7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl}ethanon



5

Unter analoger Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Beispiel **127.1** wurde aus (±)-1-[1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl]ethanon (Beispiel **133A**) die gewünschte Verbindung erhalten.

10 LCMS (Methode 1): $R_t = 0,70$ min; $m/z = 437$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,33$ (d, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,59 – 2,62 (m, 4H), 2,65 – 2,82 (m, 2H), 3,35 – 3,38 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,23-5,36 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,64 (d, 2H).

Enantiomerentrennung

15 Präparative HPLC nach Methode VIa

Beispiel 245.1: 1-{(4S)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl}ethanon (Enantiomer 1)

HPLC (Methode Ea): $R_t = 5.38$ min, Reinheit >99%

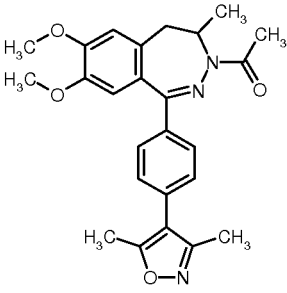
Spezifische optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = 225.3^\circ \pm 0.33^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

20 **Enantiomer 2:** 1-{(4R)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl}ethanon

HPLC (Methode Ea): $R_t = 4.13$ min, Reinheit >99%

Spezifische optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -201.4^\circ \pm 0.27^\circ$ ($c = 1,00$; Methanol)

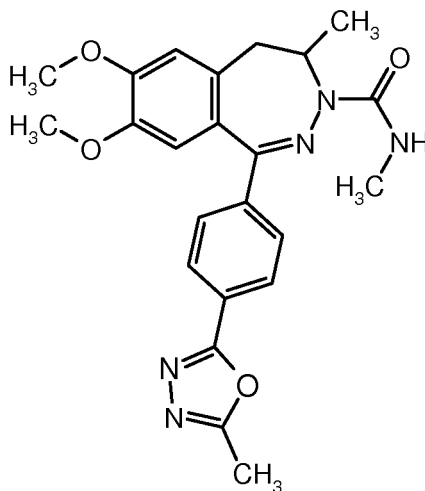
Analog Beispiel 2 wurden aus Beispiel 133A und dem entsprechend kommerziell erhältlichen Boronsäurederivat folgende Beispielverbindung hergestellt:

246		(±)-1-{1-[4-(3,5-Dimethoxy-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl}ethanon	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (d, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 5.32 - 5.44 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.77 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.19$ min; $m/z = 434$ ($\text{M}+\text{H}^+$)
-----	---	--	--

5

Beispiel 247

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



- 10 Zu einer Lösung von 163 mg (410 μmol) (±)-4-[7,8-Dimethoxy-4-methyl-3-[(methylamino)carbonyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]benzoesäure (Beispiel 134A) in 10 ml *N,N*-Dimethylformamid wurden bei 0°C 69,9 mg (431 μmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol gegeben. Nach 4,5 Stunden wurden 46 mg (616 μmol) Acethydrazid hinzugegeben, und die Mischung über Nacht bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat

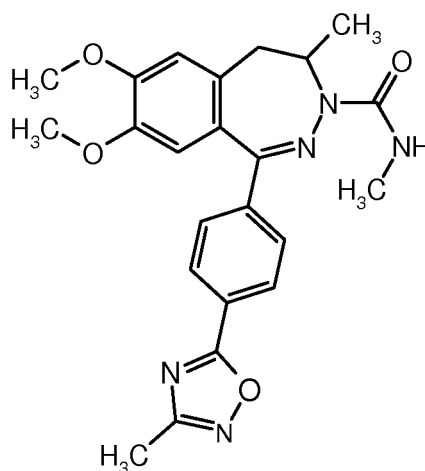
extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde sodann in 10 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 23 mg (331 μ mol) 1*H*-Imidazol, 76 mg (291 μ mol) Triphenylphosphin sowie 97 mg (291 μ mol) Tetrabromkohlenstoff versetzt. Dieses Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Chromatographie wurden 10 mg der Titelverbindung als gelber Film erhalten.

10 LCMS (Methode 3): R_t = 1,01 min; m/z = 436 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (d, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,88 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,16 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,50 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,58 (sbr, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).

15 Beispiel 248

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



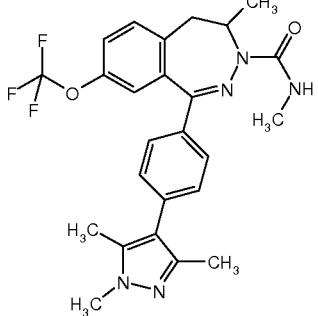
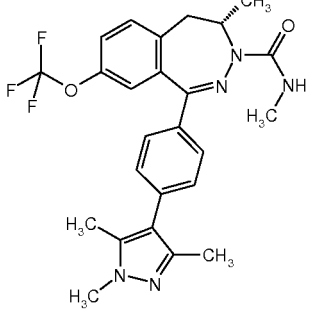
20 Eine Lösung von 175 mg (440 μ mol) (±)-4-[7,8-Dimethoxy-4-methyl-3-[(methylamino)carbonyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]benzoesäure (Beispiel 134A), 49 mg (661 μ mol) *N*-Hydroxyethanimidamid (CAS [22059-22-9]), 184 μ l (1,32 mmol) Triethylamin und 643 μ l (1,10 mmol) 1-Propanphosphonsäure-*cyclo*-anhydrid (CAS [68957-94-8]) in 20 ml Ethylacetat wurde über 48 Stunden auf 80°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit gesättigter wässriger

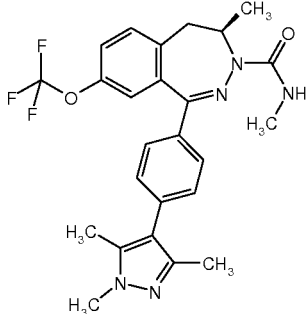
Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Chromatographie wurden 26 mg (13% d.Th.) der Titelverbindung als gelber Schaum erhalten.

5 LCMS (Methode 3): $R_t = 1,21$ min; $m/z = 436$ (M+H)⁺

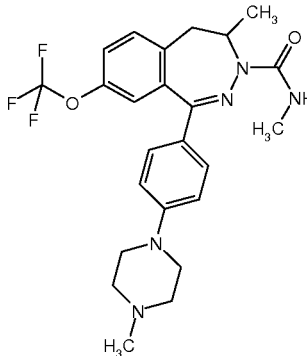
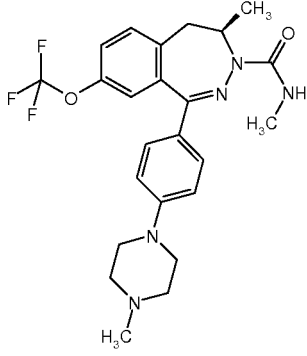
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,96$ (d, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,89 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,52 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,57 (q, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 8,14 (d, 2H).

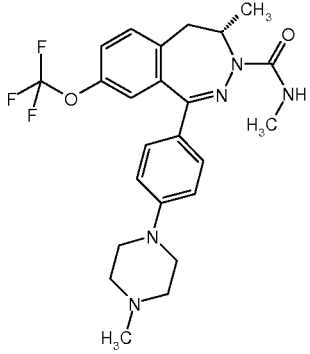
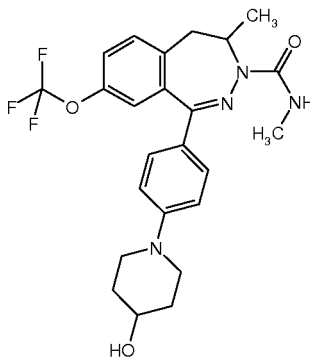
10 Unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Beispiel **155** wurde Beispiel **249** aus Beispiel **1** hergestellt. Nachfolgend wurde per präparativer chiraler HPLC in die Enantiomere getrennt.

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
249		(±)- <i>N</i> ,4-Dimethyl-8-(trifluoromethoxy)-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,99$ (d, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,91 (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,47 (q, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). LCMS (Methode 3): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 486$ (M+H) ⁺ .
249.1		(4 <i>S</i>)- <i>N</i> ,4-Dimethyl-8-(trifluoromethoxy)-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XVIa Analyt. HPLC (Methode Ca): $R_t = 4,77$ min $[\alpha]_D^{20} = 198,1^\circ$ ($c = 1,00$; MeOH)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
249.2		(4 <i>R</i>)- <i>N</i> ,4-Dimethyl-8-(trifluormethoxy)-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XVIa Analyt. HPLC (Methode Ca): $R_t = 7.21$ min $[\alpha]_D^{20} = -189.7^\circ$ ($c = 1.00$; MeOH)

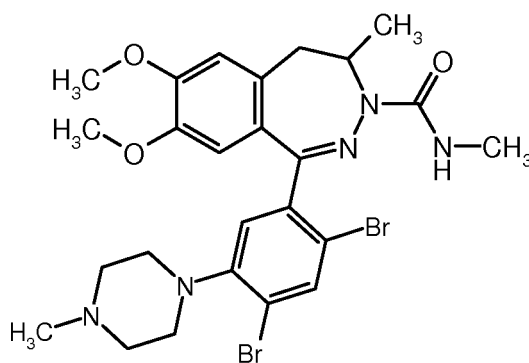
Unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Beispiel **171**, gegebenenfalls mit nachfolgender Enantiomerentrennung durch chirale präparative HPLC, wurden folgende Verbindungen aus Beispiel **1** hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
250		(±)- <i>N</i> ,4-Dimethyl-1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,07$ (d, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,58 (m, 4H), 2,79 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 3,00 (dd, 1H), 3,32 (m, 4H), 5,30 (m, 1H), 6,12 (q, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 2H). LCMS (Methode 3): $R_t = 0,88$ min; $m/z = 476$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
250.1		(4 <i>R</i>)- <i>N</i> ,4-Dimethyl-1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XXb Analyt. HPLC (Methode Ra): $R_t = 1.88$ min $[\alpha]_D^{20} = -442.8$ ($c = 1.00$; MeOH)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
250.2		(4 <i>S</i>)- <i>N</i> ,4-Dimethyl-1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-8-(trifluoromethoxy)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XXb Analyt. HPLC (Methode Ra): $R_t = 2.32$ min $[\alpha]_D^{20} = 428.6^\circ$ ($c = 1.00$; MeOH)
251		(±)-1-[4-(4-Hydroxy-1-piperidinyl)phenyl]- <i>N</i> ,4-dimethyl-8-(trifluoromethoxy)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,08$ (d, 3H), 1,69 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 6,08 (q, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,45 (d, 2H). LCMS (Methode 3): $R_t = 0,88$ min; $m/z = 476$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

Beispiel 252

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



5

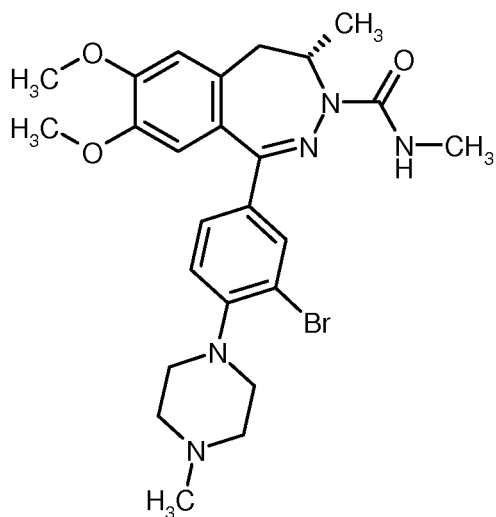
Die Verbindung wurde analog Beispiel **95A** aus (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **143**) hergestellt.

LCMS (Methode 3): $R_t = 0,94$ min; $m/z = 608, 610, 612$ (Br_2 -Isotopenmuster, $\text{M}+\text{H}$)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,96$ (d, 3H), 2,85 (d, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,45 (mbr, 8H), 3,61 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,63 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,52 (q, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

Beispiel 253

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



5

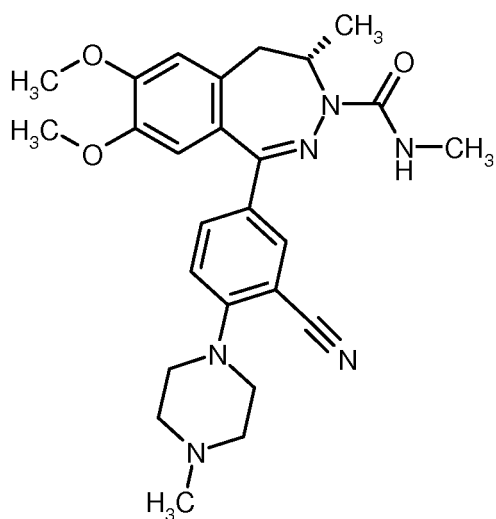
Die Verbindung wurde analog Beispiel **95A** aus (4*S*)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **127.1**) hergestellt.

LCMS (Methode 3): $R_t = 0.78$ min; $m/z = 529, 532$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (d, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.60-2.76 (m, 4H), 2.82 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.12-3.26 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.36-5.49 (m, 1H), 6.38 (q, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H).

Beispiel 254

(4S)-1-[3-Cyan-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

Die Verbindung wurde analog Beispiel 96A aus (4S)-1-[3-Brom-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 253) hergestellt.

LCMS (Methode 3): $R_t = 0.72$ min; $m/z = 477$ ($M+H$)⁺.

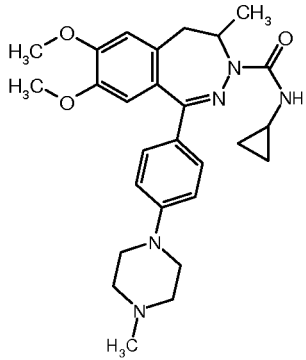
- 10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.01$ (d, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.68 (t, 4H), 2.83 (dd, 1H), 2.92 (d, 3H), 3.09 (dd, 1H), 3.32-3.42 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.40-5.50 (m, 1H), 6.37 (q, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H).

Spezifische optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = 154.6^\circ \pm 0.28^\circ$ (c = 1,00; Methanol)

Unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Beispiel **88A** wurden folgende Verbindungen aus Beispiel **136A** hergestellt:

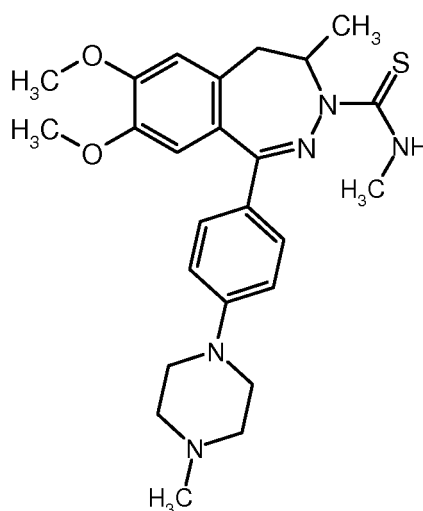
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
255		(±)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-(1-oxopropyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 0,89 (t, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,49 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,00 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,51 (d, 2H). LCMS (Methode 3): R _t = 0,75 min; m/z = 451 (M+H) ⁺ .
256		(±)-3-(Cyclopropylcarbonyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 0,57 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,74 (m, 2H), 1,15 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,50 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,01 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,54 (d, 2H). LCMS (Methode 3): R _t = 0,74 min; m/z = 463 (M+H) ⁺ .

Unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Beispiel **49A** wurde mit Cyclopropylamin folgende Verbindung aus Beispiel **136A** hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
257		(±)- <i>N</i> -Cyclopropyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 0,45 (m, 2H), 0,56 (m, 2H), 1,05 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,47 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,90 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,51 (d, 2H). LCMS (Methode 3): R _t = 1,12 min; m/z = 478 (M+H) ⁺ .

5 Beispiel 258

(±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carbothioamid



Eine Lösung von 100 mg (215 μmol) (±)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin (Beispiel **136A**), 79 mg (1077 μmol)

Methylisothiocyanat und 37,5 μ l (215 μ mol) Triethylamin in 2,5 ml Tetrahydrofuran wurde über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumcarbonatlösung versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Chromatographie wurden

5 77 mg (69% d.Th.) der Titelverbindung als gelber Schaum erhalten.

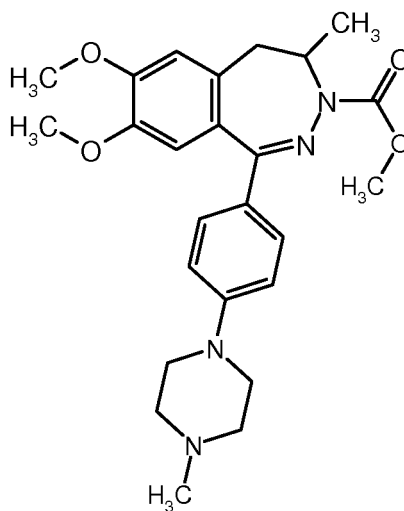
LCMS (Methode 3): $R_t = 0,85$ min; $m/z = 468$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,24$ (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,47 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,73 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,68 (d, 2H).

10

Beispiel 259

Methyl-(±)-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxylat



15

Eine Lösung von 100 mg (215 μ mol) (±)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin (Beispiel 136A) und 50 μ l (646 μ mol) Chlorameisensäuremethylester in 4 ml Dichlormethan wurde eine Stunde auf 40°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das

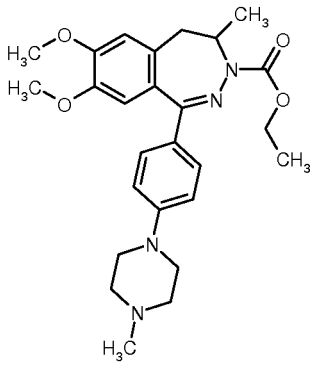
20

Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Chromatographie wurden 53 mg (52% d.Th.) der Titelverbindung als gelber Schaum erhalten.

LCMS (Methode 3): $R_t = 0,78$ min; $m/z = 453$ (M+H)⁺

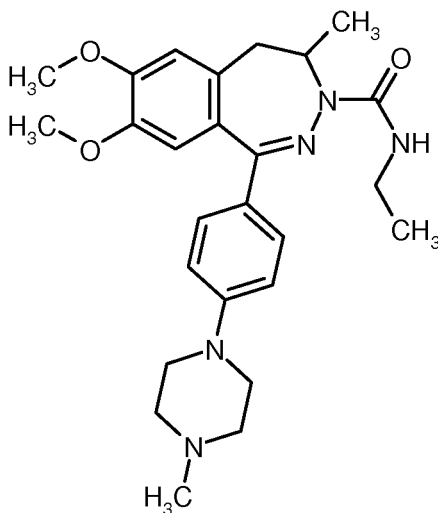
¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,21$ (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,69 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,50 (d, 2H).

Analog Beispiel **259** wurde folgende Verbindung aus Beispiel **136A** mit Chlorameisensäure-ethylester hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
260		Ethyl(±)-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxylat	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1,15$ (t, 3H), 1,21 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,99 (q, 2H), 4,69 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,50 (d, 2H). LCMS (Methode 3): $R_t = 0,85$ min; $m/z = 467$ (M+H) ⁺ .

Beispiel 261

(±)-N-Ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 5 Unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Beispiel **127.1** wurde Beispiel **261** aus dem Intermediat **137A** hergestellt.

LCMS (Methode 5): $R_t = 0.62$ min; $m/z = 466$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.13$ (d, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 4H), 2.74 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 3.27-3.40 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.25-5.35 (m, 1H), 6.20 (t, 10 1H), 6.68 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.51 (d, 2H).

Enantiomerentrennung

56 mg (±)-N-Ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **X**) wurden mittels chiraler präparativer HPLC mit der Methode Va in die Enantiomere getrennt. Dabei erhielt man folgendes Ausführungsbeispiel:

- 15 **Beispiel 261.1:** (4S)-N-Ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

22 mg Feststoff, Analyt. HPLC (Methode Ua): $R_t = 7.53$ min, Reinheit 99%

$[\alpha]_D^{20} = 384.1^\circ$ (c = 1.00; MeOH)

Biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen

1. Assays

1.1 Protein-Protein Wechselwirkungsassay

5 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 Histon H4 dosisabhängig zu hemmen (Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231).

10

Zu diesem Zweck wurde ein zeitaufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (TR-FRET) Assay verwendet, der die Bindung zwischen N-terminal His₆-getagtem BRD4 (BD1) (Aminosäuren 67-152, wobei auch längere Konstrukte möglich sind, vorzugsweise Aminosäuren 44-168) und einem synthetischen acetylierten Histon H4 (Ac-H4) Peptid mit Sequenz

15 GRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK-Biotin misst. Das nach Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231 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, Deutschland) gekauft werden.

Im Assay wurden typischerweise 11 verschiedene Konzentrationen von jeder Substanz (0.1 nM, 20 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, 384-Well Mikrotiter-Platte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Daraus wurden 50 nl in eine schwarze Testplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) überführt.

25 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 den Substanzen in der Testplatte. Darauf folgte ein 10-minütiger Inkubationsschritt bei 22°C für die Voräquilibration von putativen Komplexen zwischen BRD4 30 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 (KF)] zugegeben.

35 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 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.

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 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; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$).

1.2 Zell-Assays

Zellproliferationsassays

20

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

25 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.

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.

30 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

Microtiterplatten ausgesät. Ein Tag später wurden die LAPC-4-Zellen mit 1 nM Methyltrienolone

5 und verschiedene Substanzverdünungen 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.

Die Caov-3-Zellen (ATCC, HTB-75) wurden zu einer Konzentration von 2000 Zellen/Well in

10 100µl Wachstumsmedium (MEM Earle's Medium, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

Nach einer Übernachtinkubation bei 37°C wurden die Fluoreszenzwerte bestimmt (CI Werte).

Dann wurden die Platten mit verschiedenen Substanzverdünungen 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

15 (MOLM-13-, B16F10-, MDA-MB-431-, Caov-3-Zellen), 120 (MOLP-8-, KMS-12-PE-Zellen) oder 168 (LAPC-4-Zellen) Stunden bei 37°C inkubiert. Anschließend wurden die Fluoreszenzwerte

bestimmt (CO 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

20 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
Caov-3	ATCC	Ovarkarzinom

2. Ergebnisse:

10 **2.1 Bindungsassay**

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

Tabelle 2

15

Beispiel	IC₅₀ (BRD4) (μmol/l)
1	0.19
1.1	0.06
1.2	2.50
2	0.08
2.1	0.25
2.2	0.06
3	0.05
4	0.08
4.1	0.78

Beispiel	IC₅₀ (BRD4) (μmol/l)
134.1	0.03
135	0.05
135.1	0.04
136	0.02
137	0.06
138	0.03
138.1	0.04
139	0.04
140	0.06

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
4.2	0.06
5	0.03
6	0.91
7	0.03
7.1	3.19
7.2	0.03
8	0.09
9	0.12
10	0.16
11	0.31
11.1	0.08
11.2	2.51
12	0.54
13	0.21
14	0.59
15	0.87
15.1	0.45
16	0.05
17	0.04
18	0.16
19	0.04
20	0.07
21	0.13
22	0.03
23	0.09
24	0.25
25	0.16
26	0.04
27	0.03
28	0.01
29	0.13

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
141	0.07
142	0.10
143	0.17
144	0.19
145	0.11
146	0.47
147	0.03
147.1	0.03
148	0.04
148.1	0.03
149	1.62
150	0.08
150.1	0.11
150.2	12.300
151	0.02
152	0.07
153	0.11
154	0.17
155	0.04
156	0.23
156.1	0.33
156.2	2.24
157	0.21
157.1	0.13
157.2	0.47
158	0.06
160	0.26
161	0.11
162	0.13
162.1	0.10
162.2	0.56

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
30	0.23
31	0.18
32	0.38
33	0.77
34	0.05
34.1	0.04
35	0.22
36	0.26
37	0.12
38	0.12
39	0.08
40	0.28
40.1	0.12
41	0.26
42	0.20
43	0.30
43.1	0.17
43.2	4.52
44	0.05
45	0.04
45.1	0.07
46	0.03
46.1	0.96
46.2	1.16
47	0.11
48	0.11
49	0.04
49.1	0.02
50	0.15
50.1	0.11

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
163	0.06
163.1	8.94
163.2	0.03
164	0.06
164.1 (Vergleichs- beispiel)	>20.0
164.2	0.06
165	0.13
166	0.27
167	0.31
168	0.11
169	0.03
170	0.07
171	0.12
172	0.13
173	0.18
174	0.25
175	0.19
176	0.04
176.1	0.73
176.2	0.04
177	0.07
178	0.07
179	0.07
179.1	3.77
179.2	0.04
180	0.07
180.1	0.39
180.2	0.06
181	0.07
182	0.05

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
50.2	18.90
51	0.03
51.1	1.86
51.2	0.03
52	0.05
53	0.04
54	0.05
55	0.12
56	0.18
57	0.09
58	0.25
59	0.07
60	0.08
61	0.57
62	0.06
63	0.17
64	0.11
65	0.10
66	0.07
67	0.04
68	0.07
69	0.13
70	0.04
71	0.04
72	0.21
73	0.03
74	0.08
75	0.13
76	0.05
77	0.04
78	0.04

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
183	0.04
184	0.06
185	0.07
185.1	1.49
185.2	0.03
186	0.13
187	0.08
188	0.05
188.1	0.27
188.2	0.03
189	0.06
189.1	0.04
189.2	17.40
190	0.09
190.1	0.03
191	0.07
192	0.09
193	0.09
194	0.48
195	0.69
196	0.09
197	0.08
198	5.30
199	1.02
200	0.50
201	1.37
201.1	0.71
202	1.23
202.1	0.64
202.2	6.54
203	0.84

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
79	0.05
80	0.05
81	0.05
82	0.08
83	0.03
84	0.06
85	0.29
86	0.39
87	0.11
88	0.29
89	0.14
90	0.07
91	0.34
92	0.18
93	0.12
94	0.04
95	0.63
96	0.04
97	0.05
98	0.03
99	0.03
100	0.11
101	0.06
102	0.09
103	0.04
104	0.03
105	0.08
106	0.09
107	0.26
108	0.06
109	0.05

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
203.1	0.26
203.2	11.20
204	1.22
205	1.08
206	0.93
207	1.22
208	1.10
209	0.37
210	0.25
211	0.30
212	0.31
213	0.36
214	1.23
215	0.38
216	0.52
217	1.73
218	0.88
219	0.37
220	0.49
221	1.98
222	0.96
223	0.32
224	7.69
225	1.72
226	8.76
227	6.28
228	1.69
229	0.07
230	0.24
230.1	0.33
231	3.37

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) (μmol/l)
110	0.06
111	0.08
112	0.08
113	0.04
114	0.04
115	0.05
116	0.07
117	0.05
118	0.07
119	0.09
120	0.19
121	0.04
122	0.06
123	0.05
124	0.09
125	0.07
126	0.09
127	0.08
127.1	0.05
127.2	8.80
128	0.03
128.1	3.98
128.2	0.02
129	0.05
129.1	6.62
129.2	0.02
130	0.03
130.1	0.02
130.2	9.87
131	0.05
131.1	0.07

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) (μmol/l)
232	2.84
233	3.45
234	3.83
235	5.02
236	2.20
237	1.07
238	0.13
239	11.40
240	4.50
241	2.56
242	2.69
243	0.32
244	0.03
245	0.62
245.1	0.39
246	0.33
247	0.19
248	0.19
249	0.03
249.1	0.02
249.2	2.34
250	0.04
250.1	9.89
250.2	0.02
251	0.03
252	5.29
253	0.04
254	0.11
255	0.24
256	0.61
257	2.00

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) (μmol/l)
132	0.03
132.1	4.08
132.2	0.02
133	0.05
134	0.05

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) (μmol/l)
258	0.19
259	0.52
260	6.49
261	1.49
261.1	1.22

2.2 Zell-Assays

- 5 Die Tabellen 3A und 3B zeigen die Ergebnisse aus verschiedenen Zellproliferationsassays. Die mit den jeweiligen Zell-Linien korrespondierenden Indikationen können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 3A

Beispiel	MOLM-13 IC₅₀ (μmol/l)	MV4-11 IC₅₀ (μmol/l)	B16F10 IC₅₀ (μmol/l)	LOX IMVI IC₅₀ (μmol/l)	MOLP-8 IC₅₀ (μmol/l)	KMS-12-PE IC₅₀ (μmol/l)
1	1.26		0.69			
1.1	0.39		0.39		0.51	
1.2	>10		>10			
2	0.17	0.11	0.18	0.43	0.12	0.09
2.1	1.51		1.05			
2.2	0.13	0.10	0.11	0.33	0.12	0.11
3	0.24	0.26	0.11	0.95	0.28	0.23
4	0.19	0.12	0.11	0.45	0.17	0.11
4.1	2.94					
4.2	0.18		0.08			
5	0.82		0.69			
7	0.20	0.17	0.14	0.57	0.12	0.09
7.1	>10					
7.2	0.10	0.06		0.19	0.05	0.05
8	0.38		0.19			
9	0.65		0.54			
10	0.31		0.27			
11	1.91		1.12			

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)
11.1	0.57					
11.2	7.74					
12	1.61		1.32			
13	1.44		0.92			
14	3.07		2.63			
15	3.45					
15.1	3.05					
16	0.22	0.27		0.64	0.29	0.25
17	0.17	0.13		0.30	0.11	0.11
18	0.25	0.30		0.76	0.34	0.35
19	0.17	0.27		0.65	0.27	0.27
20	0.19	0.14		0.33	0.12	0.11
21	0.56					
22	0.08	0.88	0.10	0.24	0.09	0.11
23	0.27					
24	1.17					
25	0.74					
26	0.43					
27	0.63					
28	0.04	0.03		0.04	0.02	0.03
29	0.36					
30	0.79					
31	0.27					
32	1.18					
33	3.31					

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)
34	0.35					
34.1	0.24	0.12		0.44	0.08	0.08
35	1.47					
36	1.16					
37	1.13					
38	0.73					
39	0.70					
40	1.47					
40.1	0.96	0.76	0.79	0.33	0.59	0.08
41	1.35					
42	1.29					
43	0.84					
43.1	0.81					
43.2	9.85					
44	0.21					
45	0.23	0.14		0.35	0.13	0.13
45.1	0.22					
46	0.19	0.11		0.37	0.16	0.12
46.1	5.14					
46.2	>10				9.47	
47	0.53					
48	0.19	0.22		0.65	0.25	0.26
49	0.42					
49.1	0.23					
50	0.56					

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)
50.1	0.37					
51	0.21	0.12		0.35	0.12	0.09
51.1	>10					
51.2	0.11	0.05		0.17	0.05	0.04
52	0.24	0.14		0.45	0.15	0.13
53	0.35					
54	0.44					
55	0.90					
56	0.90					
57	0.79					
58	0.99					
59	0.62					
60	0.48					
61	2.11					
62	0.65					
63	0.77					
64	0.88					
65	0.63					
66	0.63					
67	0.47					
68	1.17					
69	1.21					
70	0.30					
71	0.25	0.05		0.15	0.09	0.08
72	0.66					

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)
73	0.30					
74	0.55					
75	0.66					
76	0.75					
77	0.49					
78	0.37					
79	0.46					
80	0.56					
81	0.30					
82	0.55					
83	0.45					
84	0.34					
85	1.08					
86	1.43					
87	0.56					
88	0.67					
89	0.38					
90	0.46					
91	0.55					
92	0.85					
93	0.46					
94	0.38					
95	2.76					
96	0.25	0.07		0.22	0.09	0.07
97	0.45					

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)
98	0.27					
99	0.27					
100	0.53					
101	0.65					
102	0.96					
103	0.35					
104	0.26					
105	0.67					
106	2.55					
107	0.63					
108	1.56					
109	1.16					
110	0.36					
111	0.81					
112	0.63					
113	1.42					
114	0.30					
115	0.46					
116	0.49					
117	0.38					
118	0.50					
119	0.41					
120	0.80					
121	0.27					
122	0.66					

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)
123	0.63					
124	1.07					
125	1.16					
126	0.74					
127	0.18	0.12		0.25	0.09	0.09
127.1	0.11	0.07	0.10	0.29	0.06	0.09
127.2	>10					
128	0.23			0.39	0.10	0.10
128.1	>10					
128.2	0.15	0.07		0.19	0.05	0.05
129	0.22	0.18		0.58	0.15	0.12
129.1	>10					
129.2	0.15				0.08	
130	0.17					
130.1	0.07	0.05	0.10	0.19	0.05	0.07
131	0.11	0.04		0.07	0.03	0.03
131.1	0.11		0.06			
132	0.20	0.13		0.42	0.12	0.11
132.1	7.56					
132.2	0.23					
133	0.18	0.08		0.17	0.07	0.08
134	0.36					
134.1	0.08					
135	0.20	0.12		0.36	0.13	0.12
135.1	0.15		0.08			

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)
136	0.20					
137	0.49					
138	0.28					
138.1	0.18					
139	0.21	0.13		0.38	0.13	0.11
140	0.47					
141	0.55					
142	0.68					
143	0.84					
144	0.96					
145	0.83					
146	1.15					
147	0.07	0.05		0.18	0.08	0.06
147.1	0.06	0.02		0.51	0.02	0.03
148	0.08	0.07		0.25	0.09	0.08
148.1	0.08	0.05		0.09	0.05	0.05
149	3.00					
150	0.48					
150.1	0.23	0.13		0.34	0.23	0.18
150.2	9.87					
151	1.31					
152	0.43					
153	0.48					
154	2.08					
155	0.38					

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)
156	0.79					
156.1	0.56					
156.2	>10					
157	0.09	0.19		0.58	0.12	0.24
157.1	0.12					
157.2	2.19					
158	0.43					
160	0.40					
161	0.28					
162	0.38					
162.1	0.21					
162.2	1.68					
163	0.21					
163.1	7.08					
163.2	0.26					
164	0.58					
164.2	0.42					
165	0.88					
166	0.67					
167	3.24				2.95	
168	0.39	0.22				
169	0.24			0.41	0.12	0.12
170	0.52					
171	1.91					
172	1.91					

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)
173	1.21					
174	2.34				2.03	
175	0.44					
176	0.52					
176.1	2.19					
176.2	0.25					
177	0.49					
178	0.18					
179	0.29					
179.2	0.08					
180	0.37					
180.1	2.70					
180.2	0.05					
181	0.30		0.17			
182	0.40					
184	0.30		0.13			
185	0.28		0.16			
185,2	0.10					
186	0.33		0.24			
187	0.33		0.17			
188	0.20		0.10			
188.1	1.13					
188.2	0.07					
189	0.44		0.21			
189.1	0.21		0.10		0.08	

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)
190	0.08					
191	0.17					
192	0.27					
193	0.11					
200	0.18					
201.1	1.99					
202.1	0.58					
203	3.31					
203.1	1.27					
209	0.19					
210	0.17					
212	0.82					
213	0.86					
215	2.27					
216	1.03					
218	0.30					
219	0.57					
220	2.40					
222	2.12					
229	0.14					
230	0.23					
243	0.34					
245	0.86					
246	2.06					
247	0.57					

Beispiel	MOLM-13 IC₅₀ (μmol/l)	MV4-11 IC₅₀ (μmol/l)	B16F10 IC₅₀ (μmol/l)	LOX IMVI IC₅₀ (μmol/l)	MOLP-8 IC₅₀ (μmol/l)	KMS-12-PE IC₅₀ (μmol/l)
248	0.14					
249.1	0.06					
250	0.14		0.10			
250.2	0.05		0.04			
251	0.10					
253	0.06					
254	0.17					

Tabelle 3B

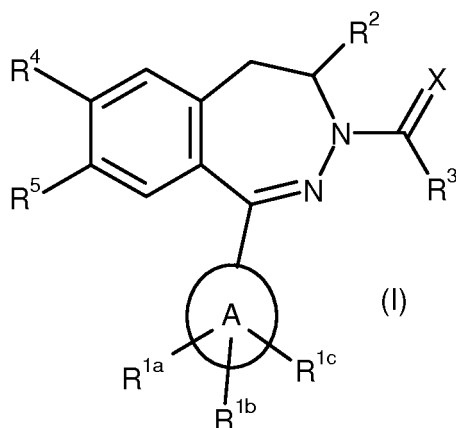
Beispiel	LAPC-4 IC₅₀ (μmol/l)	MDA-MB-231 IC₅₀ (μmol/l)	Caov-3 IC₅₀ (μmol/l)
1	0.60	0.90	
1.1	0.60	0.53	
1.2	5.17	10.00	
2	0.24	0.31	0.31
2.1	0.71	1.39	
2.2	0.09	0.20	0.25
3	0.11	0.21	0.55
4	0.09	0.17	0.32
5	0.27	1.35	
7	0.09	0.25	0.40
8	0.18	0.28	
9	0.43	0.73	
10	0.12	0.26	
11	0.45	2.58	
11.1	0.31	1.11	
11.2		10.00	
12	0.87	1.85	
13	0.90	1.30	
14	1.65	3.64	
15		6.23	
16	0.11	0.47	0.37
17	0.10	0.21	0.22
18		0.28	0.48
19	0.11		0.41
20	0.12	0.22	0.24
21			
22	0.06	0.15	0.11

Beispiel	LAPC-4 IC ₅₀ (μmol/l)	MDA-MB-231 IC ₅₀ (μmol/l)	Caov-3 IC ₅₀ (μmol/l)
23	0.19		
26	0.13		
27	0.18		
28	0.02		0.04
34.1			0.31
40.1	0.29	1.28	
45			0.24
46			0.28
48			0.47
51			0.28
51.2			0.13
52			0.35
71			0.15
96			0.17
127			0.24
127.1	0.04	0.13	0.17
128			0.32
128.2			0.16
129			0.42
130.1	0.05	0.14	0.003
131			0.05
132			0.32
133			0.18
135			0.30
139			0.31
147			0.18
147.1			0.08
148			0.30
148.1			0.13

Beispiel	LAPC-4 IC₅₀ (μmol/l)	MDA-MB-231 IC₅₀ (μmol/l)	Caov-3 IC₅₀ (μmol/l)
150.1			0.34
157			0.42
169			0.37

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht, und

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

R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht,

oder

für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-Rest steht,

oder

für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, 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-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -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 8 Ringatomen,
- oder
- für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der
- 5 gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem
- 10 monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy-
- 15 substituiert sein kann,
- oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, 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-, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem
- 20 monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- 25 R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, 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 bis 8 Ringatomen stehen, und
- 30 R² für einen C₁-C₃-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C₃- oder C₄-Cycloalkylrest steht, und
- 35 R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino-

- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
- 5 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
- 10 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 und/oder monocyclischem Heteroaryl-
- 15 mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl,
- oder
- für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
- 20 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/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, Cyano, 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-,
- 30 Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- oder
- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das
- 35 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-, -C(=O)R⁸,
- 5 -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/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, Cyano, Nitro,
- 10 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,
- 15 und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl- stehen, und
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, 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 durch Halogen, C₁-C₃-Alkoxy- oder C₁-C₃-Alkyl-, und
- R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
- 25 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze,
- mit der Maßgabe, dass,
- wenn A für einen Phenylring steht und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-
- 30 Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, 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-
- 35 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, R^{1a} nicht für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-Rest steht, und
- wobei die Maßgabe nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umfasst, in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom steht und R⁵ für C₁-C₆-Alkoxy-, das ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert ist, steht, und R^{1a} für Halogen steht,
- und auch nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₆-Alkoxy steht, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiert ist, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl, und R^{1a} für Halogen steht.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht, und
- A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht, und
- R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht, oder
- für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, N-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-Rest steht,
- oder
- für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, 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-,
 Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)R⁹,
 5 -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-
 S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7
 Ringatomen,
 oder
 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der
 10 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, 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-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-
 C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-
 15 NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem
 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen und/oder mit
 einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen und/oder mit
 einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
 oder verschieden mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy-
 20 substituiert sein kann,
 oder
 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
 oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy,
 Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-
 25 Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-
 Alkyl-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-,
 -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-
 C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-
 Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- und/oder einem
 30 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen und/oder einem
 monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 kann mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- und/oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
 R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro
 35 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 4 bis 7 Ringatomen stehen, und

R² für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und

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

5 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,

10 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-

15 C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 7 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-,

20 oder

für einen C₃-C₁₀-Cycloalkylrest, der 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-

25 Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 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, Cyano, 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-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen

35 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, 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 4 bis 7 Ringatomen, und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl stehen, und
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, monocyclisches Heterocyclyl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und
- R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze,
- mit der Maßgabe, dass, wenn A für einen Phenylring steht und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, 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-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 7 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-,
 R^{1a} nicht für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder für
 einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₆-
 Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-
 5 (Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkyl-, *N*-(Heterocyclyl)-C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-,
 Hydroxy-C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-
 Alkylcarbonyl- oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-Rest steht, und
 wobei die Maßgabe nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umfasst, in der
 A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom steht und R⁵ für C₁-C₆-
 10 Alkoxy-, das ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert ist, steht,
 und R^{1a} für Halogen steht,
 und auch nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht
 und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₆-Alkoxy steht, welches ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7
 15 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen
 substituiert ist, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste
 ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl, und R^{1a} für
 Halogen steht.
- 20 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
 X für ein Sauerstoffatom steht, und
 A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht, und
 R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl
 steht, oder
 25 für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-
 Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino, C₁-C₃-
 Alkylamino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-,
 Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-Rest
 steht,
 30 oder
 für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-
 Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-,
 35 C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-
 Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-,

- Pyridinyl-, $\text{-NR}^6\text{C(=O)-R}^9$, $\text{-C(=O)-NR}^6\text{R}^7$, -C(=O)-R^8 , $\text{-S(=O)}_2\text{-NR}^6\text{R}^7$,
 -S(=O)-R^9 , $\text{-S(=O)}_2\text{-R}^9$, $\text{-NH-S(=O)}_2\text{-R}^9$, und/oder mit einem
monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder
5 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$,
 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkoxy-C}_1\text{-C}_2\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylamino-}$, Amino- $\text{C}_1\text{-}$
 $\text{C}_3\text{-Alkyl-}$, Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl-}$,
10 $\text{-C(=O)-NR}^6\text{R}^7$, -C(=O)-R^8 , $\text{-S(=O)}_2\text{-NR}^6\text{R}^7$, -S(=O)-R^9 , $\text{-S(=O)}_2\text{-R}^9$, -NH-
 $\text{S(=O)}_2\text{-R}^9$, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7
Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder
6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor,
15 Chlor, Brom, Methyl- und/oder Methoxy- substituiert sein kann,
oder
für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy,
Cyano, Nitro, Carboxy, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkoxy-C}_1\text{-C}_2\text{-}$
20 Alkyl- , $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylamino-}$, Amino- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, $\text{-C(=O)NR}^6\text{R}^7$, C(=O)R^8 ,
 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylsulfinyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylsulfonyl-}$, $\text{-S(=O)}_2\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$
 $\text{Alkylsulfonylamino-}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylaminosulfonyl-}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$
 $\text{Cycloalkylaminosulfonyl-}$, Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$,
Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl-}$ und/oder einem monocyclischen
25 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen
Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor,
Chlor, Brom, Methyl- und/oder Methoxy-, und
für R^{1b} für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder für einen $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$
30 Alkyl- , $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$, Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$ oder Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-Rest}$
steht, und
für R^{1c} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht, und
für R^2 für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
für R^3 für Cyclopropyl-, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$, Cyclopropylamino- oder
35 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylamino-}$ steht, und
für R^4 und R^5 unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro,

Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
oder
5 für C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6
10 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl,
oder
für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
15 gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
20 oder
für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-
25 Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder
für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen, das
30 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem
35 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder

für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, 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-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl- stehen, und

R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder monocyclisches Heterocyclyl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und

R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, mit der Maßgabe, dass,

wenn A für einen Phenylring und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, oder für C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, 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-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 7 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, R^{1a} nicht für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl, oder für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino, C₁-C₃-Alkylamino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-Rest steht, und

wobei die Maßgabe nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umfasst, in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy-, das ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert ist, steht, und R^{1a} für Halogen steht,

und auch nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

- A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy steht, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiert ist, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können durch C₁-C₃-Alkyl, und R^{1a} für Halogen steht.
4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht, und
- 10 A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht, und
- R^{1a} für einen monozyklischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- 20 oder
- für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits
- 30 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl- und/oder Methoxy- substituiert sein kann,
- oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸,
- 35

- C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-
 Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-
 Cycloalkylaminosulfonyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
 Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen
 5 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen
 Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein-
 oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor,
 Chlor, Brom, Methyl- oder Methoxy-, und
 R^{1b} für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder für einen C₁-C₃-
 10 Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Rest
 steht, und
 R^{1c} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht, und
 R² für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
 R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Cyclopropylamino- oder
 15 C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro,
 Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-,
 C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-
 Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
 20 oder
 für C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, die ein- oder
 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen,
 Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-
 Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis
 25 7 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,
 oder
 30 für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino,
 Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-
 Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-
 C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis
 35 7 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, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-,
 C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-
 5 Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-
 Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem
 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 oder
 für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen, das
 10 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-,
 C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-
 C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
 C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem
 15 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
 oder
 für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano,
 Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-,
 20 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-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen
 Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und
 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-
 25 C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl- stehen, und
 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-
 C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder monocyclisches
 Heterocyclyl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und
 R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
 30 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
 X für ein Sauerstoffatom steht, und
 35 A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht, und
 R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl

- steht, oder
- für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino, C₁-C₃-Alkylamino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-,
- 5 Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-Rest steht,
- oder
- für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 10 kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷,
- 15 -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 20 kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7
- 25 Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl- und/oder Methoxy- substituiert sein kann,
- oder
- 30 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
- 35

- Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor,
- 5 Chlor, Brom, Methyl- und/oder Methoxy-, und
- R^{1b} für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder für einen C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Rest steht, und
- R^{1c} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht, und
- 10 R² für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht, und
- R⁴ für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino,
- 15 Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- 20 für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-
- 25 Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 30 kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- 35 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich

- oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-carbonyl-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und
- R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl- steht, und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl- stehen, und
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder monocyclisches Heterocycl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und
- R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht, und
- A für einen Phenyl- oder Pyridylring steht, und
- R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Carboxy, Amino oder Aminosulfonyl steht, oder
- für einen C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₂-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₃-Alkylamino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-Rest steht,
- oder
- für einen monozyklischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-,

- Pyridinyl-, $\text{-NR}^6\text{C(=O)-R}^9$, $\text{-C(=O)-NR}^6\text{R}^7$, -C(=O)-R^8 , $\text{-S(=O)}_2\text{-NR}^6\text{R}^7$,
 -S(=O)-R^9 , $\text{-S(=O)}_2\text{-R}^9$, $\text{-NH-S(=O)}_2\text{-R}^9$, und/oder mit einem
monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
oder
5 für einen monozyklischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
kann mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Carboxy, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$,
 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkoxy-C}_1\text{-C}_2\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylamino-}$, Amino- $\text{C}_1\text{-}$
 $\text{C}_3\text{-Alkyl-}$, Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl-}$,
10 $\text{-C(=O)-NR}^6\text{R}^7$, -C(=O)-R^8 , $\text{-S(=O)}_2\text{-NR}^6\text{R}^7$, -S(=O)-R^9 , $\text{-S(=O)}_2\text{-R}^9$, -NH-
 $\text{S(=O)}_2\text{-R}^9$, und/oder mit einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7
Ringatomen, und/oder mit einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder
6 Ringatomen, und/oder mit einem Phenylrest, der seinerseits
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor,
15 Chlor, Brom, Methyl- und/oder Methoxy- substituiert sein kann,
oder
für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy,
Cyano, Nitro, Carboxy, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$, $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkoxy-C}_1\text{-C}_2\text{-}$
20 Alkyl- , $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylamino-}$, Amino- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, $\text{-C(=O)NR}^6\text{R}^7$, -C(=O)R^8 ,
 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylsulfinyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylsulfonyl-}$, $\text{-S(=O)}_2\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$
sulfonylamino-, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylaminosulfonyl-}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkylamino-}$
sulfonyl-, Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$,
 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl-}$ und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4
25 bis 7 Ringatomen, und/oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5
oder 6 Ringatomen, der seinerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom,
Methyl- und/oder Methoxy-, und
für R^{1b} für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder für einen $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$
30 Alkyl- , $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$, Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$ oder Fluor- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-Rest}$
steht, und
für R^{1c} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht, und
für R^2 für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
für R^3 für Cyclopropyl-, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy-}$, Cyclopropylamino- oder
35 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylamino-}$ steht, und
für R^4 für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Aminocarbonyl, Fluor,

- Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl- steht, und
- 5 R⁵ für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, und/ oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- 10 oder
- für monozyklisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem
- 15 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für monozyklisches Heterocyclyl- mit 4 bis 7 Ringatomen steht, das
- 20 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷, und/oder einem
- 25 monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen,
- oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
- oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-
- 30 carbonyl, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, und/oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-
- 35 C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl- stehen, und
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-

- C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder monocyclisches Heterocycl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, und
R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 5
7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht, und
- A für einen Phenyl- oder 3-Pyridylring steht, und
- 10 R^{1a} für Wasserstoff oder Chlor steht, oder
- für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl- oder Azetidinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
- 15 substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Cyclopropyl-, Phenyl-, Fluorphenyl-, Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyridinyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ und/oder -NH-S(=O)₂-R⁹ steht,
- 20 oder
- für Tetrazolyl- steht,
- oder
- für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-,
- 25 Pyrrol-yl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Dimethylamino-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Cyclopropyl, Pyridinyl-,
- 30 Phenyl-, Fluorphenyl-, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, und/oder -NH-S(=O)₂-R⁹,
- oder
- für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Amino, Hydroxy,
- 35 Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Dimethylamino-, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-

- C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Chlorthienyl-, Morpholino- und/oder Pyridinyl-, und
- 5 R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht,
 R^{1c} für Wasserstoff oder Brom steht, und
 R² für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
 R³ für Cyclopropyl-, Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Cyclopropylamino-, Methylamino- oder Ethylamino- steht, und
- 10 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Amino, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, oder
 für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-,
 oder für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl- substituiert sein kann,
- 15 worin Pyridinyl- und Piperazinyl- ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 für Cyclopropyl-,
- 20 oder
 für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl- oder Isoxazolyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy und/oder Methyl-,
 oder
- 25 für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl-, Thiomorpholinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Oxo, Methyl-, und/oder -S(=O)₂R⁹,
 oder
 für gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes Phenyl, und
- 30 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl stehen, und
- R⁸ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
- 35 R⁹ für C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,

- physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze,
mit der Maßgabe, dass,
wenn A für einen Phenylring steht und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für
Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Amino, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-
5 C₃-Alkylcarbonylamino-, oder für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-,
oder für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder
Piperazinyl- substituiert sein kann,
worin Pyridinyl- und Piperazinyl- ihrerseits gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert
sein können,
10 R^{1a} nicht für Wasserstoff oder Chlor steht, und
wobei die Maßgabe nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umfasst, in der
A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff oder Chlor steht und R⁵ für Trifluormethoxy
steht, und R^{1a} für Chlor steht,
und auch nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
15 A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy steht, welches mit
Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridyl- substituiert ist, worin das
Piperazinyl- und Pyridinyl- selbst durch C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann, und R^{1a} für
Chlor steht.
- 20 8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und 7, in der
X für ein Sauerstoffatom steht, und
A für einen Phenyl- oder 3-Pyridylring steht, und
R^{1a} für Wasserstoff oder Chlor steht,
oder
25 für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-,
Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl- oder
Azetidinyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
verschieden substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-,
Methoxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-,
30 Trifluorethyl-, Benzyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, und/oder
-S(=O)₂-R⁹,
oder
für Tetrazolyl- steht,
oder
35 für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-,

- 5 Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, C₁-C₂-Alkyl-, Methoxy-, Methoxymethyl-, Trifluormethyl-, Cyclopropyl, Pyridinyl-, Phenyl-, Fluorphenyl- und/oder -C(=O)-R⁸,
oder
für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy-, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸,
10 C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Chlorthienyl- und/oder Morpholino-, und
R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
15 R^{1c} für Wasserstoff oder Brom steht, und
R² für Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl- steht, und
R³ für Cyclopropyl-, Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Cyclopropylamino-, Methylamino- oder Ethylamino- steht, und
R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Amino,
20 Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-,
oder
für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-,
oder für C₁-C₃-Alkoxy-, welches mit Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl- substituiert sein kann,
25 worin Pyridinyl- und Piperazinyl- ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
für Cyclopropyl-,
oder
30 für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl- oder Isoxazolyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy und/oder Methyl-,
oder
für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl-,
35 Thiomorpholinyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Methyl-, Oxo, und/oder -S(=O)₂R⁹,

- oder
für gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes Phenyl, und
R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Di-
5 C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluorpyridyl stehen, und
R⁸ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
R⁹ für C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen
10 Salze und Solvate dieser Salze,
mit der Maßgabe, dass,
wenn A für einen Phenylring steht und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Amino, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, oder für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-, oder für C₁-C₃-
15 Alkoxy-, welches mit Pyridinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl- substituiert sein kann,
worin Pyridinyl- und Piperazinyl- ihrerseits gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein können,
R^{1a} nicht für Wasserstoff oder Chlor steht, und
20 wobei die Maßgabe nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umfasst, in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff oder Chlor steht und R⁵ für Trifluormethoxy steht, und R^{1a} für Chlor steht,
und auch nicht solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A für Phenyl steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy steht, welches mit
25 Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridyl- substituiert ist, worin das Piperazinyl- und Pyridinyl- selbst durch C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann, und R^{1a} für Chlor steht.
9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und 7 bis 8, in
30 der
X für ein Sauerstoffatom steht, und
A für einen Phenylring steht, und
R^{1a} für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl- oder
35 Azetidiny- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

- verschieden substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Benzyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, und/oder -S(=O)₂-R⁹,
- 5 oder
für Tetrazolyl- steht,
oder
für Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyrrolyl-, Oxadiazolyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinyl- steht, die
- 10 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, C₁-C₂-Alkyl-, Methoxy-, Methoxymethyl-, Trifluormethyl-, Cyclopropyl, Pyridinyl-, Phenyl-, Fluorphenyl- und/oder -C(=O)-R⁸,
oder
- 15 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy-, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, C₁-C₃-Alkylsulfinyl-, C₁-C₃-Alkylsulfonyl-, -S(=O)₂NH₂, C₁-C₃-Alkylsulfonylamino-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, C₃-C₆-
- 20 Cycloalkylaminosulfonyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Chlorthienyl- und/oder Morpholino-,
für R^{1b} Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
für R^{1c} Wasserstoff steht, und
für R² Methyl- oder Ethyl- steht, und
- 25 für R³ Methylamino- steht, und
für R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-,
oder
Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- stehen, und
- 30 für R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl- oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
für R⁸ Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
für R⁹ C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
- 35 sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, und

wobei das Stereozentrum, welches durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentiert wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

- 5 10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und 7 bis 8, in
der
- X für ein Sauerstoffatom steht, und
- A für einen Phenylring steht, und
- R^{1a} für Wasserstoff oder Chlor steht, und
- 10 R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
- R^{1c} für Wasserstoff steht, und
- R^2 für Methyl- oder Ethyl- steht, und
- R^3 für Methylamino- steht, und
- R^4 für Cyclopropyl- steht,
- 15 oder
- für Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl- oder Isoxazolyl- steht, die
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 können mit Hydroxy und/oder Methyl-,
- oder
- 20 für Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Oxazolidinyl-
 oder Thiomorpholinyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach
 substituiert sein können mit Methyl-, Oxo und/oder $-S(=O)_2R^9$,
- oder
- für gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -Alkylaminosulfonyl- oder Fluor substituiertes
- 25 Phenyl- steht, und
- R^5 für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Chlor, C_1 - C_6 -Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy-
 oder C_1 - C_3 -Alkylcarbonylamino- steht,
- oder
- für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- steht, und
- 30 R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl-, Cyclopropyl- oder
 Di- C_1 - C_3 -Alkyl-Amino- C_1 - C_3 -Alkyl- stehen, und
- R^8 für Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-,
 Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
- R^9 für C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxy- steht,
- 35 sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und
 Solvate dieser Salze, und

wobei das Stereozentrum, welches durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentiert wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

- 5 11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und 7 bis 8, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht, und
- A für einen Phenylring steht, und
- R^{1a} für Wasserstoff oder Chlor steht, und
- 10 R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
- R^{1c} für Wasserstoff steht, und
- R^2 für Methyl- oder Ethyl- steht, und
- R^3 für Methylamino- steht, und
- R^4 für Wasserstoff, Chlor, Methoxy- oder Ethoxy- steht,
- 15 oder
- für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- steht, und
- R^5 für Cyclopropyl- steht,
- oder
- für Pyridinyl- oder Pyrazolyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
- 20 mit Methyl- substituiert sein können,
- oder
- für Morpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Thiomorpholinyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit Methyl-,
- Oxo und/oder $-S(=O)_2R^9$,
- 25 oder
- für mit C_1 - C_3 -Alkylaminosulfonyl- substituiertes Phenyl steht, und
- R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl-, Cyclopropyl- oder Di- C_1 - C_3 -Alkyl-Amino- C_1 - C_3 -Alkyl- stehen, und
- R^8 für Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-,
- 30 Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
- R^9 für C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxy- steht,
- sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, und
- wobei das Stereozentrum, welches durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des
- 35 Benzodiazepin-Gerüsts repräsentiert wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und 7 bis 8, in der
- 5 X für ein Sauerstoffatom steht, und
 A für einen Phenylring steht, und
 R^{1a} für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Diazepanyl-, Oxazinanyl-, Oxazolidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl- oder Azetidiny- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
- 10 verschieden substituiert sein können mit Fluor, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, Benzyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, und/oder -S(=O)₂-R⁹,
 oder
- 15 für Isoxazolyl- oder Pyrazolyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₂-Alkyl-substituiert sein können, und
 R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
 R^{1c} für Wasserstoff steht, und
 R² für Methyl- steht, und
- 20 R³ für Methylamino- steht, und
 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Cyano, Chlor, C₁-C₆-Alkyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder C₁-C₃-Alkylcarbonylamino- stehen, oder
 für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- stehen, und
- 25 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl- oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
 R⁸ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl- oder Piperidinyl- steht, und
 R⁹ für C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy- steht,
- 30 sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, und
 wobei das Stereozentrum, welches durch das an R² gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentiert wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (S)-Konfiguration vorliegt.
- 35
13. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, 7 bis 8 und 12

- in der
- X für ein Sauerstoffatom steht, und
- A für einen Phenylring steht, und
- R^{1a} für Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl- oder Azetidinyl- steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Methoxy-, Dimethylamino-, Difluorethyl-, Trifluorethyl-, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, und/oder -C(=O)-R⁸, und
- R^{1b} für Wasserstoff, Fluor, Brom oder Cyano steht, und
- R^{1c} für Wasserstoff steht, und
- R² für Methyl- steht, und
- R³ für Methylamino- steht, und
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Methoxy- oder Ethoxy- stehen,
- oder
- für Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- stehen, und
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- stehen, und
- R⁸ für Methyl- steht, und
- R⁹ für Methyl- steht,
- sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, und
- wobei das Stereozentrum, welches durch das an R² gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentiert wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (S)-Konfiguration vorliegt.
14. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der A für einen Phenylring steht und R⁴ für Wasserstoff oder Chlor steht und R⁵ für Trifluormethoxy steht, und R^{1a} für Chlor steht,
- und Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
- A für einen Phenylring steht und R⁴ für Wasserstoff steht und R⁵ für C₁-C₃-Alkoxy, welches mit Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Pyridyl- substituiert sein kann, und das Piperazinyl- und Pyridinyl- selbst mit C₁-C₃-Alkyl- substituiert sein kann, steht, und R^{1a} für Chlor steht.
15. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 14,

- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (4*R*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (4*R*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)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*H*-pyrazol-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-1-[4-(2-Chlorpyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-5-(4-{7,8-Dimethoxy-4-methyl-3-[(methylamino)carbonyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl}phenyl)thiophen-2-carbonsäure
- 20 – (±)-4'-{7,8-Dimethoxy-4-methyl-3-[(methylamino)carbonyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl}biphenyl-2-carbonsäure
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-cyclopropyl-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-{4-[(methylamino)sulfonyl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (4*R*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-1-(4-Chlorophenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorophenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(piperidin-1-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (±)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7-Chlor-1-(4-chlorophenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 7-Chlor-1-(4-chlorophenyl)-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid, Enantiomer 1
- 10 – (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (4*S*)-1-[4-(4-Isloxazolyl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(3-Cyclopropyl-5-ethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(5-Cyclopropyl-3-ethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (4*S*)-8-Methoxy-1-{4-[3-(methoxymethyl)-5-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-8-Methoxy-1-{4-[5-(methoxymethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (4*S*)-1-{4-[5-Cyclopropyl-3-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-8-methoxy-*N*,4-

- dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-{4-[3-Cyclopropyl-5-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 5 – (±)-1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 – (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(4-Benzyl-2-oxopiperazin-1-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-(4-methyl-2-oxo-1,4-diazepan-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 25 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-methyl-5-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Stereoisomerengemisch)
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Stereoisomerengemisch)
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (±)-1-[4-(2,4-Dimethylthiazol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(2,4-Dimethylthiazol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (4*R*)-1-[4-(2,4-Dimethylthiazol-5-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-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-[2-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-1-[4-(6-Hydroxypyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(6-Hydroxypyridin-3-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-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(Isoxazol-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-

- dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 5 – (±)-1-[4-Fluoro-3-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-Fluoro-3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 – (±)-1-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-4-fluorophenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(3'-nitrobiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(Biphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 – (±)-1-(2',4'-Dichlorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 20 – (±)-1-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4'-methylbiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-1-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 25 – (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(methylsulfinyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{2'-[(methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[2'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4'-[(methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{3'-[(methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(2'-methylbiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(2-methoxypyrimidin-5-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(3'-Cyan-4'-fluorobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(2-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(3'-Carbamoylbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepine-3-carboxamide
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(morpholin-4-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(5-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methylpyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-[4'-(Cyclopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3-Fluorpyridin-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-[3'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-1-[4'-(5-Chlorthien-2-yl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-

- 2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(3'-Fluorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-1-(2'-methoxybiphenyl-4-yl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 5 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[2'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(2'-Chlorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 – (±)-1-(2'-Fluorbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4'-(Hydroxymethyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3'-(piperidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 20 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3'-(morpholin-4-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[3'-(Cyclopropylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(2',4'-Difluorbiphenyl-4-yl)-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-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4'-nitrobiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(pyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(3'-Cyanbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 – (±)-1-(3'-Cyanbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-1-(4'-Cyanbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[2'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(2'-Cyanbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(morpholin-4-yl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(pyrimidin-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[2'-(Hydroxymethyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-1-(3'-{[2-(Dimethylamino)ethyl]carb-amoyl}biphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(3'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4'-(methylsulfamoyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(6-methylpyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-[4'-(Cyclopropylsulfamoyl)biphenyl-4-yl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(3'-Fluor-5'-hydroxybiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(3'-Fluor-5'-methylbiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3'-(methylsulfamoyl)biphenyl-4-yl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(5-Fluorpyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-1-[4-(4-Fluorpyridin-3-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-methylpyridin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(2-methoxypyridin-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 5 – (±)-1-[4-(5-Cyanpyridin-3-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 – (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(Azetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 – (4*R*)-1-[4-(Azetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(Azetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 20 – (±)-1-[4-(3-Fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*R*)-1-[4-(3-Fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(3-Fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 25 – (±)-1-[4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (4*S*)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-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-[4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-{4-[4-(2-Hydroxy-2-methylpropanoyl)piperazin-1-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-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[3-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[3-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-[3-(Azetidin-1-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-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-Fluor-3-(morpholin-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-1-[3-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)-4-fluorophenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-Fluor-3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-4,5-

- dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(5-Cyclopropyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-[4-(5-Cyclopropyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-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-phenyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-{4-[3-(4-Fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-{4-[3-(4-Fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*R*)-1-{4-[3-(4-Fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-1-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-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-8-*tert*-Butyl-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-7-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*R*)-7-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-8-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-8-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (4*R*)-8-Chlor-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (±)-7,8-Bis(difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-7,8-diethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7-(Difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (4*S*)-7-(Difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-7-(Difluormethoxy)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-7-(Difluormethoxy)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-7-(Difluormethoxy)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-7-(Difluormethoxy)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-*N*,4-dimethyl-8-[(6-methylpyridin-2-yl)methoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-hydroxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-7-Cyan-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-

- 3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-Acetamido-*N*,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-8-Acetamido-*N*,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 5 – (±)-8-Acetamido-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-(4-Chlorophenyl)-8-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 – (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-8-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*R*)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 – (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 20 – (±)-1-{4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypiperidin-1-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*R*)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypiperidin-1-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 25 – (4*S*)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-methoxypiperidin-1-yl)phenyl]-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-{4-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 – (4*R*)-1-{4-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4*S*)-1-{4-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-[4-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 – (±)-1-[4-(4-Acetamidopiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-1-{4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3-Hydroxyazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (±)-1-[4-(3-Hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-1-[4-(3-Hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(3-Hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (±)-1-[4-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-1-[4-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(3-methoxyazetidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*R*)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-[4-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(methylcarbamoyl)piperidin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(methylcarbamoyl)piperidin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (4*R*)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(methylcarbamoyl)piperidin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-{4-[(3*S*)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4*S*)-1-{4-[(3*S*)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-

- dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-tert-Butyl-(1-{4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}-4-methylpiperidin-4-yl)carbamate
 - (±)-1-{4-[(2S,5R)-2,5-Dimethylpiperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-1-{4-[4-(2,2-Difluorethyl)piperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4S)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 10 — (4S)-1-{4-[(2R,6S)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 15 — (4S)-1-{4-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-7,8-Dihydroxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 20 — (±)-7,8-Diethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 25 — (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 30 — (4R)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - 35 — (4R)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-{4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (±)-4-Ethyl-1-[4-(3-fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepine-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)phenyl]-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 – (±)-4-Ethyl-1-[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 – (4S)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-Chlor-1-[4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-Chlor-N,4-dimethyl-1-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 – (±)-8-Chlor-1-[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-Chlor-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 – (±)-8-Chlor-N,4-dimethyl-1-[4-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl]-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)-1-[4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 – (±)-1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-Methoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 – (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-4-Ethyl-1-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 – (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-4-Isopropyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-

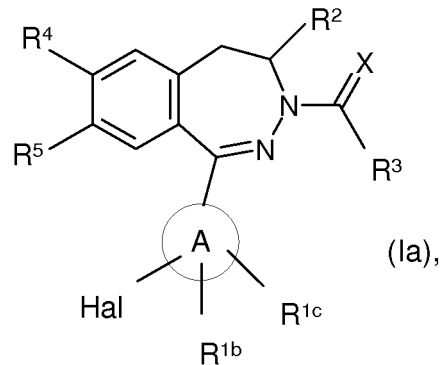
- 4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 — (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-4-Ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 — (4S)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methyl-2-oxo-1,4-diazepan-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4S)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 — (±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(2-oxopiperidin-1-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(3-oxomorpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 — (±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(morpholin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-7-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 — (±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-N,4-Dimethyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 — (±)-N,4-Dimethyl-7-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)-1-[4-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-7-(4-fluorophenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 — (±)-1-(4-Chlorphenyl)-7-(6-hydroxypyridin-3-yl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-7-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-1-(4-Chlorophenyl)-N,4-dimethyl-7-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-1-[4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 — (4R)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 — (±)-1-{7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl}ethanon
- 1-{(4S)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl}ethanon
- (±)-1-{1-[4-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl}ethanon
- 15 — (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 — (±)-N,4-Dimethyl-8-(trifluormethoxy)-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4S)-N,4-Dimethyl-8-(trifluormethoxy)-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-N,4-Dimethyl-8-(trifluormethoxy)-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 — (±)-N,4-Dimethyl-1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-N,4-Dimethyl-1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 30 — (4S)-N,4-Dimethyl-1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[4-(4-Hydroxy-1-piperidinyl)phenyl]-N,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-[2,4-Dibrom-5-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 35 — (4S)-1-[3-Brom-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4S)-1-[3-Cyan-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7,8-Dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-(1-oxopropyl)-4,5-

- 5 dihydro-3H-2,3-benzodiazepin
- (±)-3-(Cyclopropylcarbonyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin
 - (±)-N-Cyclopropyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin
 - (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carbothioamid
 - Methyl-(±)-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxylat
 - 10 – Ethyl-(±)-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxylat
 - (±)-N-Ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
 - (4S)-N-Ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid.
 - 15
16. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Prophylaxe und/oder Therapie von hyper-proliferativen Erkrankungen, benignen Hyperplasien, inflammatorischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Sepsis, viralen Infektionen, Gefäßerkrankungen,
- 20 atherosklerotischen Erkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen.
17. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.
- 25 18. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, in der männlichen Fertilitätskontrolle.
19. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen Myelomen.
- 30 20. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 bis 15 zur Herstellung eines Medikamentes.
21. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen des Menschen oder eines anderen Säugetiers.
- 35 22. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.

23. Pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15.

5 24. Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



10 in der X, A, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R⁴ und R⁵ die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und Hal für Fluor, Chlor oder Brom steht, zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

15 25. Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel (Ia), gemäß Anspruch 24, in der Hal für Chlor oder Brom steht.

26. Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel (Ia), gemäß den Ansprüchen 24 und 25,

20 (4R)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

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

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

25 (±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (±)-1-(3-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 (4R)-8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4S)-8-Brom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4S)-1-(4-Bromphenyl)-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 (±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-hydroxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(3-Brom-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-tert-Butyl-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 (4S)-8-tert-Butyl-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-8-tert-Butyl-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 (±)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-7-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4S)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-7-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4R)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-7-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 (±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (4S)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- (4R)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4,8-trimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-Amino-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 5 (±)-1-[8-tert-Butyl-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl]ethanon
- (±)-8-Acetamido-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Bromphenyl)-7-hydroxy-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 10 (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dihydroxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-bis(difluormethoxy)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 15 (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-diethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7-Brom-1-(4-chlorphenyl)-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-7-cyan-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 20 (±)-1-(4-Bromphenyl)-7-(difluormethoxy)-8-methoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-1-(4-Bromphenyl)-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- 25 (±)-1-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-7-Brom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- (±)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-

benzodiazepin-3-carboxamid

(4S)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

5 (±)-1-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

(±)-1-[1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-yl]ethanon

(±)-1-(4-Bromphenyl)-N-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid.