

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

(19) Weltorganisation für geistiges

Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum

26. Juni 2014 (26.06.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2014/095775 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(74) Anwalt: BIP PATENTS; Bayer Intellectual Property GmbH, Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/076785

(22) Internationales Anmeldedatum:

17. Dezember 2013 (17.12.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

12198623.6 20. Dezember 2012 (20.12.2012) EP

13187778.9 8. Oktober 2013 (08.10.2013) EP

13189263.0 18. Oktober 2013 (18.10.2013) EP

(71) Anmelder: BAYER PHARMA

AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllertstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: SCHMEES, Norbert; Bondickstr. 61, 13469

Berlin (DE). HAENDLER, Bernard; Am Biberbau 8,

13465 Berlin (DE). STÖCKIGT, Detlef; Clara-Zetkin-Str.

27, 14471 Potsdam (DE). GALLENKAMP, Daniel;

Kaulbachstr. 7, 42113 Wuppertal (DE).

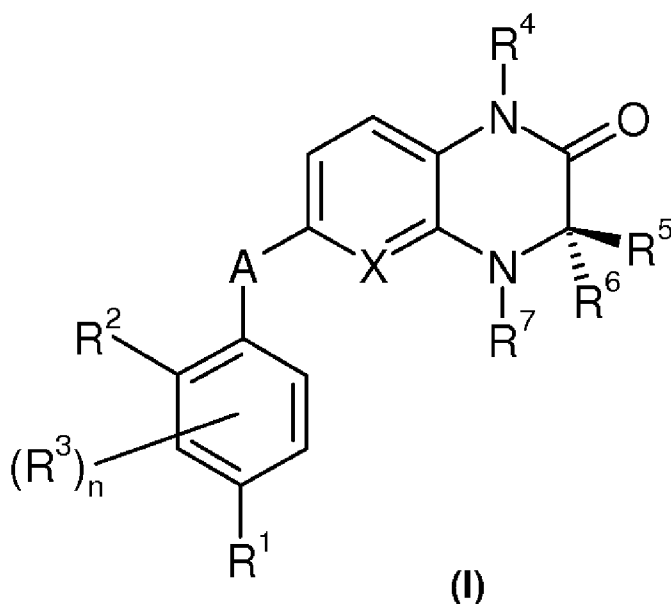
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BET-PROTEIN-INHIBITING DIHYDROQUINOXALINONES

(54) Bezeichnung : BET-PROTEININHIBITORISCHE DIHYDROCHINOXALINONE



(57) Abstract: The invention concerns BET-protein-inhibiting, in particular BRD4-inhibiting, dihydroquinoxalinones of general formula (I), in which A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and n have the meanings given in the description, intermediates for producing the compounds according to the invention, pharmaceutical agents containing the compounds according to the invention, and their prophylactic and therapeutic use in hyperproliferative diseases, in particular tumour diseases. The invention further concerns the use of BET-protein-inhibitors in viral infections, neurodegenerative diseases, inflammatory illnesses, atherosclerotic diseases, and male fertility control.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitorische, insbesondere BRD4 inhibitorische Dihydrochinoxalinone der allgemeinen Formel (I) in der A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und n die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, Intermediate zur Herstellung der

erfindungsgemäßen Verbindungen, pharmazeutische Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyper-proliferativen Erkrankungen, insbesondere

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2014/095775 A1



Erklärungen gemäß Regel 4.17:

Veröffentlicht:

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

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

BET-proteininhibitorische Dihydrochinoxalinone

Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitorische, insbesondere BRD4-inhibitorische Dihydrochinoxalinone, Intermediate zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, pharmazeutische Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyper-proliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen. Desweiteren betrifft diese Erfindung die Verwendung von BET-Proteininhibitoren in viralen Infektionen, in neurodegenerativen Erkrankungen, in inflammatorischen Krankheiten, 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 Domäne enthalten (Wu und Chiang, J. Biol. Chem., 2007, 282:13141-13145). Die Bromodomänen sind Proteinregionen, die acetylierte Lysinreste erkennen. Solche acetylierten Lysine findet man oft am N-terminalen Ende von Histonen (z. B. Histon H3 oder Histon H4) und sind Merkmale für eine offene Chromatin-Struktur und aktive Gentranskription (Kuo und Allis, Bioessays, 1998, 20:615-626). Zusätzlich können Bromodomänen weitere acetylierte Proteine erkennen. Zum Beispiel bindet BRD4 an RelA, was zur Stimulierung von NF- κ B und transkriptioneller Aktivität von inflammatorischen Genen führt (Huang et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:1375-1387). BRD4 bindet auch an Cyclin T1 und bildet einen aktiven Komplex, der für die Transkriptionselongation wichtig ist (Schröder et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:1090-1099). 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 Zellzyklus. Sie sind mit mitotischen Chromosomen assoziiert, was eine Rolle im epigenetischen Gedächtnis nahelegt (Dey et al., Mol. Biol. Cell, 2009, 20:4899-4909; Yang et al., Mol. Cell. Biol., 2008, 28:967-976). Eine Rolle von BRD4 in der post-mitotischen Reaktivierung der Gentranskription wurde nachgewiesen (Zhao et al., Nat. Cell. Biol., 2011, 13:1295-1304). BRD4 ist essentiell für die Transkriptionselongation und rekrutiert den Elongationskomplex P-TEFb, der aus CDK9 und Cyclin T1 besteht, was zur Aktivierung der RNA Polymerase II führt (Yang et al., Mol. 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, Cyclin D1 und Aurora B (You et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:5094-5103; Zuber et al., Nature, 2011, doi:10.1038). BRD2 ist in der Regulation von Targetgene des Androgenrezeptors beteiligt (Draker et al., PLOS Genetics, 2012, 8, e1003047). BRD2 und BRD3 binden an transkribierte Gene in

hyperacetylierten Chromatinbereichen und fördern die Transkription durch RNA Polymerase II (LeRoy et al., Mol. Cell, 2008, 30:51-60).

Der Knock-down von BRD4 bzw. die Hemmung der Interaktion mit acetylierten Histonen in verschiedenen Zelllinien führt zu einem G1-Arrest (Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008,

5 283:9040-9048; Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674). Es wurde auch gezeigt, dass BRD4 an Promotorregionen von mehreren Genen, die in der G1-Phase aktiviert werden wie zum Beispiel Cyclin D1 und D2, bindet (Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048). Zusätzlich wurde eine Hemmung der Expression von c-Myc, ein essentieller Faktor in der Zellproliferation, nach BRD4-Inhibition nachgewiesen (Dawson et al., Nature, 2011, 10 478:529-533; Delmore et al., Cell, 2011, 146:1-14; Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674). Eine Hemmung der Expression von androgenregulierten Genen und eine Bindung von BRD2 an entsprechende regulatorischen Regionen wurde auch nachgewiesen (Draker et al., PLOS Genetics, 2012, 8, e1003047).

BRD2 und BRD4 Knockout-Mäuse sterben früh während der Embryogenese (Gyuris et al.,

15 Biochim. Biophys. Acta, 2009, 1789:413-421; Houzelstein et al., Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802). Heterozygote BRD4 Mäuse haben verschiedene Wachstumsdefekte, die auf eine reduzierte Zellproliferation zurückzuführen sind (Houzelstein et al., Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802).

BET-Proteine spielen eine wichtige Rolle in verschiedenen Tumorarten. Die Fusion zwischen den BET-Proteinen BRD3 oder BRD4 und NUT, einem Protein, das normalerweise nur im Hoden

20 exprimiert wird, führt zu einer aggressiven Form des Plattenepithelkarzinoms, genannt NUT midline carcinoma (French, Cancer Genet. Cytogenet., 2010, 203:16-20). Das Fusionsprotein verhindert Zelldifferenzierung und fördert Proliferation (Yan et al., J. Biol. Chem., 2011, 286:27663-27675). Das Wachstum von davon abgeleiteten *in vivo* Modellen wird durch einen BRD4-Inhibitor gehemmt (Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468:1067-1073). Ein Screening für 25 therapeutische Targets in einer akuten myeloiden Leukämiezelllinie (AML) zeigte, dass BRD4 eine wichtige Rolle in diesem Tumor spielt (Zuber et al., Nature, 2011, 478, 524-528). 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*. Weitere Versuche mit einem BRD4-Hemmer zeigen, dass BRD4 eine Rolle in verschiedenen

30 hämatologischen Tumoren spielt, wie zum Beispiel Multiples Myelom (Delmore et al., Cell, 2011, 146, 904-917) und Burkitt's Lymphom (Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108, 16669-16674). Auch in soliden Tumoren, wie zum Beispiel Lungenkrebs spielt BRD4 eine wichtige Rolle (Lockwood et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, 109, 19408-19413). Eine erhöhte Expression von BRD4 wurde im Multiplen Myelom festgestellt, und auch eine 35 Amplifizierung des BRD4-Gens wurde in Patienten mit Multiplem Myelom festgestellt (Delmore et al., Cell, 2011, 146, 904-917). Eine Amplifizierung der DNA-Region, die das BRD4-Gen enthält, wurde in primären Brusttumoren nachgewiesen (Kadota et al., Cancer Res, 2009, 69:7357-

7365). Auch für BRD2 gibt es Daten bezüglich einer Rolle in Tumoren. Eine transgene Maus, die BRD2 selektiv in B-Zellen hochexprimiert, entwickelt B-Zell Lymphome und Leukämien (Greenwall et al., Blood, 2005, 103:1475-1484).

BET-Proteine sind auch an viralen Infektionen beteiligt. BRD4 bindet an das E2 Protein von
5 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., 2006, 80:8909-8919). 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
10 spielt BRD4 auch eine wichtige Rolle in der Replikation von HIV-1 (Bisgrove et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2007, 104:13690-13695). Die Behandlung mit einem BRD4-Hemmer führt zu einer Stimulierung des ruhenden, nicht behandelbaren Reservoirs von HIV-1 Viren in T-Zellen (Banerjee et al., J. Leukoc. Biol., 2012, 92, 1147-1154). Diese Reaktivierung könnte neue Therapiewege für AIDS-Behandlung ermöglichen (Zinchenko et al., J. Leukoc. Biol., 2012, 92,
15 1127-1129). Eine kritische Rolle von BRD4 in der DNA Replikation von Polyomaviren wurde auch berichtet (Wang et al., PLoS Pathog., 2012, 8, doi:10.1371).

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
20 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 sind auch in der Regulierung des ApoA1-Gens involviert (Mirguet et al., Bioorg.
25 Med. Chem. Lett., 2012, 22:2963-2967). Das entsprechende Protein ist Bestandteil des Lipoproteins höherer Dichte (HDL), das bei Atherosklerose eine wichtige Rolle spielt (Smith, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2010, 30:151-155). Durch die Stimulierung der ApoA1-Expression, können BET-Proteininhibitoren die Konzentrationen an Cholesterin HDL erhöhen und somit für die Behandlung von Atherosklerose potentiell nützlich sein (Mirguet et al., Bioorg. Med.
30 Chem. Lett., 2012, 22:2963-2967).

Das BET-Protein BRDT spielt eine wesentliche Rolle in der Spermatogenese durch die Regulierung der Expression mehreren Genen, die während und nach der Meiose wichtig sind (Shang et al., Development, 2007, 134:3507-3515; Matzuk et al., Cell, 2012, 150:673-684). Desweiteren ist BRDT in der post-meiotischen Organisation des Chromatins involviert (Dhar et al.,
35 J. Biol. Chem., 2012, 287:6387-6405). *In vivo* Versuche in der Maus zeigen, dass die Behandlung mit einem BET-Hemmer, der auch BRDT inhibiert, zu einer Abnahme der Spermienproduktion und Infertilität führt (Matzuk et al., Cell, 2012, 150:673-684).

- 4 -

Alle diese Untersuchungen zeigen, dass die BET-Proteine eine essentielle Rolle in verschiedenen Pathologien und auch in der männlichen Fertilität spielen. Es wäre deshalb wünschenswert, potente und selektive Inhibitoren zu finden, die die Interaktion zwischen den BET-Proteinen und

5 acetylierten Proteinen verhindern. Diese neuen Inhibitoren sollten auch geeignete pharmakokinetische Eigenschaften haben, die es erlauben *in vivo*, also im Patienten, diese Interaktionen zu hemmen.

Es wurde nun gefunden, dass substituierte Dihydrochinoxalinone die erwünschten Eigenschaften

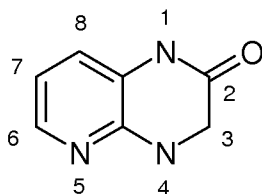
10 aufweisen, d.h. eine BRD4 inhibitorische Wirkung zeigen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit wertvolle Wirkstoffe zur prophylaktischen und therapeutischen Verwendung bei hyper-proliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen dar. Desweiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei viralen Infektionen, bei neurodegenerativen

Erkrankungen, bei inflammatorischen Krankheiten, bei atherosklerotischen Erkrankungen und in

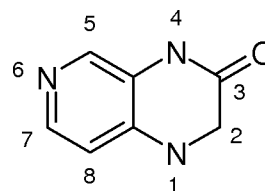
15 der männlichen Fertilitätskontrolle zur Anwendung kommen.

Stand der Technik

20 Die bei der Betrachtung des Standes der Technik angewandte Nomenklatur (abgeleitet aus der Nomenklatursoftware ACD Name batch, Version 12.01, von Advanced Chemical Development, Inc.) wird durch die nachfolgenden Abbildungen verdeutlicht:

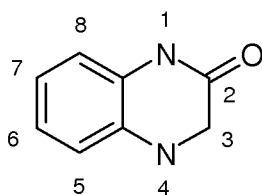


3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on

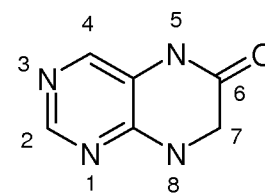


1,4-Dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on

25



3,4-Dihydrochinoxalin-2(1H)-on



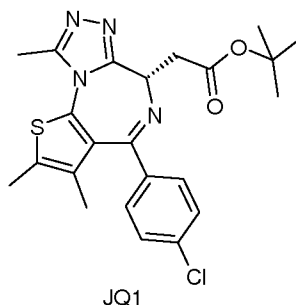
7,8-Dihydropteridin-6(5H)-on

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 waren Diazepine. So werden z. B. Phenyl-thienotriazolo-1,4-diazepine (4-Phenyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine) in WO2009/084693 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) und als Verbindung JQ1 in

- 5 WO2011/143669 (Dana Farber Cancer Institute) beschrieben. Der Ersatz der Thieno- durch eine Benzo-Einheit führt ebenfalls zu aktiven Inhibitoren (J. Med. Chem. 2011, 54, 3827 – 3838; E. Nicodeme et al., Nature 2010, 468, 1119). 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 beansprucht oder explizit beschrieben in WO2012/075456
10 (Constellation Pharmaceuticals).



Azepine als BRD4-Inhibitoren werden kürzlich in der WO2012/075383 (Constellation

- 15 Pharmaceuticals) beschrieben. Diese Anmeldung betrifft 6-substituierte 4*H*-Isoxazolo[5,4-*d*][2]benzazepine und 4*H*-Isoxazolo[3,4-*d*][2]benzazepine einschließlich solcher Verbindungen, die an Position 6 optional substituiertes Phenyl aufweisen und auch Analoga mit alternativen heterocyclischen Fusionspartnern anstelle der Benzo-Einheit, wie z.B. Thieno- oder Pyridoazepine. Als eine andere strukturelle Klasse von BRD4-Inhibitoren werden 7-Isoxazolinochinoline und
20 verwandte Chinolon-Derivate beschrieben (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 2963-2967). In WO2011/054845 (GlaxoSmithKline) werden weitere Benzodiazepine als BRD4-Inhibitoren beschrieben.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich hingegen um substituierte 3,4-

- 25 Dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on-Derivate, die sich strukturell in vielfältiger Form von den oben diskutierten Chemotypen von BRD4-Inhibitoren unterscheiden. Aufgrund der wesentlichen Strukturunterschiede war nicht davon auszugehen, dass die hier beanspruchten Verbindungen auch BRD4-inhibitorisch wirksam sind. Es ist deshalb überraschend, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen trotz der erheblichen Strukturunterschiede eine gute inhibitorische Wirkung
30 aufweisen.

Einige an C-6 mit einer aromatischen Aminogruppe, deren Phenylgruppe ihrerseits mit einer *para*-ständigen Amid-Gruppe substituiert ist, substituierte 3,4-Dihydrochinoxalin-2(1H)-on-Derivate (entsprechend 2-Oxo-1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalin-Derivaten) sind von *Chemical Abstracts* als "Chemical Library"-Substanzen ohne Literaturreferenz indexiert [siehe 4-{{[(3R)-4-Cyclopentyl-3-ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-3-methoxy-N-[2-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]benzamid, *CAS Registry-Nr.* 1026451-60-4, N-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-{{[(3R)-4-cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid, *CAS Registry-Nr.* 1026961-36-3, 4-{{[(3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-N-[1-(dimethylamino)-2-methylpropan-2-yl]-3-methoxybenzamid, *CAS Registry-Nr.* 1025882-57-8]. Eine therapeutische Anwendung ist für diese Verbindungen bisher nicht beschrieben.

Einige Schriften beinhalten strukturell ähnliche, aber auf völlig andere Wirkmechanismen und teilweise auch andere Indikationen gerichtete Verbindungen. Dihydrochinoxalinone und verwandte bicyclische Systeme sind in einer Reihe von Patentanmeldungen beschrieben.

US 2006/0019961 (P. E. Mahaney et al.) beschreibt substituierte 3,4-Dihydrochinoxalin-2(1H)-on-Derivate als Modulatoren des Estrogen-Rezeptors zur Behandlung verschiedener entzündlicher, kardiovaskulärer, sowie Autoimmun-Erkrankungen. Die in dieser Anmeldung offenbarten Beispielsubstanzen weisen an C-6 nur kleine Substituenten (wie Halogen oder Methyl) auf, dagegen an N-4 einen Substituenten, der verpflichtend einen hydroxylierten Aromaten aufweist, wodurch sich die Substanzen von den Verbindungen der hier vorliegenden Erfindung unterscheiden.

WO 2008/117061 beschreibt eine Reihe bicyclischer Chemotypen, darunter 3,4-Dihydrochinoxalin-2(1H)-on-Derivate, als Inhibitoren der Steroid-Sulfatase, unter anderem zur Verwendung zur Hemmung des Wachstums von Tumoren. Die in der genannten Anmeldung beanspruchten Substanzen unterscheiden sich von den in der hier vorliegenden Erfindung offenbarten Substanzen beispielsweise durch die Substitution an N-1. Im Fall der hier vorliegenden Erfindung ist diese auf kleine Alkylgruppen, vorzugsweise Methyl, beschränkt, während die Substitution an N-1 in WO 2008/117061 verpflichtend eine aromatische Gruppe R³ enthalten muss.

WO 2006/050064, WO 2007/134169 und US 2009/0264384 (Nuada LLC) beschreiben eine Reihe bicyclischer Chemotypen, darunter 3,4-Dihydrochinoxalin-2(1H)-on-Derivate, als Hemmer verschiedener Isoformen der Phosphodiesterase zur Behandlung unter anderem von entzündlichen Erkrankungen. N-1 ist bei den beanspruchten Strukturen durch eine Gruppe substituiert, die gekennzeichnet ist durch ein Carboxamid oder eine von der Boronsäure abgeleitete terminale

Gruppe, die sie von den Verbindungen der hier vorliegenden Erfindung unterscheiden.

- WO 2012/088314 (Agiros Pharmaceuticals) offenbart eine Reihe bicyclischer Chemotypen, unter anderem Dihydrochinoxalinone, als Modulatoren der Pyruvat-Kinase M2. Die darin beschriebenen
- 5 Substanzen unterscheiden sich von den Verbindungen der hier vorliegenden Erfindung beispielsweise durch die Gruppierung -D-Q-D¹-, die gesamthaft nicht für eine Gruppe A der vorliegenden Erfindung (-NH- oder -O-) stehen kann.

- US 6,369,057 (EP 0509398; Aventis Pharma) beschreibt verschiedene Chinoxalin- und
- 10 Chinoxalinon-Derivate als antivirale Wirkstoffe. Die darin offenbarten Substanzen unterscheiden sich von den Verbindungen der hier vorliegenden Erfindung durch Art und Position der Substituenten. EP 0657166 und EP 0728481 beschreiben Kombinationen solcher Verbindungen mit Nucleosiden beziehungsweise Protease-Hemmern mit antiviraler Wirkung.

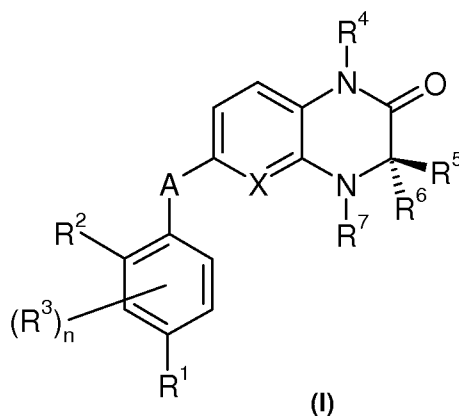
- 15 WO 2007/022638 (Methylgene Inc.) offenbart ganz allgemein HDAC-Inhibitoren mehrerer Chemotypen, jedoch unterscheiden sich die Strukturen der offenbarten Beispielverbindungen deutlich von den Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

- WO 1999/050254 (Pfizer) beschreibt eine Reihe bicyclischer Chemotypen als Hemmer von
- 20 Serinproteasen zur antithrombotischen Therapie, jedoch unterscheiden sich diese Verbindungen deutlich durch Art und Position der Substituenten von den erfindungsgemässen Verbindungen.

- WO 2010/085570 (Takeda Pharmaceutical Company) beschreibt Hemmer der Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP), die aus einer Reihe bi- und tricyclischer Gerüste abgeleitet sind, und welche
- 25 3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on-Derivate einschließen, als Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Krankheiten.

WO 2006/005510 (Boehringer Ingelheim) beschreibt 1,4-Dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on-Derivate als Inhibitoren von PLK-1 zur Behandlung hyperproliferativer Erkrankungen.

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



5

in der

A für -NH- oder -O- steht,

X für -CH- steht,

n für 0 oder 1 steht,

10 R¹ für eine Gruppe -C(=O)NR⁸R⁹ oder -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,

R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, Halogen-C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Halogen-C₁-C₄-Alkylthio, oder -NR¹⁰R¹¹ steht,

R³ für Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Trifluoromethyl oder Cyano steht und
15 mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten verknüpft sein kann,

R⁴ für Methyl oder Ethyl steht,

R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,

oder

20 R⁵ und R⁶ gemeinsam für C₂-C₅-Alkylen stehen,

R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,

worin der Phenylrest jeweils gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen-C₁-C₄-Alkyl oder Halogen-C₁-C₄-Alkoxy,

25

R⁸ für C₁-C₆-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein-, zwei-, oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy, -NR¹⁰R¹¹, 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, 4- bis 8-

- gliedrigem Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktem C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,
- 5 worin 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
- 10 und worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyano, Trifluormethyl, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy,
- oder für C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl steht,
- oder für C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₄-C₈-Cycloalkenyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Trifluormethyl oder -NR¹⁰R¹¹,
- 15 oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl, oder C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Trifluormethyl, C₁-C₃-Alkylcarbonyl- oder -NR¹⁰R¹¹,
- 20 R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
- oder
- R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4-bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Trifluormethyl oder -NR¹⁰R¹¹,
- 25 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C₁-C₃-Alkyl stehen,
- oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkyl,
- 35

R¹² für C₁-C₆-Alkyl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze,
mit Ausnahme der Verbindungen
4-{{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-3-ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-3-
5 methoxy-*N*-[2-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]benzamid und
4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-[1-
(dimethylamino)-2-methylpropan-2-yl]-3-methoxybenzamid,
überraschenderweise die Interaktion zwischen BRD4 und einem acetylierten Histon H4-Peptid
inhibieren und somit das Wachstum von Krebs- und Tumorzellen hemmen.

10

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

- A für -NH- oder -O- steht,
X für -CH- steht,
15 n für 0 oder 1 steht,
R¹ für eine Gruppe -C(=O)NR⁸R⁹ oder -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-
Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio oder Fluor-C₁-C₃-Alkylthio steht,
R³ für Fluor, Chlor oder Cyano steht und mit jeder der noch freien Positionen des
20 Aromaten verknüpft sein kann,
R⁴ für Methyl oder Ethyl steht,
R⁵ für C₁-C₃-Alkyl steht,
R⁶ für Wasserstoff steht,
R⁷ für C₂-C₅-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl oder
25 Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
worin der Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy,
oder Trifluoromethyl,
R⁸ für C₁-C₆-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein-, zwei-, oder dreifach, gleich oder
30 verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy,
Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, -NR¹⁰R¹¹, 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl oder
5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert
sein kann mit Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
35 oder für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder
verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor oder -NR¹⁰R¹¹,

- oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkylcarbonyl- oder -NR¹⁰R¹¹,
- 5 R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht, oder
- R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
- 10 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls einfach mit Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C₁-C₃-Alkyl stehen, oder
- 15 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Cyano, Fluor, Cyclopropylmethyl- oder C₁-C₃-Alkyl,
- 20 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze, mit Ausnahme der Verbindungen
- 4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-3-ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]benzamid und
- 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-[1-(dimethylamino)-2-methylpropan-2-yl]-3-methoxybenzamid.
- 25

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

- A für -NH- oder -O- steht,
- 30 X für -CH- steht,
- n für 0 steht,
- R¹ für eine Gruppe -C(=O)NR⁸R⁹ oder -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
- R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio oder Fluor-C₁-C₃-Alkylthio steht,
- 35 R⁴ für Methyl steht,
- R⁵ für Methyl oder Ethyl steht,
- R⁶ für Wasserstoff steht,

- R⁷ für C₃-C₅-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
 worin der Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy,
- 5 R⁸ für C₁-C₄-Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit -NR¹⁰R¹¹ oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl,
 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
 oder für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder -NR¹⁰R¹¹,
- 10 oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkylcarbonyl-,
- R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht,
 oder
- 15 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl oder C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
- R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,
- 20 oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Cyclopropylmethyl- oder C₁-C₃-Alkyl,
- 25 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze, mit Ausnahme der Verbindungen
- 4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-3-ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]benzamid und
- 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-[1-(dimethylamino)-2-methylpropan-2-yl]-3-methoxybenzamid.
- 30

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

- A für -NH- oder -O- steht,
- 35 X für -CH- steht,
- n für 0 steht,
- R¹ für eine Gruppe -C(=O)NR⁸R⁹ oder -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,

- 13 -

- R^2 für Wasserstoff oder Methoxy steht,
 R^4 für Methyl steht,
 R^5 für Methyl steht,
 R^6 für Wasserstoff steht,
5 R^7 für *iso*-Propyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl oder für Benzyl steht,
 worin der in Benzyl enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor oder Methoxy,
 R^8 für C₁-C₂-Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxetanyl, Pyrrolidiny, Piperidiny, Morpholiny oder Piperaziny,
 10 worin Piperaziny gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl, oder für C₃-C₆-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder -NR¹⁰R¹¹,
 oder für 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach
 15 substituiert sein kann mit Oxo, Methyl oder Acetyl,
 R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht,
 oder
 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 5- oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl oder C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl stehen, die
 20 gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
 R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,
 oder
 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für über den
 25 gemeinsamen Stickstoff gebundenes Pyrrolidiny, Piperidiny, Morpholiny oder Piperaziny stehen, wobei das Piperaziny gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Cyclopropylmethyl- oder C₁-C₃-Alkyl,

sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

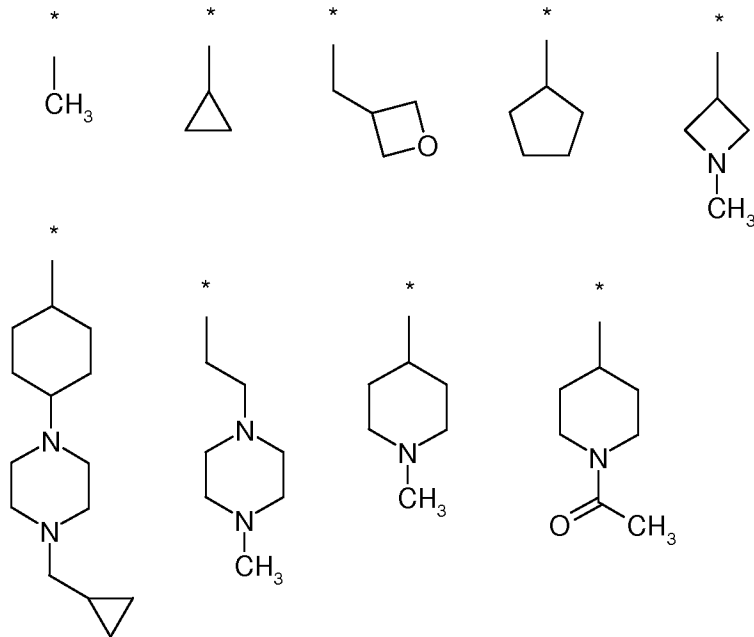
30

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

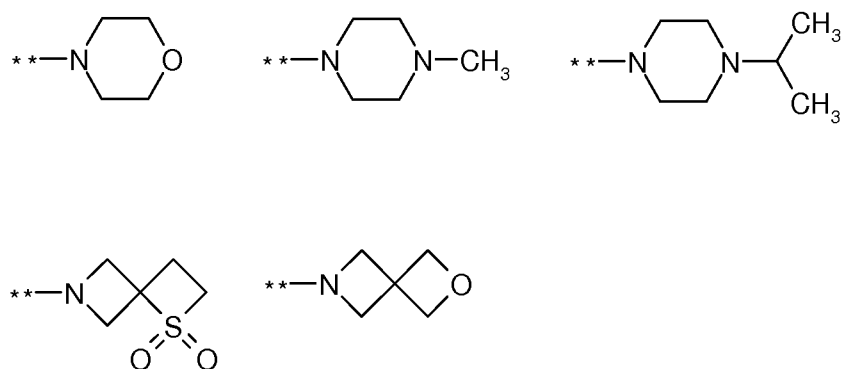
- A für -NH- oder -O- steht,
 X für -CH- steht,
 35 n für 0 steht,
 R^1 für eine Gruppe -C(=O)NR⁸R⁹ oder -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
 R^2 für Wasserstoff oder Methoxy steht,

- 14 -

- R^4 für Methyl steht,
 R^5 für Methyl steht,
 R^6 für Wasserstoff steht,
 R^7 für Cyclopentyl, Cycloheptyl, Tetrahydropyran-4-yl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl
 5 oder 2,6-Difluorobenzyl steht,
 R^8 für eine der folgenden Gruppen



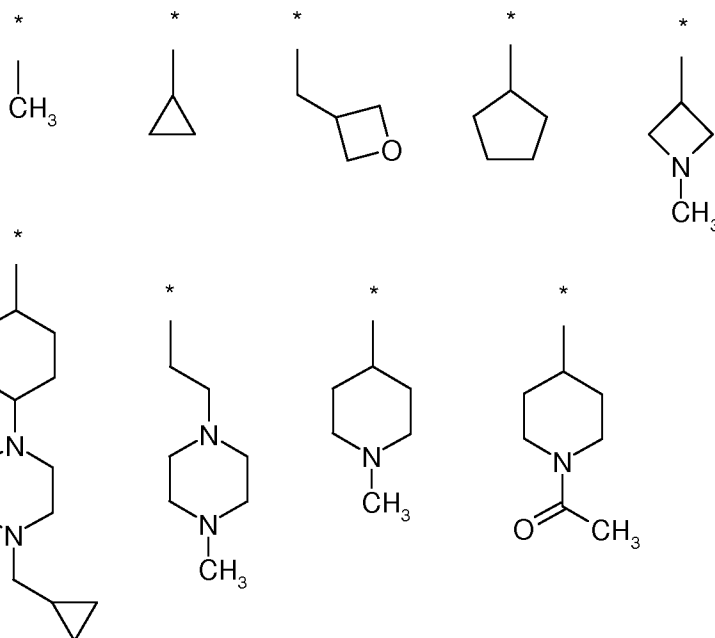
- steht,
 R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht,
 10 oder
 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für eine der folgenden Gruppen



- stehen,
 15 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

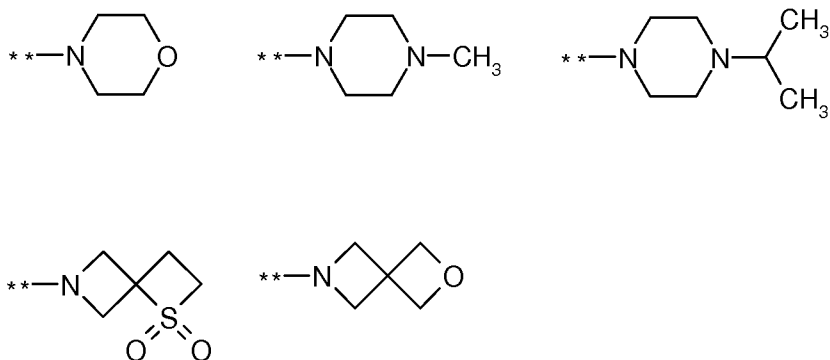
Überaus bevorzugt sind weiterhin solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

- A für -NH- steht,
 X für -CH- steht,
 n für 0 steht,
 5 R¹ für eine Gruppe -C(=O)NR⁸R⁹ oder -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
 R² für Wasserstoff oder Methoxy steht,
 R⁴ für Methyl steht,
 R⁵ für Methyl steht,
 R⁶ für Wasserstoff steht,
 10 R⁷ für Cyclopentyl, Cycloheptyl, Tetrahydropyran-4-yl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl
 oder 2,6-Difluorobenzyl steht,
 R⁸ für eine der folgenden Gruppen



- steht,
 15 R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht,
 oder
 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für eine der
 folgenden Gruppen

- 16 -



stehen,

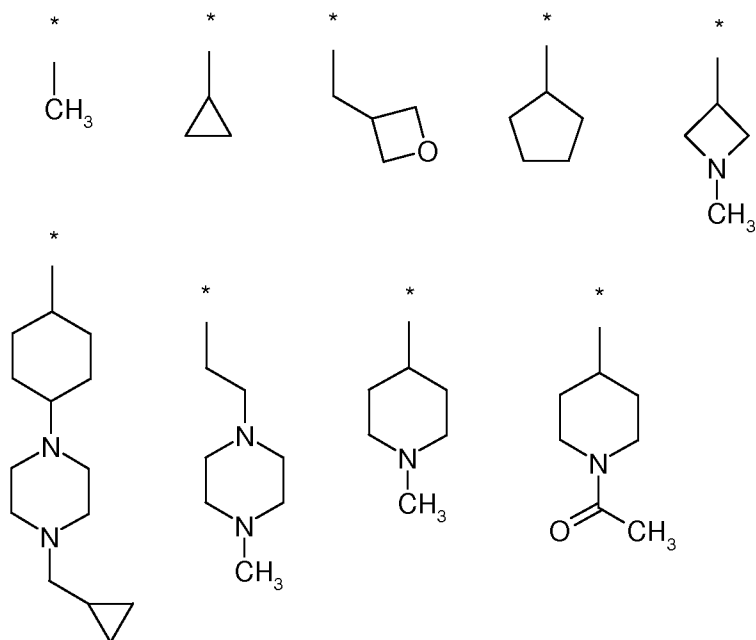
sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

5

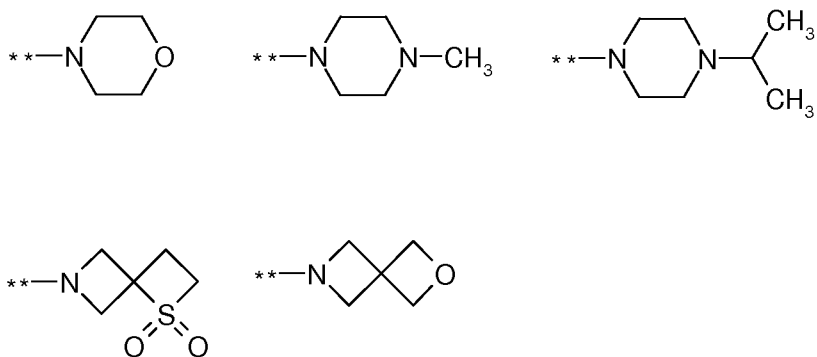
Überaus bevorzugt sind weiterhin solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

- | | |
|----|--|
| A | für -O- steht, |
| X | für -CH- steht, |
| n | für 0 steht, |
| 10 | R ¹ für eine Gruppe -C(=O)NR ⁸ R ⁹ oder -S(=O) ₂ NR ⁸ R ⁹ steht, |
| | R ² für Wasserstoff oder Methoxy steht, |
| | R ⁴ für Methyl steht, |
| | R ⁵ für Methyl steht, |
| | R ⁶ für Wasserstoff steht, |
| 15 | R ⁷ für Cyclopentyl, Cycloheptyl, Tetrahydropyran-4-yl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 2,6-Difluorobenzyl steht, |
| | R ⁸ für eine der folgenden Gruppen |

- 17 -



- steht,
 R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht,
 oder
 5 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für eine der folgenden Gruppen



- stehen,
 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
 10

In den Definitionen kennzeichnet "*" den Verknüpfungspunkt mit dem Stickstoffatom in $-C(=O)NR^8R^9$ beziehungsweise $-S(=O)_2NR^8R^9$.

- 15 In den Definitionen kennzeichnet "***" den Verknüpfungspunkt mit der in R^1 vorhandenen Carbonyl- beziehungsweise Sulfonylgruppe.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -NH- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -O- steht.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für $-C(=O)NR^8R^9$ steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für $-S(=O)_2NR^8R^9$ steht.

10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen n für die Zahl 0 steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für C_1 - C_3 -Alkoxy steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Ethoxy steht.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Fluor steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Chlor steht.

20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Methoxy steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Wasserstoff steht.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^4 für Methyl oder Ethyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^4 für Ethyl steht.

30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^4 für Methyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^5 für Methyl oder Ethyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^5 für Ethyl steht.

35

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^5 für Methyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Wasserstoff steht.

- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₃-C₅- Alkyl, C₃-C₇- Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht, worin der
- 5 Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy.

- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₃-C₅- Alkyl, C₃-C₇- Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₃-C₅-Alkyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₃-C₆-Cycloalkyl steht.

- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht, worin der Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy.

- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht.

20

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für *iso*-Propyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl oder für Benzyl steht, worin der in Benzyl enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein
- 25 kann mit Fluor oder Methoxy.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für *iso*-Propyl steht.

- 30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₅-C₇-Cycloalkyl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für 5- oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl steht.

35

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Benzyl steht, worin der in Benzyl enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder

verschieden substituiert sein kann mit Fluor oder Methoxy.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Cyclopentyl, Cycloheptyl, Tetrahydropyran-4-yl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 2,6-Difluorobenzyl steht.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Cyclopentyl oder Cycloheptyl steht.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Cyclopentyl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Cycloheptyl steht.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Tetrahydropyran-4-yl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 2,6-Difluorobenzyl steht.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für 4-Methoxybenzyl oder 2,6-Difluorobenzyl steht.

25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Benzyl oder 4-Methoxybenzyl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Benzyl oder 2,6-Difluorobenzyl steht.

30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Benzyl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für 4-Methoxybenzyl steht.

35 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für 2,6-Difluorobenzyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit $-NR^{10}R^{11}$ oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder C_1 - C_3 -Alkyl, oder für C_3 - C_8 -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder $-NR^{10}R^{11}$, oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Alkylcarbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit $-NR^{10}R^{11}$ oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder C_1 - C_3 -Alkyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für C_3 - C_8 -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder $-NR^{10}R^{11}$.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Alkylcarbonyl-.

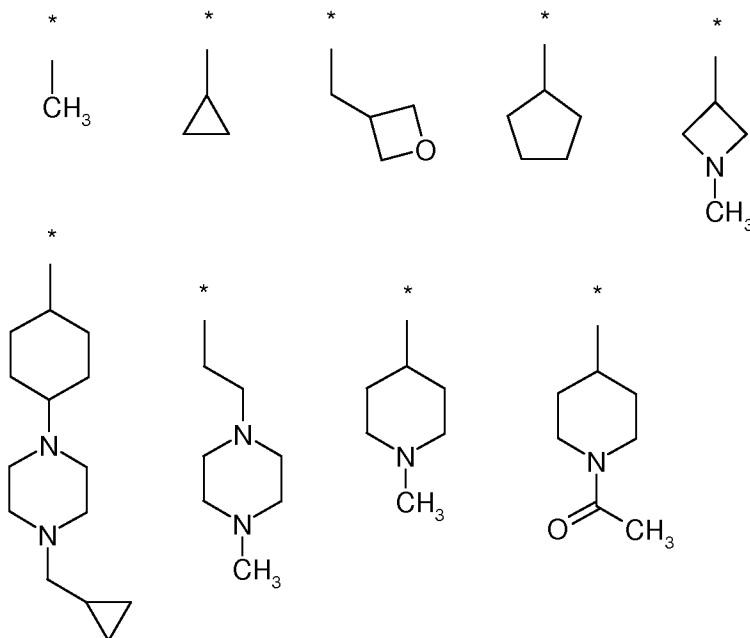
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für C_1 - C_2 -Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl, worin Piperazinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C_1 - C_3 -Alkyl, oder für C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder $-NR^{10}R^{11}$, oder für 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, Methyl oder Acetyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für C_1 - C_2 -Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl, worin Piperazinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C_1 - C_3 -Alkyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder $-NR^{10}R^{11}$.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, Methyl oder Acetyl.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für eine der folgenden Gruppen



5

steht, wobei "*" den Verknüpfungspunkt mit dem Stickstoffatom in $-C(=O)NR^8R^9$ beziehungsweise $-S(=O)_2NR^8R^9$ kennzeichnet.

10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^9 für Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht.

15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^9 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^9 für Methyl steht.

20 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 und R^9 , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, C_6 - C_8 -Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C_6 - C_{10} -Heterocycloalkyl oder C_6 - C_{10} -Heterobicycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo oder C_1 - C_3 -Alkyl.

- 23 -

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 und R^9 , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo oder C_1 - C_3 -Alkyl.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 und R^9 , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl oder C_6 - C_8 -Heterospirocycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo oder C_1 - C_3 -Alkyl.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 und R^9 , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo oder C_1 - C_3 -Alkyl.

15

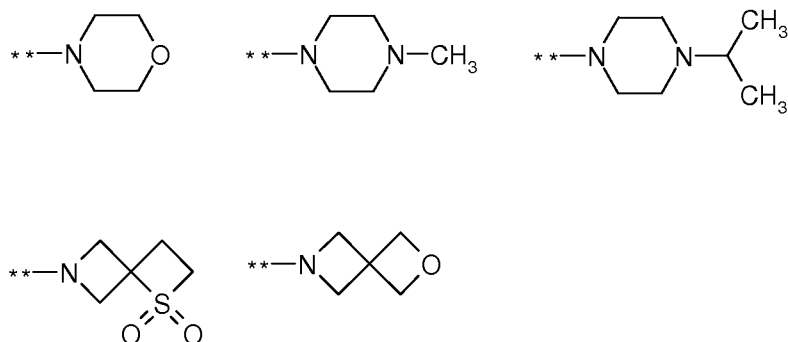
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 und R^9 , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für C_6 - C_8 -Heterospirocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo oder C_1 - C_3 -Alkyl.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 und R^9 , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl oder C_6 - C_8 -Heterospirocycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo oder C_1 - C_3 -Alkyl.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 und R^9 , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für eine der folgenden Gruppen



30

stehen, worin "*" den Verknüpfungspunkt mit der in R¹ vorhandenen Carbonyl- beziehungsweise Sulfonylgruppe kennzeichnet.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls einfach mit Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C₁-C₃-Alkyl stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Cyano, Fluor, Cyclopropylmethyl- oder C₁-C₃-Alkyl.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls einfach mit Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C₁-C₃-Alkyl stehen.

15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Cyano, Fluor, Cyclopropylmethyl- oder C₁-C₃-Alkyl.

20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Cyclopropylmethyl-, oder C₁-C₃-Alkyl.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges
30 Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Cyclopropylmethyl-, oder C₁-C₃-Alkyl.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen, oder gemeinsam mit dem
35 Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für über den gemeinsamen Stickstoff gebundenes Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl stehen, wobei das Piperazinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Cyclopropylmethyl- oder C₁-C₃-Alkyl.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für über den gemeinsamen Stickstoff gebundenes Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl stehen, wobei das
- 5 Piperazin gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Cyclopropylmethyl- oder C₁-C₃-Alkyl.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht.

- 10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹¹ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für über den gemeinsamen
- 15 Stickstoff gebundenes *N*-Cyclopropylmethylpiperazinyl stehen.

- 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.
- 20

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

- Ganz besonders bevorzugt sind die nachfolgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I):
- 25

N-Cyclopentyl-4-{[(3*R*)-4-cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzamid;

- 30 4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-cyclopropylbenzamid;

4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;

- 35 4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy}-*N*-cyclopropylbenzamid;

- 5 (3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;

4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-isopropylbenzamid;

10

4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzamid;

- 15 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid;

4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-cyclopropylbenzamid;

- 20 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;

25

(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;

- 30 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;

(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;

- 35 (3*R*)-4-Benzyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;

- 4-{{[(3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- (3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-{{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydro chinoxalin-2(1*H*)-on;
- 5 4-{{[(3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid;
- 10 (3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-{{[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;
- 4-{{[(3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 15 (3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-[[4-{{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}phenyl]amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;
- 4-{{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- 20 (3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-{{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydro chinoxalin-2(1*H*)-on;
- 25 4-{{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid;
- 4-{{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- 30 (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;
- 4-{{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid;
- 35 (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{{[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-

2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;

4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;

5

(3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydro chinoxalin-2(1H)-on;

N-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro chinoxalin-6-yl}amino}benzamid;

10

(3*R*)-1,3-Dimethyl-6-[(4-{{4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl}carbonyl}phenyl)amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;

15 4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;

N-Cyclopropyl-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}benzamid;

20

4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

N-{4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl] cyclohexyl}-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}-3-methoxybenzamid;

25

(3*R*)-6-({2-Methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;

30 4-{{4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

N-{4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{4-(2,6-difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}benzamid;

35

4-{{(3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;

(3*R*)-4-(4-Methoxy benzyl)-1,3-dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;

- 5 (3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;

(3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;

10

4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;

- 15 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;

(3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on;

- 20 (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on,

sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

25

Definitionen:

- Unter C₁-C₆-Alkyl, bzw. einer C₁-C₆-Alkyl-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, gesättigter, monovalenter Kohlenwasserstoffrest zu verstehen, wie z.B. ein Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, *iso*-Propyl-, *iso*-Butyl-, *sec*-Butyl-, *tert*-Butyl-, *iso*-Pentyl-, 2-Methylbutyl-, 1-Methylbutyl-, 1-Ethylpropyl-, 1,2-Dimethylpropyl-, *neo*-Pentyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, 4-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 1-Methylpentyl-, 2-Ethylbutyl-, 1-Ethylbutyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 1,3-Dimethylbutyl- oder 1,2-Dimethylbutyl-Rest.
- Vorzugsweise ist unter C₁-C₆-Alkyl bzw. einer C₁-C₆-Alkyl-Gruppe C₁-C₄-Alkyl beziehungsweise C₂-C₅-Alkyl, besonders bevorzugt C₁-C₃-Alkyl beziehungsweise ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropyl-Rest zu verstehen.
- Unter C₂-C₅-Alkylen, bzw. einer C₂-C₅-Alkylen-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, gesättigter, bivalenter Kohlenwasserstoffrest zu verstehen, wie z.B. ein Ethylen-, Propylen-, Butylen-, Pentylen-, *iso*-Propylen-, *iso*-Butylen-, *sec*-Butylen-, *tert*-Butylen-, *iso*-Pentylen-, 2-Methylbutylen-, 1-Methylbutylen-, 1-Ethylpropylen-, 1,2-Dimethylpropylen-, *neo*-Pentylen- oder 1,1-Dimethylpropylen-Rest.
- Unter C₂-C₆-Alkenyl, bzw. einer C₂-C₆-Alkenyl -Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, monovalenter Kohlenwasserstoffrest mit einer oder zwei C=C-Doppelbindungen zu verstehen, wie z.B. ein Ethenyl-, (*E*)-Prop-2-enyl-, (*Z*)-Prop-2-enyl-, Allyl- (Prop-1-enyl-), Allenyl- Buten-1-yl-, oder Buta-1,3-dienyl-Rest. Bevorzugt ist C₃-C₆-Alkenyl beziehungsweise C₂-C₄-Alkenyl, besonders bevorzugt sind Ethenyl und Allyl.
- Unter C₂-C₆-Alkynyl, bzw. einer C₂-C₆-Alkynyl -Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, monovalenter Kohlenwasserstoffrest mit einer C≡C-Dreifachbindung zu verstehen, wie z.B. ein Ethinyl-, Propargyl- (Prop-1-ynyl-), oder Butin-1-yl-Rest. Bevorzugt ist C₃-C₆-Alkynyl beziehungsweise C₂-C₄-Alkynyl, besonders bevorzugt sind sind Ethinyl und Propargyl.
- Unter C₁-C₄-Alkoxy, bzw. einer C₁-C₄-Alkoxy-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, gesättigter Alkyletherrest -O-Alkyl zu verstehen, wie z.B. ein Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder *tert*.-Butoxy-Rest.
- Vorzugsweise ist unter C₁-C₄-Alkoxy, bzw. einer C₁-C₄-Alkoxy-Gruppe C₁-C₃-Alkoxy, besonders bevorzugt ein ein Methoxy- oder Ethoxy-Rest zu verstehen.

Unter C₁-C₄-Alkylthio, bzw. einer C₁-C₄-Alkylthio-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, gesättigter Alkylthioetherrest -S-Alkyl zu verstehen, wie z.B. ein Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio-, Isopropylthio-, oder tert.-Butylthio-Rest.

- Vorzugsweise ist unter C₁-C₄-Alkylthio, bzw. einer C₁-C₄-Alkylthio-Gruppe C₁-C₃-Alkylthio, besonders bevorzugt ein ein Methylthio- oder Ethylthio-Rest zu verstehen.

Unter einem Heteroatom ist zu verstehen -O-, NH-, =N- oder -S-, einschließlich seiner oxidierten Formen -S(=O)- und -S(=O)₂- sowie einem aus -S(=O)₂- abgeleiteten Sulfoximin -S(=O)(=NH)-.

- Das Heteroatom -NH- kann gegebenenfalls substituiert sein durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, oder -S(=O)₂-C₁-C₃-Alkyl. Das =NH des oben genannten Sulfoximins kann gegebenenfalls substituiert sein durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl.

Bevorzugt sind ein Sauerstoff- oder ein Stickstoffatom.

- Unter Oxo, beziehungsweise 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.

Bevorzugt ist die Bindung an Kohlenstoff unter Bildung einer Carbonyl-Gruppe.

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

Unter Halogen ist Fluor, Chlor Brom oder Iod zu verstehen.

- Fluor, Chlor Brom oder Iod welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, kann in *ortho*-, *meta*- oder *para*-Stellung stehen. Bevorzugt ist Fluor oder Chlor.

Die bevorzugte Position ist die *meta*- oder *para*-Position.

Unter einem Halogen-C₁-C₄-Alkylrest ist ein C₁-C₄-Alkylrest, mit mindestens einem Halogensubstituenten, vorzugsweise mit mindestens einem Fluorsubstituenten, zu verstehen.

- Bevorzugt sind Fluoro-C₁-C₃-Alkyl-Reste, beispielsweise Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Pentafluorethyl.

Besonders bevorzugt sind perfluorierte Alkylreste wie Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

- Unter Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- ist eine Gruppe zu verstehen, die zusammengesetzt ist aus einem gegebenenfalls substituierten Phenylrest und einer C₁-C₃-Alkyl-Gruppe, und die über die C₁-C₃-Alkyl-Gruppe an den Rest des Moleküls gebunden ist.

Unter einem Halogen-C₁-C₄-Alkoxyrest ist ein C₁-C₄-Alkoxyrest mit mindestens einem Halogensubstituenten, vorzugsweise mit mindestens einem Fluorsubstituenten, zu verstehen. Bevorzugt sind Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Reste, beispielsweise Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder 2,2,2-Trifluorethoxyreste.

5

Unter einem Halogen-C₁-C₄-Alkylthio-Rest ist ein C₁-C₄-Alkylthio-Rest mit mindestens einem Halogensubstituenten, vorzugsweise mit mindestens einem Fluorsubstituenten, zu verstehen. Bevorzugt sind Fluor-C₁-C₃-Alkylthio-Reste, insbesondere Trifluormethylthio-.

- 10 Unter einem C₁-C₃-Alkylcarbonylrest ist eine C₁-C₃-Alkyl-C(=O)-Gruppe zu verstehen. Bevorzugt ist Acetyl- oder Propanoyl-.

Unter einem C₁-C₄-Alkoxycarbonylrest ist eine C₁-C₄-Alkoxy-C(=O)-Gruppe zu verstehen. Bevorzugt ist Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, oder *tert.*-Butoxycarbonyl-.

15

Unter Aryl ist ein aus Kohlenstoffatomen aufgebautes ungesättigtes vollständig konjugiertes System zu verstehen, welches über 3, 5 oder 7 konjugierte Doppelbindungen verfügt, wie z.B. Phenyl, Naphthyl oder Phenantryl. Bevorzugt ist Phenyl.

- 20 Unter Heteroaryl sind Ringsysteme zu verstehen, die über ein aromatisch konjugiertes Ringsystem verfügen sowie mindestens ein und bis zu fünf Heteroatomen wie voranstehend definiert enthalten, enthalten. Diese Ringsysteme können über 5, 6 oder 7 Ringatome verfügen, oder im Fall von kondensierten beziehungsweise benzokondensierten Ringsystemen auch über Kombinationen aus 5- und 6-gliedrigen Ringsystemen, 5- und 5-gliedrigen Ringsystemen oder auch aus 6- und 6-

- 25 gliedrigen Ringsystemen verfügen. Als Beispiel seien aufgeführt Ringsysteme wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Oxazinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Chinoliny, Isochinoliny, Cinnoliny, Chinazoliny, Chinoxaliny, Imidazopyridiny oder auch Benzoxazinyl.

- 30 Bevorzugt ist 5- bis 6-gliedriges, monocyclisches Heteroaryl, beispielsweise Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl.

- 35 Unter C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, bzw. C₅-C₈-Cycloalkyl ist ein monocyclisches, ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebautes, gesättigtes Ringsystem mit 3 bis 6, 3 bis 7, 3 bis 8, 5 bis 7 Atomen, bzw. 5 bis 8 Atomen zu verstehen.

Beispiele sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

- Unter C₄-C₆-Cycloalkenyl, C₄-C₈-Cycloalkenyl, bzw. C₅-C₈-Cycloalkenyl ist ein monocyclisches, ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebautes, ein- oder mehrfach ungesättigtes, nicht-
5 aromatisches Ringsystem mit 4 bis 6, 4 bis 8 Atomen, bzw. 5 bis 8 Atomen zu verstehen. Beispiele sind Cyclobuten-1-yl, Cyclopenten-1-yl, Cyclohexen-2-yl, Cyclohexen-1-yl oder Cycloocta-2,5-dienyl.

- Unter C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl beziehungsweise einer C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-Gruppe
10 ist eine Gruppe zu verstehen, die zusammengesetzt ist aus C₃-C₆-Cycloalkyl wie voranstehend definiert und einer C₁-C₃-Alkyl-Gruppe, und die über die C₁-C₃-Alkyl-Gruppe an den Rest des Moleküls gebunden ist. Bevorzugt ist C₃-C₆-Cycloalkylmethyl, besonders bevorzugt ist Cyclopropylmethyl.

- 15 Unter Heterocycloalkyl ist ein 4- bis 8-gliedriges monocyclisches, gesättigtes Ringsystem zu verstehen, welches über 1 bis 3 Heteroatome wie voranstehend definiert, in beliebiger Kombination verfügt. Bevorzugt sind 4- bis 7-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppen, besonders bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppen. Beispielhaft zu nennen sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Oxetanyl, Azetidiny, Azepanyl, Morpholinyl,
20 Thiomorpholinyl oder Piperazinyl.

- Unter Heterocycloalkenyl ist ein 4- bis 8-gliedriges monocyclisches, ein- oder mehrfach ungesättigtes, nicht-aromatisches Ringsystem zu verstehen, welches über 1 bis 3 Heteroatome wie voranstehend definiert, in beliebiger Kombination verfügt. Bevorzugt sind 4-7-gliedrige
25 Heterocycloalkyl-Gruppen, besonders bevorzugt sind 5-6-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppen. Beispielhaft zu nennen sind 4H-Pyranyl, 2H-Pyranyl, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolyl, [1,3]Dioxolyl, 4H-[1,3,4]Thiadiazinyl, 2,5-Dihydrofuranyl, 2,3-Dihydrofuranyl, 2,5-Dihydrothiophenyl, 2,3-Dihydrothiophenyl, 4,5-Dihydrooxazolyl, oder 4H-[1,4]Thiazinyl.

- 30 Unter C₅-C₁₁-Spirocycloalkyl bzw. C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination, ist eine Fusion aus zwei gesättigten Ringsystemen zu verstehen, die sich ein gemeinsames Atom teilen. Beispiele sind Spiro[2.2]pentyl, Spiro[2.3]hexyl, Azaspiro[2.3]hexyl, Spiro[3.3]heptyl, Azaspiro[3.3]heptyl, Oxaazaspiro[3.3]heptyl, Thiaazaspiro[3.3]heptyl, Oxaspiro[3.3]heptyl,
35 Oxazaspiro[5.3]nonyl, Oxazaspiro[4.3]octyl, Oxazaspiro[5.5]undecyl, Diazaspiro[3.3]heptyl, Thiazaspiro[3.3]heptyl, Thiazaspiro[4.3]octyl, Azaspiro[5.5]decyl, sowie die weiteren homologen Spiro[3.4]-, Spiro[4.4]-, Spiro[5.5]-, Spiro[6.6]-, Spiro[2.4]-, Spiro[2.5]-, Spiro[2.6]-, Spiro[3.5]-,

Spiro[3.6]-, Spiro[4.5]-, Spiro[4.6]- und Spiro[5.6]-Systeme inklusive der durch Heteroatome modifizierten Varianten gemäß Definition. Bevorzugt ist C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl.

Unter C₆-C₁₂-Bicycloalkyl bzw. C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl mit einem Ersatz von 1-4

- 5 Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination, ist eine Fusion aus zwei gesättigten Ringsystemen zu verstehen, die sich gemeinsam zwei direkt benachbarte Atome teilen. Beispiele sind Bicyclo[2.2.0]hexyl, Bicyclo[3.3.0]octyl, Bicyclo[4.4.0]decyl, Bicyclo[5.4.0]undecyl, Bicyclo[3.2.0]heptyl, Bicyclo[4.2.0]octyl, Bicyclo[5.2.0]nonyl, Bicyclo[6.2.0]decyl, Bicyclo[4.3.0]nonyl, Bicyclo[5.3.0]decyl,
- 10 Bicyclo[6.3.0]undecyl und Bicyclo[5.4.0]undecyl, inklusive der durch Heteroatome modifizierten Varianten wie z.B. Azabicyclo[3.3.0]octyl, Azabicyclo[4.3.0]nonyl, Diazabicyclo[4.3.0]nonyl, Oxabicyclo[4.3.0]nonyl, Thiazabicyclo[4.3.0]nonyl oder Azabicyclo[4.4.0]decyl sowie die weiteren möglichen Kombinationen gemäß Definition. Bevorzugt ist C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl.
- 15 Unter einem verbrückten C₆-C₁₂-Ringsystem wie verbrücktes C₆-C₁₂-Cycloalkyl oder verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl ist eine Fusion aus mindestens zwei gesättigten Ringen zu verstehen, die sich zwei Atome teilen, die nicht direkt benachbart zueinander sind. Dabei kann sowohl ein verbrücktes Carbocyclus (verbrücktes Cycloalkyl) entstehen als auch ein verbrückter Heterocyclus (verbrücktes Heterocycloalkyl) mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Heteroatome
- 20 wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination. Beispiele sind Bicyclo[2.2.1]heptyl, Azabicyclo[2.2.1]heptyl, Oxabicyclo[2.2.1]heptyl, Thiazabicyclo[2.2.1]heptyl, Diazabicyclo[2.2.1]heptyl, Bicyclo[2.2.2]octyl, Azabicyclo[2.2.2]octyl, Diazabicyclo[2.2.2]octyl, Oxabicyclo[2.2.2]octyl, Thiazabicyclo[2.2.2]octyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Azabicyclo[3.2.1]octyl, Diazabicyclo[3.2.1]octyl, Oxabicyclo[3.2.1]octyl, Thiazabicyclo[3.2.1]octyl,
- 25 Bicyclo[3.3.1]nonyl, Azabicyclo[3.3.1]nonyl, Diazabicyclo[3.3.1]nonyl, Oxabicyclo[3.3.1]nonyl, Thiazabicyclo[3.3.1]nonyl, Bicyclo[4.2.1]nonyl, Azabicyclo[4.2.1]nonyl, Diazabicyclo[4.2.1]nonyl, Oxabicyclo[4.2.1]nonyl, Thiazabicyclo[4.2.1]nonyl, Bicyclo[3.3.2]decyl, Azabicyclo[3.3.2]decyl, Diazabicyclo[3.3.2]decyl, Oxabicyclo[3.3.2]decyl, Thiazabicyclo[3.3.2]decyl oder Azabicyclo[4.2.2]decyl sowie die
- 30 weiteren möglichen Kombinationen gemäß Definition. Bevorzugt ist verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von der allgemeinen Formel (I) umfassten Verbindungen

35 der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von der allgemeinen Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von der

allgemeinen Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Ebenfalls als von der vorliegenden Erfindung als umfasst anzusehen ist die Verwendung der Salze
5 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
10 erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

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

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

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäßen
25 Verbindungen zusammen mit mindestens einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen
30 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.

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

35

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird

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

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 können am Kohlenstoffatom, an welches R^5 und R^6 gebunden sind (C-3), ein Asymmetriezentrum aufweisen. Sie können daher als reine Enantiomere, Racemate aber auch als Diastereomere oder deren Gemische vorliegen, wenn einer oder mehrere der in der Formel (I) beschriebenen Substituenten ein weiteres Asymmetrieelement enthält, beispielsweise ein chirales Kohlenstoffatom. Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb auch Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen lassen sich die reinen Stereoisomere 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 die Targetproteine und sind unterschiedlich aktiv in den untersuchten Krebszelllinien. Das aktivere Enantiomer ist bevorzugt, welches oft dasjenige ist, an dem das durch das an R^5 und R^6 gebundene Kohlenstoffatom repräsentierte Asymmetriezentrum (*R*)-konfiguriert ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Enantiomergemische der (3*R*)-konfigurierten erfindungsgemäßen Verbindungen mit ihren (3*S*)-Enantiomeren, insbesondere die entsprechenden Razemate sowie Enantiomergemische, in denen die (3*R*)-Form überwiegt.

5

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

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

- 15 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 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 20 Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

- Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer 25 Resorption (z.B. intramuskulär, subkutan, intrakutan, perkutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

- 30 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. 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 35 Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

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

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

- 35 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 Lösungen in Frage.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe und/oder Therapie von hyperproliferativen Erkrankungen wie beispielsweise Psoriasis, Keloide und andere Hyperplasien, die die Haut betreffen, gutartige Prostathyperplasien (BPH), solide Tumore und hämatologische Tumore

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

Als hämatologische Tumore sind beispielsweise behandelbar multiple Myelome, Lymphome oder Leukämien.

- Als Brusttumore sind beispielsweise behandelbar Mammakarzinome mit positivem Hormonrezeptorstatus, Mammakarzinome mit negativem Hormonrezeptorstatus, Her-2 positive Mammakarzinome, Hormonrezeptor- und Her-2 negative Mammakarzinome, BRCA –assoziierte Mammakarzinome und entzündliches Mammakarzinom.

Als Tumore des Respirationstraktes sind beispielsweise behandelbar nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome und kleinzellige Bronchialkarzinome.

- Als Tumore des Gehirns sind beispielsweise behandelbar Gliome, Glioblastome, Astrozytome, Meningiome und Medulloblastome.

Als Tumore der männlichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar Prostatakarzinome, Maligne Nebenhodentumore, Maligne Hodentumore und Peniskarzinome.

- Als Tumore der weiblichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar Endometriumkarzinome, Zervixkarzinome, Ovarialkarzinome, Vaginalkarzinome und Vulvarkarzinome.

- Als Tumore des Magen- Darm-Traktes sind beispielsweise behandelbar Kolorektale Karzinome, Analkarzinome, Magenkarzinome, Pankreaskarzinome, Ösophagukarzinome, Gallenblasenkarzinome, Dünndarmkarzinome, Speicheldrüsenkarzinome, Neuroendokrine Tumore und Gastrointestinale Stromatumore.

Als Tumore des Urogenital-Traktes sind beispielsweise behandelbar Harnblasenkarzinome,

Nierenzellkarzinome, und Karzinome des Nierenbeckens und der ableitenden Harnwege.

Als Tumore des Auges sind beispielsweise behandelbar Retinoblastome und Intraokulare Melanome.

- Als Tumore der Leber sind beispielsweise behandelbar Hepatozelluläre Karzinome und
- 5 Cholangiozelluläre Karzinome.

Als Tumore der Haut sind beispielsweise behandelbar Maligne Melanome, Basaliome, Spinaliome, Kaposi-Sarkome und Merkelzellkarzinome.

Als Tumore des Kopfes und Halses sind beispielsweise behandelbar Larynxkarzinome und Karzinome des Pharynx und der Mundhöhle.

- 10 Als Sarkome sind beispielsweise behandelbar Weichteilsarkome und Osteosarkome.

Als Lymphome sind beispielsweise behandelbar Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome, Kutane Lymphome, Lymphome des zentralen Nervensystems und AIDS-assoziierte Lymphome.

Als Leukämien sind beispielsweise behandelbar Akute myeloische Leukämien, Chronische myeloische Leukämien, Akute lymphatische Leukämien, Chronische lymphatische Leukämien und

- 15 Haarzellleukämien.

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,

- 20 Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

Besonders vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden zur

- 25 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.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Prophylaxe und/oder Therapie von

- 30 benignen hyperproliferativen Krankheiten wie zum Beispiel Endometriose, Leiomyom und benigne Prostatahyperplasie.

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.

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

- 10 - 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
- 15 - 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
- 20 - 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
- 25 - 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
- 30 - 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
5
- 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
10
- 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
15
- 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
20
- 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
25
- 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
30

- 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
- 10 - 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.

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

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

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

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

- 30 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen 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,

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,
- 5 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 Herstellung eines Arzneimittels.

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

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von
- 15 Leukämien, insbesondere akuten myeloischen 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,
- 20 Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

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

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
- 30 myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und

anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

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

25 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 Erkrankungen.

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

Therapie der zuvor genannten Erkrankungen.

Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten anti-hyperproliferativen, zytostatischen oder zytotoxischen chemischen und biologischen 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:

- 10 Abiraterone acetate, Abraxane, Acolbifen, Actimmun, Actinomycin D (Dactinomycin), Afatinib, Affinitak, Afinitor, Aldesleukin, Alendronsäure, Alfaferon, Alitretinoin, Allopurinol, Aloprim, Aloxi, Alpharadin, Altretamin, Amino-glutethimid, Aminopterin, Amifostin, Amrubicin, Amsacrin, Anastrozol, Anzmet, Apatinib, Aranesp, Argabin, Arsen-trioxid, Aromasin, Arzoxifen, Asoprisnil, L-Asparaginase, Atamestan, Atrasentan, Avastin, Axitinib, 5-Azacytidin, Azathioprin,
- 15 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, Cediranib, Chlorambucil, Cisplatin, Cladribin, Clodronsäure, Clofarabin, Colaspase, Corixa,
- 20 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, Doxo-rubicin (Adriamycin), Dronabinol, dSLIM, Dutasterid, DW-166HC, Edotecarin,
- 25 Eflornithin, Eligard, Elitek, Ellence, Emend, Enzalutamide, Epirubicin, Epoetin-alfa, Epogen, Eptihilon 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, Fligraestim, Floxuridin, Fluconazol, Fludarabin, 5-Fluordeoxyuridin-Monophosphat, 5-
- 30 Fluoruracil (5-FU), Flu-oxy-mesteron, Flutamid, Folotin, Formestan, Fosteabin, Fotemustin, Fulvestrant, Gammagard, Gefitinib, Gemcitabin, Gemtuzumab, Gleevec, Gliadel, Goserelin, Gossypol, Granisetron-Hydrochlorid, Hexamethylmelamin, Histamin-Dihydrochlorid, Histrelin, Holmium-166-DOTPM, Hycantin, Hydrocorton, erythro-Hydroxynonyladenin, Hydroxyharnstoff, Hydroxyprogesteronecaproat, Ibandronsäure, Ibritumomab Tiuxetan, Idarubicin, Ifosfamid,
- 35 Imatinib, Iniparib, Interferon-alpha, Interferon-alpha-2, Interferon-alpha-2a, Interferon-alpha-2b, Interferon-alpha-n1, Interferon-alpha-n3, Interferon-beta, Interferon-gamma-1a, Interleukin-2,

- Intron A, Iressa, Irinotecan, Ixabepilone, Keyhole limpet Hemocyanin, Kytril, Lanreotid, Lapatinib, Lasofoxifen, Lenalidomid, Lentinan-Sulfat, Lestaurtinib, Letrozol, Leucovorin, Leuprolid, Leuprolid-Acetate, Levamisol, Levofolinsäure-Calciumsalz, Levothyroid, Levoxyl, Libra, liposomales MTP-PE, Lomustin, Lonafermin, Lonidamin, Marinol, Mechlorethamin, Mecobalamin,
- 5 Medroxyprogesteron-Acetate, Megestrol-Acetate, 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, Nilotinib, Nilutamid, Nimustin, Nolatrexed, Nolvadex, NSC-631570, Obatoclox, Oblimersen, OCT-43, Octreotid, Olaparib, Ondansetron-
- 10 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, Procarbazine, Procrit, QS-21, Quazepam, R-1589, Raloxifene, Raltitrexed, Ranpirnas, RDEA119, Rebif, Regorafenib, 13-cis-
- 15 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, Taxoter, Teceleukin, Temozolomid, Temsirolimus, Teniposid, Testosteron-Propionat,
- 20 Testred, Thalidomid, Thymosin-alpha-1, Thioguanin, Thiotepa, Thyrotropin, Tiazorufin, Tiludronsäure, Tipifarnib, Tirapazamin, TLK-286, Toceranib, Topotecan, Toremifen, Tositumomab, Tostuzumab, Teosulfan, TransMID-107R, Tretinoin, Trexall, Trimethylmelamin, Trimetrexat, Triptorelin-Acetate, Triptorelin-Pamoate, Trofosamid, UFT, Uridin, Valrubicin, Valspodar, Vandetanib, Vapreotid, Vatalanib, Vemurafenib, Verte-porfin, Vesnarinone, Vinblastin,
- 25 Vincristin, Vindesin, Vinflumin, Vinorelbin, Virulizin, Vismodegib, Xeloda, Z-100, Zinecard, Zinostatin-Stimalamer, Zofran, Zoledronsäure.

- Insbesondere lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Antikörpern wie z.B. Aflibercept, Alemtuzumab, Bevacizumab, Brentuximab, Catumaxomab, Cetuximab, Denosumab, Edrecolomab, Gemtuzumab, Ibritumomab, Ipilimumab, Ofatumumab, Panitumumab,
- 30 Pertuzumab, Rituximab, Tositumumab oder Trastuzumab sowie mit rekombinanten Proteinen kombinieren.

Insbesondere können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit gegen die Angiogenese gerichtete Therapien wie z.B. Bevacizumab, Axitinib, Regorafenib, Cediranib, Sorafenib, Sunitinib, Lenalidomid oder Thalidomid zum Einsatz kommen.

- 35 Kombinationen mit Antihormonen und steroidal metabolischen Enzyminhibitoren sind wegen

ihres günstigen Nebenwirkungsprofils besonders geeignet.

Kombinationen mit P-TEFb Hemmern sind wegen den möglichen synergistischen Effekten ebenfalls besonders geeignet.

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

- 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;
- 10 • die Möglichkeit, die verwendeten Chemotherapeutika in geringerer Dosierung als bei der Monotherapie einzusetzen;
- 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;
- 15 • eine längere Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zur heutigen Standardtherapie.

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

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen:

In der vorliegenden Beschreibung bedeuten:

- 5 NMR-Signale werden mit ihrer jeweils erkennbaren Multiplizität bzw. deren Kombinationen angegeben. Dabei bedeutet s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qi = Quintett, sp = Septett, m = Multipllett, b = breites Signal. Signale mit kombinierter Multiplizität werden beispielsweise angegeben als dd = Dublett vom Dublett.

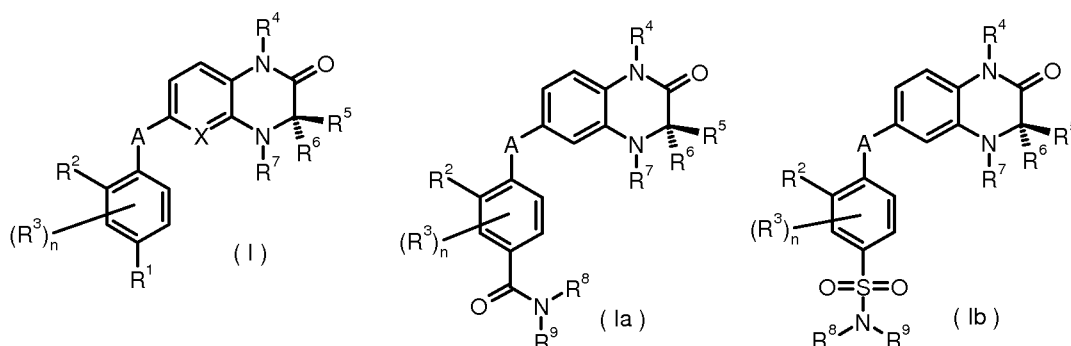
	CDCl ₃	Deuteriochloroform
10	dba	Dibenzylidenaceton
	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
	DMSO-d ₆	deutrieretes Dimethylsulfoxid
	DMSO	Dimethylsulfoxid
15	HATU	(7-Aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphat
	RP-HPLC	Reversed Phase Hochdruckflüssigkeitschromatographie
	RT	Raumtemperatur
	Rt	Retentionszeit
	ACN	Acetonitril
20	THF	Tetrahydrofuran
	HBTU	O-Benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-uronium-hexafluor-phosphat
	PyBOB	(Benzotriazol-1-yl)-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat
	T3P	2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxid
	KOtBu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
25	LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
	KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid

- 50 -

	LCMS	Flüssigchromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
	EE	Essigester
	TFA	Trifluoressigsäure
5	CHAPS	3-{Dimethyl[3-(4-{5,9,16-trihydroxy-2,15-dimethyltetracyclo [8.7.0.0 ^{2,7} .0 ^{11,15}]heptadecan-14-yl}pentanamido)propyl]- azaniumyl}propan-1-sulfonat
	(+)-BINAP	(R)-(+)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
	(±)-BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (racemisch)
	TBTU	(Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluoroborat
10	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid

Allgemeine Beschreibung der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

- 5 Die in Schema 1 gezeigten erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) lassen sich herstellen über Synthesewege, die im Folgenden beschrieben werden. Die genannten Formeln stellen verschiedene Teilmengen der allgemeinen Formel (I) dar, in denen A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und n definiert sind wie für die allgemeine Formel (I). In Verbindungen der Formel (Ia) steht eine Gruppe -C(=O)NR⁸R⁹ steht an der Stelle von R¹; in Verbindungen der Formel (Ib) steht eine
- 10 Gruppe -S(=O)₂NR⁸R⁹ an der Stelle von R¹.



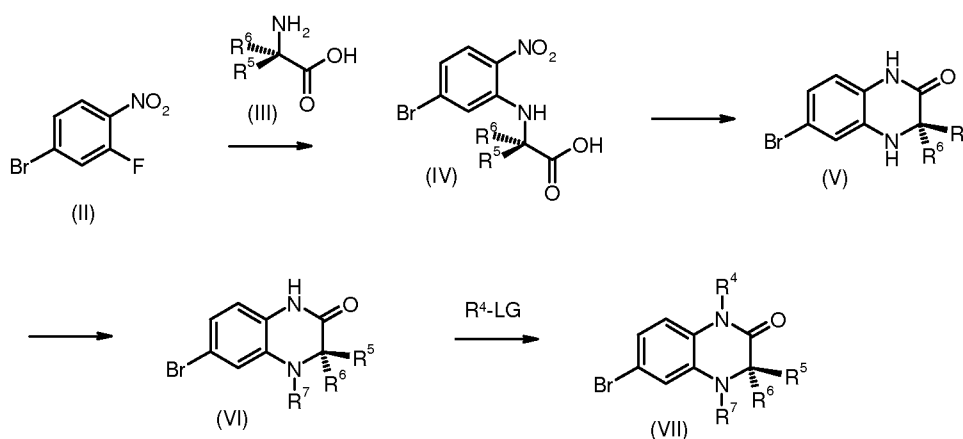
Schema 1: Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie deren Untergruppen (Ia) und (Ib).

- 15 Zusätzlich zu den nachfolgend besprochenen Synthesequenzen können, entsprechend den allgemeinen Kenntnissen des Fachmannes in der Organischen Chemie, auch weitere Synthesewege für die Synthese von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beschrieben werden. Die Reihenfolge der in den nachfolgenden Schemata gezeigten Syntheseschritte ist nicht bindend, und Syntheseschritte aus verschiedenen der nachfolgend gezeigten Schemata können
- 20 gegebenenfalls zu neuen Sequenzen kombiniert werden. Zusätzlich können Interkonversionen der Substituenten R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ vor oder nach den gezeigten Synthesestufen durchgeführt werden. Beispiele für solche Umwandlungen sind die Einführung oder Abspaltung von Schutzgruppen, Reduktion oder Oxidation funktioneller Gruppen, Halogenierung, Metallierung, metallkatalysierte Kupplungsreaktionen, Substitutionsreaktionen oder weitere dem
- 25 Fachmann bekannte Umsetzungen. Diese Reaktionen schließen Umsetzungen ein, welche eine funktionelle Gruppe einführen, die weitere Umwandlung von Substituenten ermöglicht. Geeignete Schutzgruppen sowie Methoden zu ihrer Einführung und Abspaltung sind dem Fachmann bekannt (siehe z.B. T.W. Greene und P.G.M. Wuts in: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage, Wiley 1999). Weiterhin ist die Zusammenfassung zweier oder mehrerer Reaktionsschritte ohne

zwischenzeitliche Aufarbeitung in einer dem Fachmann bekannten Weise möglich (z.B. in sogenannten "Eintopf"-Reaktionen).

- Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren nachfolgend beschriebene Vorstufen, in denen voneinander verschiedene R^5 und R^6 vorliegen, sind chiral und können als Enantiomerengemische, 5 beispielsweise Racemate, oder als reine Enantiomeren auftreten. Die genannten Enantiomerengemische lassen sich durch dem Fachmann geläufige Trennmethoden, beispielsweise präparative HPLC an einer chiralen stationären Phase, in die Enantiomeren separieren.

- Dihydrochinoxalinone mit Carboxamid-Gruppe der Formel (Ia) können erhalten werden wie in den 10 Schemata 2, 3 und 4 beschrieben. Dazu lassen sich geeignete *ortho*-Fluornitrobenzolderivate, wie zum Beispiel 4-Brom-2-fluornitrobenzol ((II); CAS-Nr. 321-23-3), durch nucleophile *ipso*-Substitution mit Aminosäuren der Struktur (III), in denen R^5 und R^6 definiert sind wie für die allgemeine Formel (I), zu Verbindungen der Struktur (IV) umsetzen. Durch selektive Reduktion der Nitro-Gruppe mit einem geeigneten Reduktionsmittel und anschließender Aufarbeitung im 15 sauren Milieu erhält man direkt die bicyclischen Verbindungen der Formel (V). Als geeignete Reduktionsmittel können verwendet werden z.B. Alkalidithionite (J Heterocyclic Chem. (1992), **29**, P1859-61, Shafiee et al.), oder Zinn(II)chlorid (J. Org. Chem. (1983), **48**, p2515ff, Xing et al.). Die gesamte Reaktionsfolge von Reduktion und Cyclisierung ist ebenfalls beschrieben (WO2010/116270 A1, L.1.b). Zur Herstellung der am basischen Stickstoff substituierten 20 Verbindungen (VI), in denen R^7 definiert ist wie in der allgemeinen Formel (I), können die Verbindungen der Formel (V) mit für die Einführung von R^7 geeigneten Aldehyden oder Ketonen sowie einem Reduktionsmittel gemäß einer dem Fachmann bekannten reduktiven Aminierung umgesetzt werden. Hier ist beispielsweise die Verwendung eines Alkyl- oder Arylsilans, beispielsweise Phenylsilan, als Reduktionsmittel eine dem Fachmann bekannte Methode, die die 25 Intermediate (VI) in hinreichenden Ausbeuten liefert (Bioorg. Med. Chem. Lett. (2009), **19**, S. 688ff; D. V. Smil et al.). Die nachfolgende Alkylierung zu Verbindungen (VII) kann erfolgen durch Umsetzung mit R^4 -LG, worin R^4 definiert ist wie in der allgemeinen Formel (I) und LG für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Iodid, steht, in Gegenwart einer geeigneten Base wie Natriumhydrid, nach für den Fachmann bekannten Bedingungen.

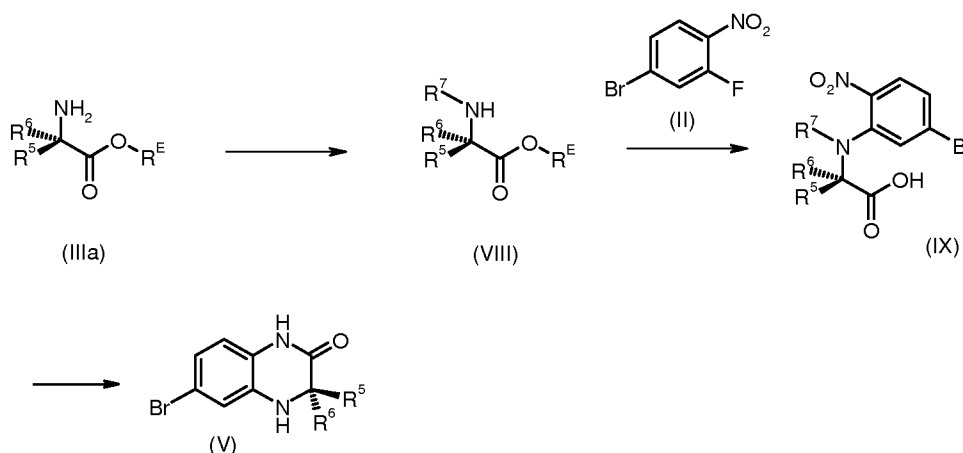


Schema 2: Herstellung von Zwischenprodukten der Formel (VII) ausgehend von *ortho*-Fluornitrobenzol-Derivaten wie beispielsweise (II).

5

Ortho-Fluornitrobenzolderivate wie zum Beispiel (II) sowie Aminosäuren der Formel (III) sind dem Fachmann bekannt und kommerziell erhältlich. Ein alternativer Zugang zu Zwischenprodukten der Formel (V) ist in Schema 3 gezeigt. Hierbei werden Aminosäure-Ester der Struktur (IIIa), in denen R⁵ und R⁶ definiert sind wie für die allgemeine Formel (I), und in denen R^E für C₁-C₆-Alkyl steht, in einer dem Fachmann bekannten reduktiven Aminierung mit für die Einführung von R⁷ geeigneten Aldehyden oder Ketonen sowie einem Reduktionsmittel wie beispielsweise Natriumtriacetoxyborhydrid unter Bildung von *N*-substituierten Aminosäureestern der Formel (VIII) umgesetzt. Diese werden nachfolgend mit geeigneten *ortho*-Fluornitrobenzolderivaten, wie zum Beispiel 4-Brom-2-fluornitrobenzol (II), durch nucleophile *ipso*-Substitution in Gegenwart einer geeigneten Base, beispielsweise Kaliumcarbonat, in wäbrigem Ethanol zu *N,N*-disubstituierten Aminosäuren der Formel (IX) umgesetzt; der in (IIIa) vorhandene Ester wird unter diesen Reaktionsbedingungen verseift. Die *N,N*-disubstituierten Aminosäuren der Formel (IX) lassen sich unter reduktiven Bedingungen, beispielsweise mit Eisen-Pulver in einem Gemisch aus Methanol und Essigsäure, zu den Verbindungen der Formel (V) cyclisieren (Pesticide Science (1999), **55**, S. 281 ff.; J. W. Lyga et al.), die dann wie in Schema 2 diskutiert zu Zwischenprodukten der Formel (VII) weiter umgesetzt werden können. Aminosäure-Ester der Formel (IIIa) sind dem Fachmann bekannt und vielfach kommerziell erhältlich.

20



Schema 3: Alternative Herstellung von Zwischenprodukten der Formel (V) aus Aminosäure-Estern der Formel (IIIa).

5

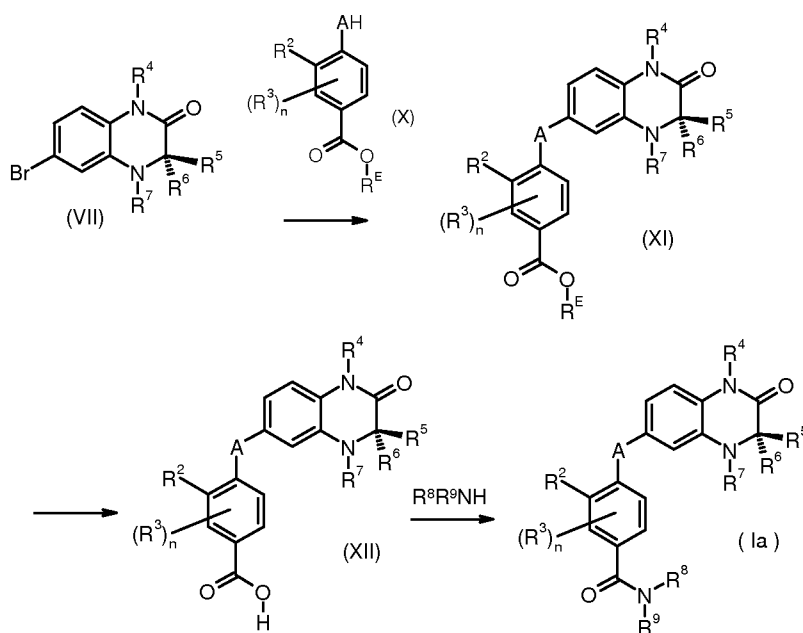
Die Umsetzung wie voranstehend beschrieben erhältlichen Verbindungen der Formel (VII), in denen R^4 , R^5 , R^6 und R^7 definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), zu den Esterderivaten (XI) kann gemäß Schema 4 erfolgen durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (X), in denen A, R^2 , R^3 und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), und in denen R^E für C_1 - C_6 -Alkyl steht, in einer Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion nach Buchwald und Hartwig (siehe beispielsweise J. Organomet. Chem. (1999), **576**, p125ff). Als Palladiumquelle eignen sich hier z.B. Palladium-(II)-acetat oder Palladium-(dba)-Komplexe, wie zum Beispiel $Pd_2(dba)_3$ (CAS-Nr. 51364-51-3 bzw. 52409-22-0). Der Umsatz hängt dabei stark von den verwendeten Liganden ab. Die im Experimentaltail aufgeführte Beispiele ließen sich so z.B. durch die Verwendung von racemischem oder (+)-BINAP erhalten (für A = -NH-; vgl. auch US2006/009457 A1); für A = -O- wurde vorteilhaft Di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan oder ein strukturell ähnlicher Ligand verwendet (Eur. J. Org. Chem. (2010), **34**, S. 6665 ff, C. Schneider et al.). Die nachfolgende Herstellung von Carboxamiden der allgemeinen Formel (Ia) kann mittels Hydrolyse der jeweiligen Ester der Formel (XI) zu den entsprechenden Carbonsäuren der Formel (XII) nach für den Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Diese Umsetzungen lassen sich bevorzugt unter Verwendung von Alkalihydroxiden wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wässrigen alkoholischen Lösungen, gegebenenfalls unter Zusatz eines cyclischen Ethers wie beispielsweise Tetrahydrofuran, durchführen. Die so erhaltenen Carbonsäuren (XII) lassen sich in die erfindungsgemäßen Carboxamide der allgemeinen Formel (Ia) überführen durch Umsetzung beispielsweise mit den in den Ausführungsbeispielen angegebenen, in der Regel kommerziell erhältlichen Aminen der Formel R^8R^9NH , in denen R^8 und R^9 definiert sind wie für die allgemeine Formel (I), unter zusätzlicher Aktivierung mit einer Methode, wie sie dem Fachmann allgemein bekannt ist. Als mögliche

20

25

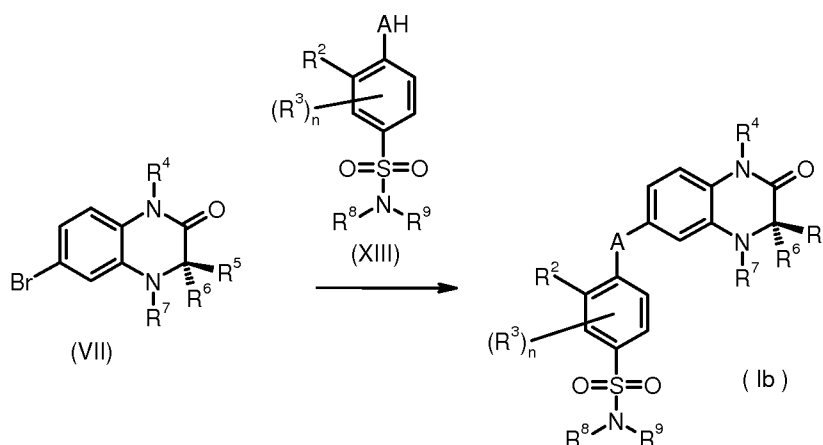
Methoden seien hier genannt die Verwendung von TBTU, HATU, HBTU, PyBOB oder T3P unter Zusatz einer geeigneten Base. Die Umwandlung der Carbonsäuren in ihre Amide wird allgemein beschrieben in Referenzbüchern wie „Compendium of Organic Synthetic Methods“, Band I-VI (Wiley Interscience) oder „The Practice of Peptide Synthesis“, Bodansky (Springer Verlag).

- 5 Die zu den Schemata 1 bis 4 beschriebenen Reaktionswege erlauben, dass bei dem Einsatz einer enantiomerenreinen Aminosäure der Formel (III) beziehungsweise eines enantiomerenreinen Aminosäure-Esters der Formel (IIIa) zu Beginn der Sequenz eine Epimerisierung oder Racemisierung des stereogenen Zentrums am Kohlenstoffatom, welches an R^5 und R^6 gebunden ist, weitestgehend unterdrückt werden kann.
- 10 Verbindungen der Formel (X) sind dem Fachmann bekannt und in vielen Fällen kommerziell erhältlich.



- 15 **Schema 4:** Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ia) ausgehend von Zwischenprodukten der Formel (VII).

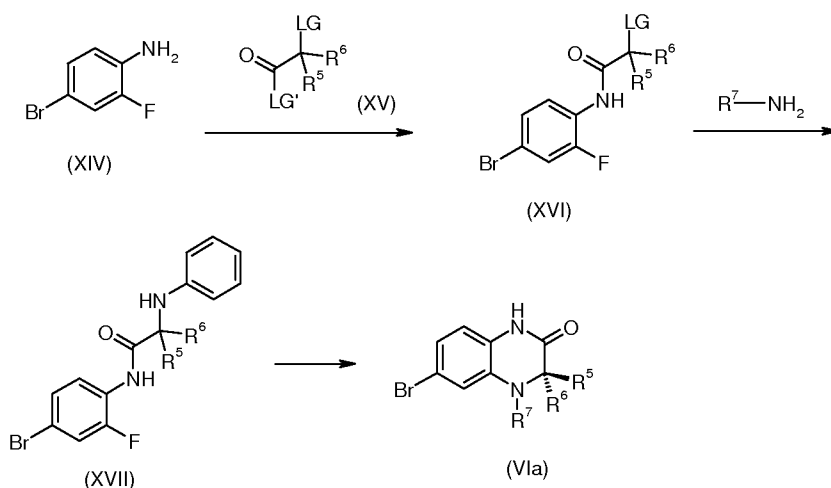
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel (Ib) mit einer Sulfonamid-Gruppe an der der Stelle von R^1 kann erfolgen gemäß Schema 5. Hierbei können Verbindungen der Formel (VII) in analoger Weise wie in Schema 4 für die Umsetzung von (VII) zu (XI) diskutiert, mit Verbindungen der Formel (XIII), in denen A, R^2 , R^3 , R^8 , R^9 und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), in einer Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion nach Buchwald und Hartwig direkt zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ib) umgesetzt werden. Verbindungen der Formel (XIII) sind dem Fachmann bekannt und in vielen Fällen kommerziell erhältlich.



Schema 5: Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ib) aus Verbindungen der Formel (VII).

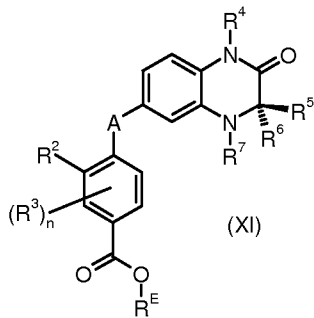
Die Herstellung von Zwischenstufen der Formel gemäß Formel (VIa), in denen R^7 für gemäß der Definition der allgemeinen Formel (I) gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, ist in Schema 6 beschrieben. 4-Brom-2-fluor-anilin (XIV; CAS 367-24-8) wird umgesetzt mit Verbindungen der Formel (XV), in denen R^5 und R^6 definiert sind wie für die allgemeine Formel (I), und in denen LG und LG' unabhängig voneinander jeweils für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Chlor oder Brom, stehen, wie z.B. 2-Brompropionylbromid (CAS 563-76-8). Dabei wird unter für den Fachmann bekannten Bedingungen mit einem geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und unter Zusatz einer Base wie Triethylamin, Di-*iso*-propylethylamin oder Pyridin umgesetzt. Die Base kann auch als Lösungsmittel eingesetzt werden. Dabei werden Verbindungen der Formel (XVI) erhalten. Diese Intermediate (XVI) werden mit Anilinen der Formel $R^7\text{-NH}_2$, in denen R^7 gemäß der Definition der allgemeinen Formel (I) für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, umgesetzt zu Verbindungen der Formel (XVII). Diese Reaktion kann durch Umsetzung in verschiedenen Lösungsmitteln wie Toluol oder Acetonitril und unter Zusatz einer Base wie Kaliumcarbonat, Di-*iso*-propylethylamin oder Triethylamin bei erhöhter Temperatur erfolgen (Org.

- Lett. (2008), **10**, S. 2905 ff, S. P. Marsden et al.). Dihydrochinoxalinone der Formel (VIa), bei der R^7 gemäß der Definition der allgemeinen Formel (I) für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, werden erhalten durch Cyclisierung der Verbindungen der Formel (XVII) in Anwesenheit einer geeigneten Base wie Triethylamin, Di-*iso*-propylethylamin oder Kaliumcarbonat unter erhöhter
- 5 Temperatur (siehe dazu auch WO2010/96426 A2, Example 16). Aus diesen Intermediaten der Formel (VIa) lassen sich gemäß den Schemata 2, 4 und 5 die entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) herstellen, in denen R^7 für gemäß der Definition der allgemeinen Formel (I) gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht. Dabei werden die Verbindungen der Formel (I) als Racemate erhalten, sofern R^5 und R^6 voneinander verschieden sind. Diese können
- 10 gegebenenfalls mit dem Fachmann geläufigen Trennmethode, beispielsweise präparativer HPLC an einer chiralen stationären Phase, in die Enantiomeren separiert werden.



- 15 **Schema 6:** Herstellung von Zwischenprodukten der Formel (VIa) aus 4-Brom-2-fluor-anilin (XIV).

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Intermediate der allgemeinen Formel (XI),

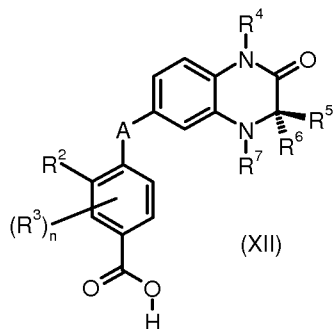


5

in denen A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und R^E für C₁-C₆-Alkyl steht, die bevorzugt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet werden können.

10

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Intermediate der allgemeinen Formel (XII),



15

in denen A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, und die ebenfalls bevorzugt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet werden können.

20 Insbesondere wertvolle Intermediate zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen sind die folgenden Verbindungen:

4-[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino }benzoesäuremethylester;

25

4-[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl]amino }benzoesäure;

- 4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester;
- 5 4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure;
- 4-{{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy}benzoesäureethylester;
- 10 4-{{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy}benzoesäure;
- 4-{{[(3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester;
- 15 4-{{[(3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure;
- 4-{{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester;
- 20 4-{{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure;
- 4-{{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester;
- 25 4-{{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure;
- 4-{{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester;
- 30 4-{{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure;
- 35 4-{{[4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäureethylester;

4-{[4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino} benzoessäure.

5 Ausführungsbeispiele

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

10 Zunächst wird die Herstellung der Intermediate beschrieben, die schließlich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt zur Anwendung kommen.

IUPAC-Namen wurden erstellt mit Hilfe der Nomenklatursoftware ACD Name batch, Version 12.01, von Advanced Chemical Development, Inc., und bei Bedarf angepaßt, beispielsweise an die deutschsprachige Nomenklatur.

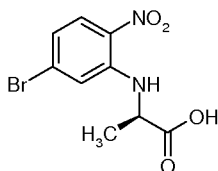
15

Herstellung der Intermediate

Intermediat 1:

N-(5-Brom-2-nitrophenyl)-D-alanin

20



25 Eine Lösung von 13.57 g 4-Brom-2-Fluornitrobenzol, 5.49 g D-Alanin und 10.66 g Kaliumcarbonat in 150 ml Ethanol und 60 ml Wasser wurde für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der pH mit 1 M Salzsäure sauer gestellt und das entstandenen Produkt als Niederschlag abfiltriert. Man erhielt 17.36 g *N*-(5-Brom-2-nitrophenyl)-D-alanin.

30

Alternativer Ansatz in grösserem Massstab:

Eine Lösung von 35.6 g 4-Brom-2-Fluornitrobenzol (CAS-No. 321-23-3), 14.4 g D-Alanin und 27.95 g Kaliumcarbonat in 395 ml Ethanol und 175 ml Wasser wurde für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung durch

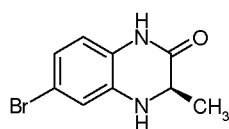
Zugabe von 1 N Salzsäure sauer gestellt und das entstandene Produkt als Niederschlag abfiltriert.
Man erhielt 45.56 g *N*-(5-Brom-2-nitrophenyl)-D-alanin.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (d, 3H); 4.52-4.62 (m, 1H); 6.89 (dd, 1H); 7.22 (d, 1H); 8.01
5 (d, 1H); 8.38 (d, 1H).

Intermediat 2:

(3*R*)-6-Brom-3-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on

10



Eine Lösung von 5.19 g Intermediat 1 und 4.96 g Kaliumcarbonat in 150 ml Wasser wurde mit
15 einer Lösung von 9.37 g Natriumdithionit in 50 ml Wasser bei RT über 30 min tropfenweise
versetzt. Nach weiteren 30 min. bei RT wurde der pH mit 2 M Salzsäure sauer gestellt und noch
kurz gerührt. Es wurde mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die
organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Man
erhielt 1.88 g (3*R*)-6-Brom-3-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on.

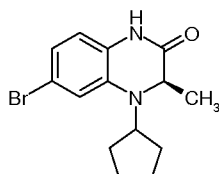
20

Alternativer Ansatz in grösserem Massstab:

Eine Lösung von 45.56 g Intermediat 1 in 158 ml Methanol und 158 ml Essigsäure wurde mit 30.8
g Eisen Pulver versetzt und 7 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde durch
Kieselgur filtriert und die Lösung im Vakuum von Methanol befreit. Es wurde mit Dichlormethan
25 verdünnt und mit Natronlauge extrahiert. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit
Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das
Lösungsmittel wurde vollständig im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie
an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) gereinigt. Man erhielt 17.2 g (3*R*)-6-Brom-3-methyl-
3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on.

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (d, 3H); 3.90 (bs, 1H); 4.03 (q, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.82 (d,
1H); 6.87 (dd, 1H); 8.68 (bs, 1H).

Intermediat 3:**(3R)-6-Brom-4-cyclopentyl-3-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on**

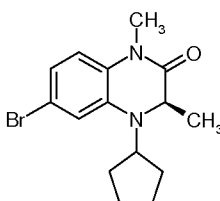
5

Eine Lösung von 1.36 g Intermediat 2, 1.42 g Cyclopentanon, 1.83 g Phenylsilan und 1.71 g Dibutylzinndichlorid in 40 ml THF wurde 72 Stunden bei RT gerührt. Die Lösung wurde im
10 Vakuum vollständig eingeeengt und durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol 9:1) gereinigt. Man erhielt 2.11 g (3R)-6-Brom-4-cyclopentyl-3-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (d, 3H); 1.57-1.85 (m, 6H); 1.95-2.08 (m, 2H); 3.82 (qi,
15 1H); 4.12 (q, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.92 (dd, 1H); 6.98 (d, 1H); 9.05 (bs, 1H).

Intermediat 4:**(3R)-6-Brom-4-cyclopentyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on**

20



Eine Lösung von 2.11 g Intermediat 3 und 1.45 g Methyljodid in 40 ml DMF wurde bei 0°C portionsweise mit 409 mg Natriumhydrid (60% in Weissöl) versetzt. Nach weiteren 30 min. bei
25 0°C wurde gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol 95:5) gereinigt. Man erhielt man 2.24 g (3R)-6-Brom-4-cyclopentyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on.

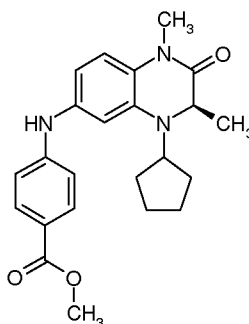
30

- 63 -

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, 3H); 1.55-1.84 (2m, 6H); 1.97-2.09 (m, 2H); 3.34 (s, 3H); 3.77 (qi, 1H); 4.18 (q, 1H); 6.79 (d, 1H); 6.94 (d, 1H); 6.98 (dd, 1H);

5 **Intermediat 5:**

4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester



10

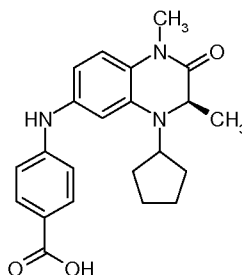
Eine Suspension von 496 mg Intermediat 4, 463 mg 4-Aminobenzoesäuremethylester, 68.9 mg Palladium-(II)-acetat, 2 g Caesiumcarbonat und 191 mg (+)-BINAP in 20 ml Toluol wurde 6 Stunden unter Argonatmosphäre bei 110°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert, der Rückstand mit Ethylacetat nachgewaschen, die vereinten organischen Phase mit Wasser extrahiert und vollständig im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat-Gradient) gereinigt. Man erhielt 388 mg 4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, 3H); 1.54-1.84 (m, 6H); 1.93-2.06 (m, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.72 (qi, 1H); 3.88 (s, 3H); 4.20 (q, 1H); 5.97 (bs, 1H); 6.66-6.75 (m, 2H); 6.91 (d, 1H); 6.94 (d, 2H); 7.92 (d, 2H);

Intermediat 6:

4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl]amino]benzoesäure

5



Eine Lösung von 378 mg Intermediat 5 und 9.6 ml 1N Lithiumhydroxid-Lösung in 3 ml THF und 13 ml Methanol wurde 14 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde durch Zugabe von 1 N Salzsäure die Lösung auf pH<7 eingestellt und mit Chloroform / Methanol 9:1 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Man erhielt 452 mg der Titelverbindung als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

15 UPLC-MS: Rt = 1.11 min ($M^+ + 1 = 380$)

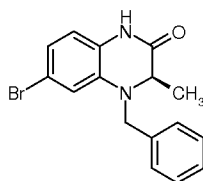
Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;

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

20

Intermediat 7:

(*3R*)-4-Benzyl-6-brom-3-methyl-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-on



25

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 3 wurde (*3R*)-4-Benzyl-6-brom-3-methyl-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-on ausgehend von 1.58 g Intermediat 2, 2.09 g Benzaldehyd, 2.13 g Phenylsilan und 1.99 g Dibutylzinndichlorid in 40 ml THF hergestellt. Nach Chromatographie an

- 65 -

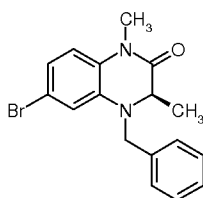
Kieselgel (Hexan / Ethylacetat-Gradient) erhielt man 2.15 g (3*R*)-4-Benzyl-6-brom-3-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, 3H); 3.93 (q, 1H); 4.17 (d, 1H); 4.57 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.89 (dd, 1H); 7.29-7.39 (m, 5H); 8.79 (bs, 1H);

Intermediat 8:

(3*R*)-4-Benzyl-6-brom-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on

10



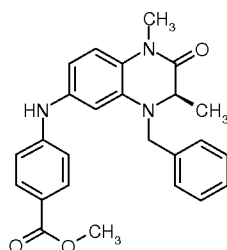
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 4 wurde (3*R*)-4-Benzyl-6-brom-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on ausgehend von 2.15 g Intermediat 7, 389 mg Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 1.38 g Methyljodid in 40 ml DMF hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat-Gradient) erhielt man 2.12 g (3*R*)-4-Benzyl-6-brom-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, 3H); 3.36 (s, 3H); 3.95 (q, 1H); 4.11 (d, 1H); 4.53 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.98 (dd, 1H); 7.28-7.39 (m, 5H);

Intermediat 9:

4-[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester

25



In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde 4-[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-

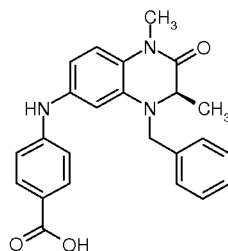
- 66 -

1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester ausgehend von 1,0 g Intermediat 8, 657 mg 4-Aminobenzoessäuremethylester, 130 mg Palladium-(II)-acetat, 3.78 g Caesiumcarbonat und 361 mg ($\pm$)-BINAP in 40 ml Toluol nach 6 Stunden Rühren unter Argonatmosphäre bei 110 °C hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat-Gradient) erhielt man 805 mg 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (d, 3H); 3.41 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.07 (q, 1H); 4.18 (d, 1H); 4.46 (d, 1H); 5.89 (bs, 1H); 6.47 (d, 1H); 6.60 (dd, 1H); 6.68 (d, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.29-7.39 (m, 5H); 7.78 (d, 2H).

Intermediat 10:

4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure



In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure ausgehend von 805 mg Intermediat 9 und 19.4 ml 1N wässriger Lithiumhydroxidlösung in 5 ml THF und 20 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 685 mg 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure, welche ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

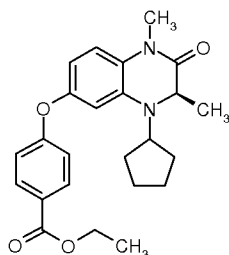
UPLC-MS: Rt = 0.66 min ($M^+ + 1 = 402$)

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7x50x2.1mm; Eluent A: Wasser + 0.2% Vol. NH₃ (32%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 μ l; DAD scan: 210-400 nm.

Intermediat 11:

4-[[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy}benzoesäureethylester

5



Eine Lösung von 366 mg Intermediat 4, 376 mg 4-Hydroxybenzoesäureethylester, 51 mg Palladium-(II)-acetat, 721 mg Kaliumphosphat und 96 mg Di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan in 6 ml Toluol wurde 72 Stunden unter Argonatmosphäre bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlung wurde durch Kieselgur filtriert und der Ansatz im Vakuum vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde durch zweimaliger Chromatographie an Kieselgel (1. Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 98:2; 2. Laufmittel: Hexan / Ethylacetat Gradient) gereinigt. Man erhielt 55 mg 4-[[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy}benzoesäureethylester.

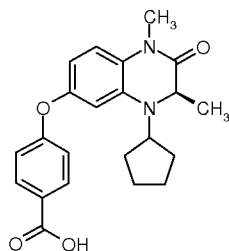
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (d, 3H); 1.38 (t, 3H); 1.51-1.83 (m, 6H); 1.90-2.07 (m, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.70 (qi, 1H); 4.20 (q, 1H); 4.36 (q, 2H); 6.52-6.60 (m, 2H); 6.91 (d, 1H); 6.98 (d, 2H); 8.01 (d, 2H);

20

Intermediat 12:

4-[[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy}benzoesäure

25



In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-[[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-

- 68 -

1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy}benzoesäure ausgehend von 55 mg Intermediat 11 und 1.4 ml 1N Lithiumhydroxidlösung in 0.4 ml THF und 1.9 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 54 mg 4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy}benzoesäure, welche ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

5

UPLC-MS: $R_t = 1.25$ min ($M^+ + 1 = 381$)

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7x50x2.1mm;

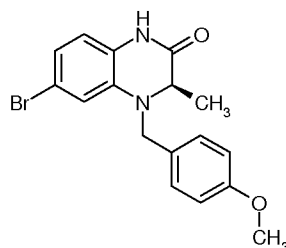
Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ameisensäure (99%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210-

10 400 nm.

Intermediat 13:

(3*R*)-6-Brom-4-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on

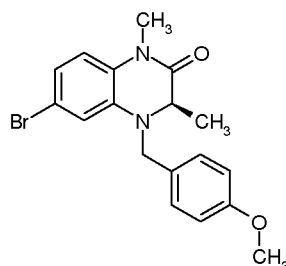
15



In Analogie zur Herstellung von Intermediat 3 wurde (3*R*)-6-Brom-4-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on ausgehend von 1.53 g Intermediat 2, 2.59 g 4-Methoxybenzaldehyd, 2.06 g Phenylsilan und 1.93 g Dibutylzinnhydrid hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 3:2) erhielt man 2.06 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (d, 3H); 3.82 (s, 3H); 3.90 (q, 1H); 4.09 (d, 1H); 4.51 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.85-6.95 (m, 4H); 7.24 (d, 2H); 9.00 (bs, 1H).

25

Intermediat 14:**(3R)-6-Brom-4-(4-methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on**

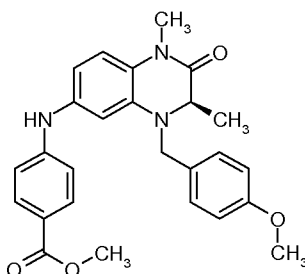
5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 4 wurde (3R)-6-Brom-4-(4-methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on ausgehend von 2.03 g Intermediat 13, 1.2 g Methyljodid und 337 mg Natriumhydrid (60% in Öl) hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat-Gradient) erhielt man 1.34 g der Titelverbindung.

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.99 (d, 3H); 3.26 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 3.90 (q, 1H); 4.15 (d, 1H); 4.50 (d, 1H); 6.87 (m, 1H); 6.92 (d, 2H); 6.99 (m, 2H); 7.27 (d, 2H).

15

Intermediat 15:**4-[[(3R)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäuremethylester**

20

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde 4-[[(3R)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäuremethylester ausgehend von 600 mg Intermediat 14, 483 mg 4-Aminobenzoessäuremethylester, 36 mg Palladium-(II)-acetat, 1.56 g Caesiumcarbonat und 100 mg (±)-BINAP in 36 ml Toluol nach 17 Stunden Rühren unter Argonatmosphäre bei 110 °C hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat-Gradient) erhielt man 760 mg 4-[[(3R)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-

25

1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino }benzoesäuremethylester.

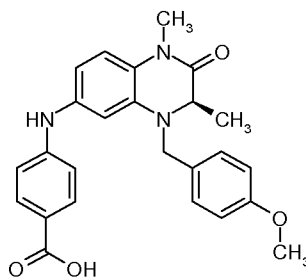
UPLC-MS: Rt = 1.27 min ($M^+ + 1 = 446$)

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7x50x2.1mm;

- 5 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.

10 **Intermediat 16:**

4-[[[(3R)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino }benzoesäure



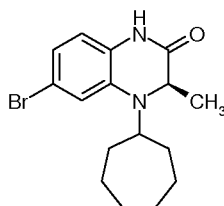
15

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-[[[(3R)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino }benzoesäure ausgehend von 760 mg Intermediat 15 und 17 ml 1N Lithiumhydroxidlösung in 5 ml THF und 20 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 900 mg 4-[[[(3R)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-

- 20 yl]amino }benzoesäure, welche ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.02 (d, 3H); 3.29 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.01 (q, 1H); 4.24 (d, 1H); 4.39 (d, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.57 (dd, 1H); 6.66 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.60 (d, 2H); 8.52 (s, 1H); 12.19 (bs, 1H).

25

Intermediat 17:**(3R)-6-Brom-4-cycloheptyl-3-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on**

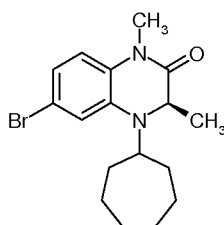
5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 3 wurde (3R)-6-Brom-4-cycloheptyl-3-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on ausgehend von 1.55 g Intermediat 2, 2.16 g Cycloheptanon, 2.09 g Phenylsilan und 2.93 g Dibutylzinnhydrid hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 3:2) erhielt man 336 mg der Titelverbindung.

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (d, 3H); 1.27 (t, 1H); 1.35-1.87 (m, 10 H); 2.01-2.13 (m, 1H); 3.43-3.57 (m, 1H); 4.06-4.18 (m, 1H); 6.64 (d, 1H); 6.84-6.93 (m, 2H); 8.72 (bs, 1H).

15

Intermediat 18:**(3R)-6-Brom-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on**

20

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 4 wurde (3R)-6-Brom-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on ausgehend von 336 mg Intermediat 17, 148 mg Methyljodid und 42 mg Natriumhydrid (60% in Öl) hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 3:2) erhielt man 240 mg der Titelverbindung.

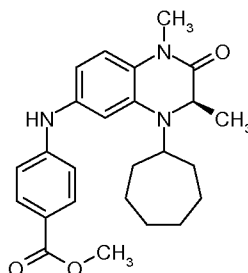
25

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (d, 3H); 1.38-1.50 (m, 1H); 1.50-1.86 (m, 10H); 2.02-2.10 (m, 1H); 3.34 (s, 3H); 3.45-3.55 (m, 1H); 4.18 (q, 1H); 6.78 (d, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.94 (dd, 1H).

Intermediat 19:

4-[[*(3R)*-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester

5



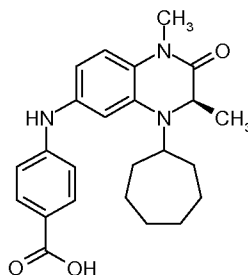
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester ausgehend von 190 mg Intermediat 18, 123 mg 4-Aminobenzoinsäuremethylester, 24 mg Palladium-(II)-acetat, 529 mg Caesiumcarbonat und 67 mg (+)-BINAP in 8 ml Toluol nach 3 Stunden Rühren unter Argonatmosphäre in einem geschlossenen Gefäß bei 120°C hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 3:2) erhielt man 164 mg 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.36-1.90 (m, 11H); 1.99-2.08 (m, 1H); 3.37 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.47 (tt, 1H); 4.20 (q, 1H); 6.06 (s, 1H); 6.60 (d, 1H); 6.67 (dd, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.96 (d, 2H); 7.91 (d, 2H).

20

Intermediat 20:

4-[[*(3R)*-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure



5

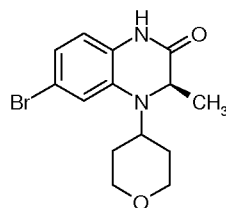
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-[[*(3R)*-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure ausgehend von 164 mg Intermediat 19 und 3.8 ml Lithiumhydroxidlösung (1M) in 1 ml THF und 4 ml Methanol hergestellt. Man erhielt in quantitativer Ausbeute 4-[[*(3R)*-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure, welche ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

15 UPLC-MS: $R_t = 0.73$ min ($M^+ + 1 = 408$)

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7x50x2.1mm;

Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ammoniak (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.

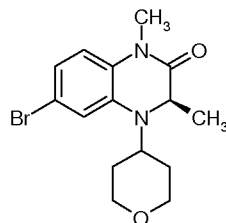
20

Intermediat 21:**(3R)-6-Brom-3-methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on**

5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 3 wurde (3R)-6-Brom-3-methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on ausgehend von 1.54 g Intermediat 2, 1.92 g Tetrahydro-4H-pyran-4-on, 2.07 g Phenylsilan und 1.94 g Dibutylzinnhydrid hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat-Gradient) erhielt man 1.97 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, 3H); 1.62-1.71 (m, 1H); 1.76-1.92 (m, 2H); 1.92-2.00 (m, 1H); 3.41-3.56 (m, 2H); 3.62 (tt, 1H); 4.00-4.14 (m, 3H); 6.71 (d, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.98 (d, 1H); 9.5 (bs, 1H).

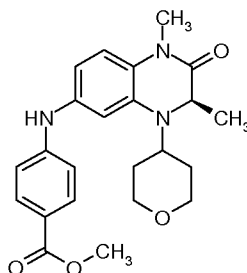
Intermediat 22:**(3R)-6-Brom-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on**

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 4 wurde (3R)-6-Brom-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on ausgehend von 1.97 g Intermediat 21, 1.29 g Methyljodid und 363 mg Natriumhydrid (60% in Öl) hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 2:3) erhielt man 1.54 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, 3H); 1.58-1.72 (m, 1H); 1.77-2.00 (m, 3H); 3.35 (s, 3H); 3.40-3.68 (m, 3H); 3.99-4.20 (m, 3H); 6.82 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.01 (dd, 1H).

Intermediat 23:

4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester



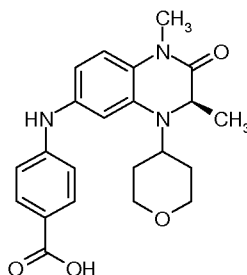
5

- In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester ausgehend von 707 mg Intermediat 22, 630 mg 4-Aminobenzoinsäuremethylester, 47 mg Palladium-(II)-acetat, 2.04 g Caesiumcarbonat und 130 mg (+)-BINAP in 15 ml Toluol nach 8 Stunden Rühren unter Argonatmosphäre in einem geschlossenen Gefäß bei 110°C hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 2:3) erhielt man 677 mg 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester.
- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.66-1.76 (m, 1H); 1.77-1.98 (m, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.64 (m, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.99-4.12 (m, 2H); 4.15 (q, 1H); 5.97 (s, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.76 (dd, 1H); 6.90-6.98 (m, 3H); 7.92 (d, 2H).

Intermediat 24:

4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure

5



In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure ausgehend von 677 mg

10 Intermediat 23 und 16.5 ml Lithiumhydroxidlösung (1 N) in 4 ml THF und 17 ml Methanol hergestellt. Man erhielt in quantitativer Ausbeute 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäure, welche ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

15 UPLC-MS: Rt = 0.54 min ($M^+ + 1 = 396$)

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7x50x2.1mm;

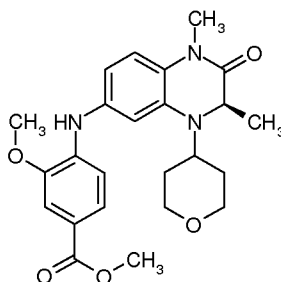
Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ammoniak (99%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210-400 nm.

20

Intermediat 25:

4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-3-methoxybenzoesäuremethylester

5



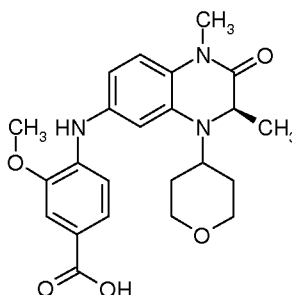
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-
 10 2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-3-methoxybenzoesäuremethylester
 ausgehend von 2 g Intermediat 22, 2.03 g 4-Amino-3-methoxybenzoesäuremethylester, 126 mg
 Palladium-(II)-acetat, 5.48 g Caesiumcarbonat und 349 mg (+)-BINAP in 125 ml Toluol nach 2
 Stunden Rühren unter Argonatmosphäre in einem geschlossenen Gefäß bei 120°C hergestellt. Nach
 Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 3:2) erhielt man 1.2 g 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-
 15 2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-3-
 methoxybenzoesäuremethylester.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.71 (bd, 1H); 1.75-1.98 (m, 3H); 3.38 (s, 3H);
 3.40-3.51 (m, 2H); 3.58 (tt, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.00-4.11 (m, 2H); 4.15 (q, 1H); 6.46
 20 (s, 1H); 6.72 (d, 1H); 6.81 (dd, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.60 (dd, 1H).

Intermediat 26:

4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-3-methoxybenzoesäure

5

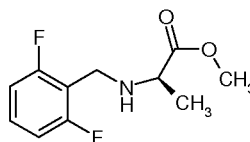


In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-3-methoxybenzoesäure ausgehend von
 10 300 mg Intermediat 25 und 6.5 ml Lithiumhydroxidlösung (1M) in 2 ml THF und 16 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 270 mg 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-3-methoxybenzoesäure.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.98 (d, 3H); 1.60 (bd, 1H); 1.63-1.84 (m, 2H); 1.89 (bd, 1H);
 15 3.25 (s, 3H); 3.35-3.47 (m, 2H); 3.62 (tt, 1H); 3.85-3.98 (m+s, 5H); 4.08 (q, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.71 (s, 1H); 12.20 (bs, 1H).

Intermediat 27:

20 *N*-(2,6-Difluorbenzyl)alaninmethylester



Eine Lösung von 3.35 g D-Alaninmethylester und 3.3 ml Triethylamin in 100 ml Dichlormethan
 25 wurde mit 2.9 g 2,6-Difluorbenzaldehyd versetzt und 30 min. gerührt. Dazu wurden 8.5 g Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und dann bei RT vorsichtig mit 2.3 ml Essigsäure versetzt. Es wurde 16 Stunden gerührt, danach mit Dichlormethan verdünnt und vorsichtig auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 4.7 g der

Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

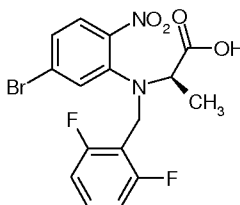
UPLC-MS: Rt = 1.02 min ($M^+ + 1 = 230$)

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7x50x2.1mm;

- 5 Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ammoniak (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.

10 **Intermediat 28:**

***N*-(5-Brom-2-nitrophenyl)-*N*-(2,6-difluorbenzyl)alanin**

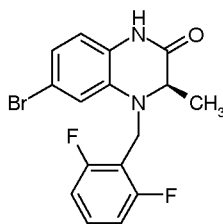


- 15 Eine Lösung von 2.1 g Intermediat 27, 1.83 g 4-Brom-2-fluornitrobenzol und 1.39 g Kaliumcarbonat in 20 ml Ethanol und 8 ml Wasser wurde in einem geschlossenen Gefäß 6 Stunden bei 100°C gerührt. Man ließ weitere 56 Stunden bei RT rühren und verdünnte mit Wasser. Der pH der Lösung wurde mit 1N Salzsäure auf < 7 eingestellt und der Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 4.7 g der Titelverbindung als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung verwendet
- 20 wurde.

UPLC-MS: Rt = 1.02 min ($M^+ + 1 = 415/417$)

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7x50x2.1mm;

- 25 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.

Intermediat 29:**6-Brom-4-(2,6-difluorbenzyl)-3-methyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on**

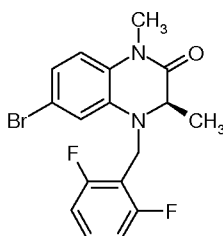
5

4.6 g Intermediat 28 in 24 ml Methanol und 24 ml Essigsäure wurden mit 2.2 g Eisen-Pulver versetzt und 2 Stunden in einem geschlossenen Gefäß bei 105 °C gerührt. Der Ansatz wurde
 10 filtriert und die Lösung vollständig im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol-Gradient) gereinigt. Man erhielt 970 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.08 (d, 3H); 3.74 (q, 1H); 4.29 (d, 1H); 4.67 (d, 1H); 6.73 (d,
 15 1H); 6.89 (dd, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.16 (t, 2H); 7.45 (qi, 1H); 10.52 (bs, 1H).

Intermediat 30:**6-Brom-4-(2,6-difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on**

20



In Analogie zur Herstellung von Intermediat 4 wurde 6-Brom-4-(2,6-difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-
 25 3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on ausgehend von 970 mg Intermediat 29, 552 mg Methyljodid und 169 mg Natriumhydrid (60% in Öl) hergestellt. Man erhielt 1.15 g der Titelverbindung als Rohprodukt.

- 81 -

UPLC-MS: Rt = 1.36 min ($M^+ + 1 = 381/383$)

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7x50x2.1mm;

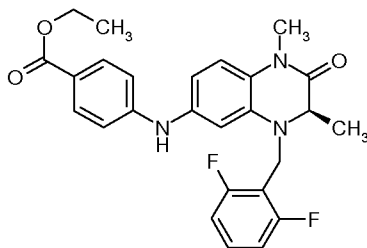
Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ameisensäure (99%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210-

5 400 nm.

Intermediat 31:

4-[[4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}

10 **benzoesäureethylester**



- 15 In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde 4-[[4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäureethylester ausgehend von 161 mg Intermediat 30, 131 mg 4-Aminobenzoesäureethylester, 18 mg Palladium-(II)-acetat, 646 mg Caesiumcarbonat und 49 mg (+)-BINAP in 4 ml Toluol nach 3 Stunden Rühren unter Argonatmosphäre in einem geschlossenen Gefäß bei 120°C hergestellt. Nach Chromatographie an
- 20 Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 3:2) erhielt man 165 mg 4-[[4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzoesäureethylester.

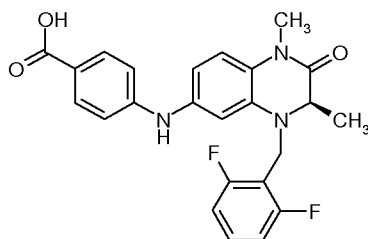
UPLC-MS: Rt = 1.35 min ($M^+ + 1 = 466$)

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7x50x2.1mm;

- 25 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.

Intermediat 32:

4-[[4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäure



5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-[[4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäure ausgehend von 165 mg Intermediat 31 und 0.88 ml Natriumhydroxidlösung (2N) in 4 ml Ethanol hergestellt. Man erhielt quantitative 4-[[4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäure, welche ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

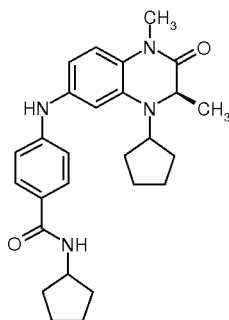
UPLC-MS: Rt = 1.08 min ($M^+ + 1 = 438$)

15 Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7x50x2.1mm; Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ammoniak (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.

20

Herstellung der erfindungsgemäßen VerbindungenBeispiel 1:

- 5 *N*-Cyclopentyl-4-[[*(3R)*-4-cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzamid

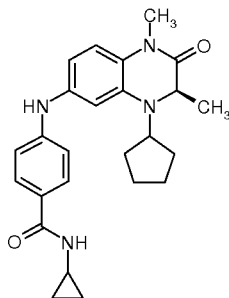


- Eine Lösung von 121 mg Intermediat 6, 61 mg Cyclopentylamin, 103 mg *N,N*-
- 10 Diisopropylethylamin und 304 mg HATU in 3 ml DMF wurde 15 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18, 5 μ m 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 57 mg *N*-Cyclopentyl-4-[[*(3R)*-4-cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}benzamid.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.91 (d, 3H); 1.42-1.71 (m, 12H); 1.77-2.00 (m, 4H); 3.21 (s, 3H); 3.68 (qi, 1H); 4.02 (q, 1H); 4.16 (qi, 1H); 6.59 (d, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.92-6.99 (m, 3H); 7.69 (d, 2H); 7.89 (d, 1H); 8.34 (bs, 1H);

Beispiel 2:

4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-cyclopropylbenzamid

5



In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-cyclopropylbenzamid ausgehend von 121 mg

10 Intermediat 6, 46 mg Cyclopropylamin, 103 mg *N,N*-Diisopropylethylamin und 304 mg HATU in 3 ml DMF hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5 μ m 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 74 mg 4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-cyclopropylbenzamid.

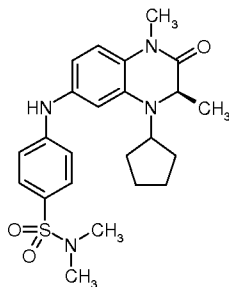
15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.47-0.52 (m, 2H); 0.59-0.65 (m, 2H); 0.91 (d, 3H); 1.45-1.72 (m, 6H); 1.87-2.00 (m, 2H); 2.72-2.81 (m, 1H); 3.21 (s, 3H); 3.68 (qi, 1H); 4.01 (q, 1H); 6.59 (d, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.92-6.97 (m, 3H); 7.65 (d, 2H); 8.06 (d, 1H); 8.35 (bs, 1H);

20

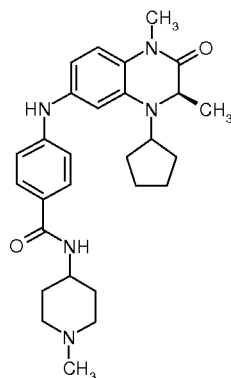
Beispiel 3:**4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid**

5



Eine Suspension von 105 mg Intermediat 4, 130 mg 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (CAS 1709-59-7), 15 mg Palladium-(II)-acetat, 318 mg Caesiumcarbonat und 41 mg (+)-BINAP in
10 3 ml Toluol wurde 3 Stunden unter Argonatmosphäre bei 110°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert, der Rückstand mit Ethylacetat nachgewaschen, die vereinten organischen Phase mit Wasser extrahiert und vollständig im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) gereinigt. Man erhielt 57 mg 4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-
15 1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino }-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (d, 3H); 1.53-1.82 (m, 6H); 1.92-2.06 (m, 2H); 2.68 (s, 6H);
3.37 (s, 3H); 3.72 (qi, 1H); 4.19 (q, 1H); 6.13 (bs, 1H); 6.64-6.75 (m, 2H); 6.90 (d, 1H); 6.98 (d,
20 2H); 7.60 (d, 2H).

Beispiel 4:**4-[[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid**

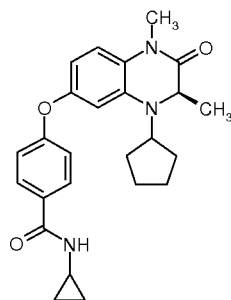
In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-[[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid ausgehend von 121 mg Intermediat 6, 91 mg 4-Amino-1-methylpiperidin, 103 mg *N,N*-Diisopropylethylamin und 304 mg HATU in 3 ml DMF hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5 μ m 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 73 mg 4-[[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, 3H); 1.49-1.78 (m, 6H); 1.88-2.03 (m, 2H); 2.10-2.20 (m, 2H); 2.31 (q, 2H); 2.74 (s, 3H); 2.84-2.96 (m, 2H); 3.32 (s, 3H); 3.41-3.51 (m, 2H); 3.67 (q, 1H); 4.15 (q, 1H); 4.19-4.30 (m, 1H); 6.40 (bs, 1H); 6.60-6.67 (m, 2H); 6.83 (d, 1H); 6.95 (d, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.72 (d, 2H).

Beispiel 5:

4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy]-*N*-cyclopropylbenzamid

5



In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy]-*N*-cyclopropylbenzamid ausgehend von 51 mg Intermediat
 12, 19 mg Cyclopropylamin, 44 mg *N,N*-Diisopropylethylamin und 128 mg HATU in 2 ml DMF hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 33 mg 4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy]-*N*-cyclopropylbenzamid.

15

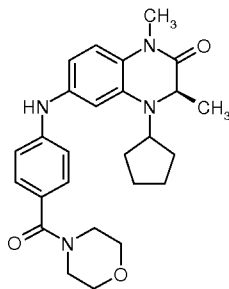
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.57-0.64 (m, 2H); 0.82-0.90 (m, 2H); 1.07 (d, 3H); 1.49-1.81 (m, 6H); 1.87-2.02 (m, 2H); 2.83-2.94 (m, 1H); 3.36 (s, 3H); 3.68 (qi, 1H); 4.18 (q, 1H); 6.26 (bs, 1H); 6.49-6.56 (m, 2H); 6.89 (d, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.71 (d, 2H).

20

Beispiel 6:

(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on

5



In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde (3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on ausgehend von 93 mg Intermediat 6, 53 mg Morpholin, 79 mg *N,N*-Diisopropylethylamin und 233 mg HATU in 3 ml DMF hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 58 mg (3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on.

15

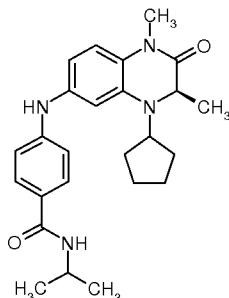
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (d, 3H); 1.52-1.82 (m, 6H); 1.92-2.04 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.60-3.77 (m, 9H); 4.17 (q, 1H); 5.89 (bs, 1H); 6.60-6.69 (m, 2H); 6.87 (d, 1H); 6.96 (d, 2H); 7.33 (d, 2H).

20

Beispiel 7:

4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-isopropylbenzamid

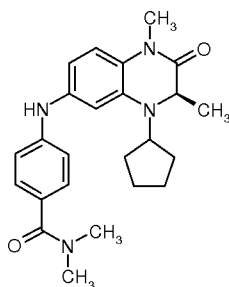
5



- In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-isopropylbenzamid ausgehend von 93 mg Intermediat
 10 6, 36 mg Isopropylamin, 79 mg *N,N*-Diisopropylethylamin und 233 mg HATU in 3 ml DMF hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 36 mg 4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-isopropylbenzamid.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, 3H); 1.24 (d, 6H); 1.50-1.85 (m, 6H); 1.89-2.05 (m, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.69 (qi, 1H); 4.17 (q, 1H); 4.21-4.35 (m, 1H); 5.86 (bd, 1H); 6.04 (bs, 1H); 6.60-6.69 (m, 2H); 6.87 (d, 1H); 6.96 (d, 2H); 7.65 (d, 2H).

20 **Beispiel 8:**

4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N,N*-dimethylbenzamid



- 25 In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N,N*-dimethylbenzamid ausgehend von 93 mg

- 90 -

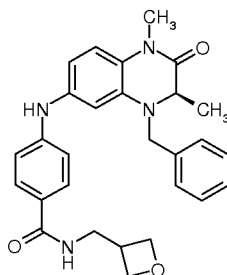
Intermediat 6, 50 mg Dimethylamin Hydrochlorid, 79 mg *N,N*-Diisopropylethylamin und 233 mg HATU in 3 ml DMF hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5 μ m 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 54 mg 4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N,N*-dimethylbenzamid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, 3H); 1.50-1.83 (m, 6H); 1.89-2.06 (m, 2H); 3.07 (s, 6H); 3.35 (s, 3H); 3.70 (qi, 1H); 4.17 (q, 1H); 5.88 (bs, 1H); 6.59-6.69 (m, 2H); 6.86 (d, 1H); 6.95 (d, 2H); 7.35 (d, 2H).

10

Beispiel 9:

4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid



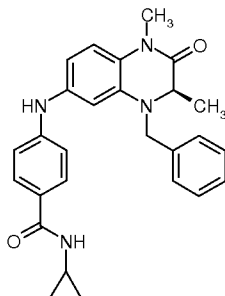
15

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid ausgehend von 113 mg Intermediat 10, 61 mg 1-(Oxetan-3-yl)methanamin, 91 mg *N,N*-Diisopropylethylamin und 268 mg HATU in 3 ml DMF hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5 μ m 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 69 mg 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (d, 3H); 3.28 (sept, 1H); 3.39 (s, 3H); 3.71 (t, 2H); 4.03 (q, 1H); 4.15 (d, 1H); 4.41-4.52 (m, 3H); 4.82 (t, 2H); 5.95 (bs, 1H); 6.37 (bt, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.72 (d, 2H); 6.88 (d, 1H); 7.27-7.39 (m, 5H); 7.54 (d, 2H).

Beispiel 10:

4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-cyclopropylbenzamid



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-cyclopropylbenzamid ausgehend von 113 mg Intermediat 10,

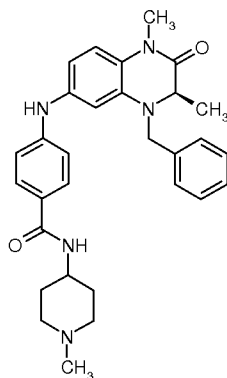
- 40 mg Cyclopropylamin, 91 mg *N,N*-Diisopropylethylamin und 268 mg HATU in 3 ml DMF
10 hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 72 mg 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-cyclopropylbenzamid.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.47-0.52 (m, 2H); 0.59-0.65 (m, 2H); 1.00 (d, 3H); 2.71-
15 2.80 (m, 1H); 3.25 (s, 3H); 3.98 (q, 1H); 4.27 (d, 1H); 4.41 (d, 1H); 6.40 (d, 1H); 6.53 (dd, 1H); 6.67 (d, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.24-7.36 (m, 5H); 7.52 (d, 2H); 8.03 (bd, 1H); 8.27 (bs, 1H).

Beispiel 11:

4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid

5



In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid ausgehend von 113 mg

- 10 Intermediat 10, 80 mg 4-Amino-1-methylpiperidin, 91 mg *N,N*-Diisopropylethylamin und 268 mg HATU in 3 ml DMF hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5 μ m 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 99 mg 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid.

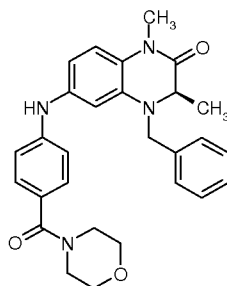
15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.00 (d, 3H); 1.45-1.60 (m, 2H); 1.64-1.74 (m, 2H); 1.84-1.95 (m, 2H); 2.12 (s, 3H); 2.68-2.77 (m, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.60-3.72 (m, 1H); 3.98 (q, 1H); 4.27 (d, 1H); 4.41 (d, 1H); 6.41 (bs, 1H); 6.54 (d, 1H); 6.69 (d, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.23-7.37 (m, 5H); 7.56 (d, 2H); 7.81 (d, 1H); 8.27 (bs, 1H).

20

Beispiel 12:

(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on



5

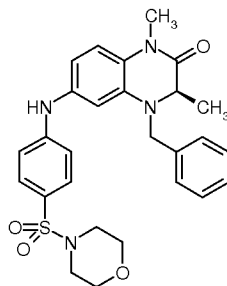
In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde (3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on ausgehend von 113 mg Intermediat 10, 61 mg Morpholin, 91 mg *N,N*-Diisopropylethylamin und 268 mg HATU in 3 ml DMF hergestellt.

- 10 Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 77 mg (3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on.

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (d, 3H); 3.39 (s, 3H); 3.56-3.80 (m, 8H); 4.04 (q, 1H); 4.16 (d, 1H); 4.45 (d, 1H); 5.88 (bs, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.56 (dd, 1H); 6.70 (d, 2H); 6.87 (d, 1H); 7.19 (d, 2H); 7.28-7.39 (m, 5H).
- 15

Beispiel 13:

- 20 **(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on**



- In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 wurde (3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on ausgehend von 78 mg Intermediat 8, 110 mg 4-(Morpholin-4-ylsulfonyl)anilin (CAS 21626-70-0), 10 mg Palladium-(II)-acetat, 221 mg
- 25

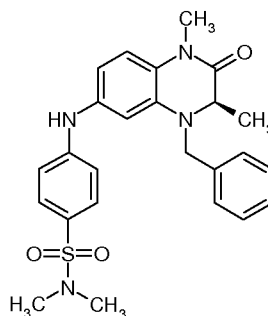
- 94 -

Caesiumcarbonat und 28 mg ($\pm$)-BINAP in 3 ml Toluol nach 3 Stunden Rühren unter Argonatmosphäre bei 110 °C hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5 μ m 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 67.6 mg (3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, 3H); 2.97 (t, 4H); 3.42 (s, 3H); 3.75 (t, 4H); 4.08 (q, 1H); 4.21 (d, 1H); 4.47 (d, 1H); 5.99 (bs, 1H); 6.46 (d, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.70 (d, 2H); 6.92 (d, 1H); 7.28-7.39 (m, 5H); 7.43 (d, 2H).

Beispiel 14:

4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid



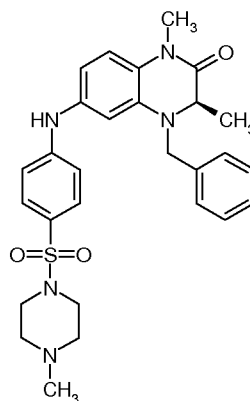
In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 wurde 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid ausgehend von 89 mg Intermediat 8, 103 mg 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (CAS 1709-59-7), 11.5 mg Palladium-(II)-acetat, 252 mg Caesiumcarbonat und 32 mg ($\pm$)-BINAP in 3 ml Toluol nach 3 Stunden Rühren unter Argonatmosphäre bei 110 °C hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5 μ m 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 58 mg 4-[[*(3R)*-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, 3H); 2.67 (s, 6H); 3.41 (s, 3H); 4.08 (q, 1H); 4.19 (d, 1H); 4.45 (d, 1H); 6.02 (bs, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.60 (d, 1H); 6.69 (d, 2H); 6.91 (d, 1H); 7.32 (m, 5H); 7.44 (d, 2H).

Beispiel 15:

(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on

5



In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 wurde (3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on ausgehend von 83 mg Intermediat 8, 123 mg 4-(4-Methylpiperazin-1-ylsulfonyl)anilin (CAS 21623-68-7), 11 mg Palladium-(II)-acetat, 235 mg Caesiumcarbonat und 30 mg (±)-BINAP in 3 ml Toluol nach 3 Stunden Rühren unter Argonatmosphäre bei 110 °C hergestellt. Nach RP-HPLC Chromatographie (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) erhielt man 63 mg (3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1*H*)-on.

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, 3H); 2.29 (s, 3H); 2.45-2.56 (m, 4H); 2.94-3.10 (m, 4H); 3.43 (s, 3H); 4.08 (q, 1H); 4.20 (d, 1H); 4.47 (d, 1H); 5.97 (s, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.60 (dd, 1H); 6.67 (d, 2H); 6.92 (d, 1H); 7.29-7.38 (m, 5H); 7.42 (d, 2H).

Tabellen 1a und 1b

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurden die in Tabelle 1b gezeigten Beispiele aus den dort jeweils genannten Intermediaten sowie aus den in Tabelle 1a gezeigten Aminen hergestellt:

5

Tabelle 1a:

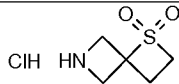
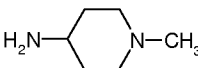
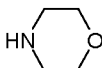
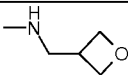
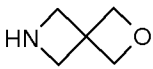
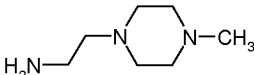
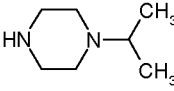
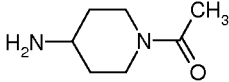
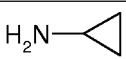
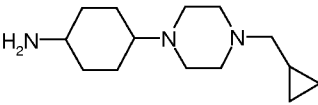
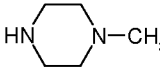
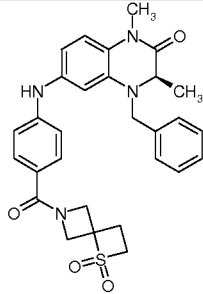
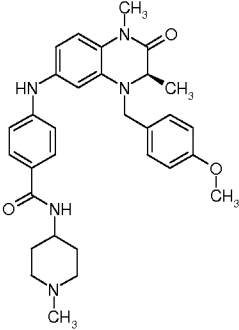
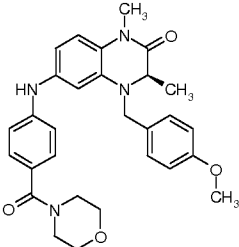
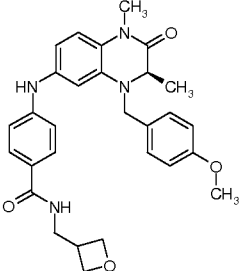
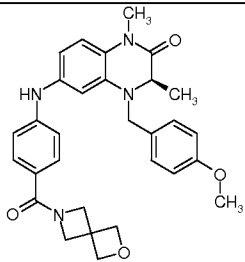
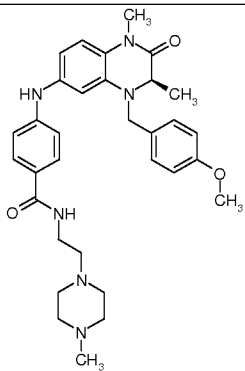
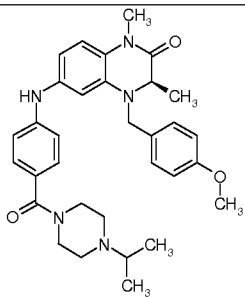
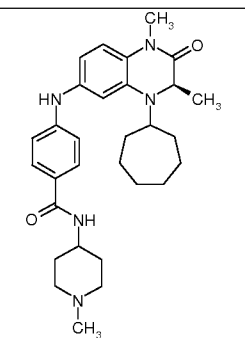
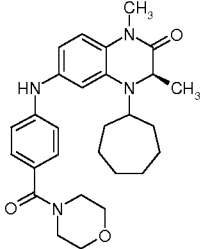
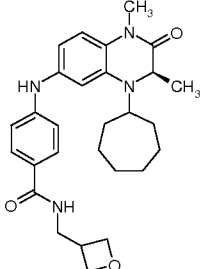
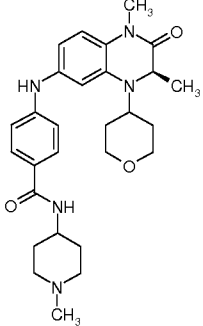
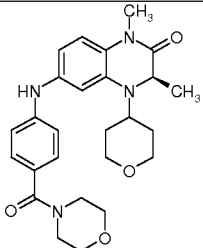
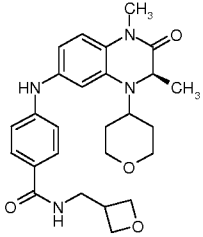
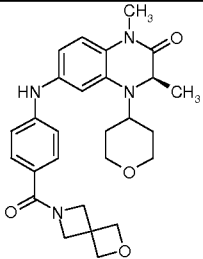
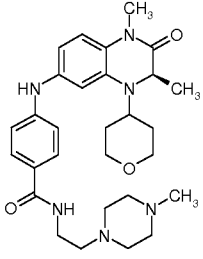
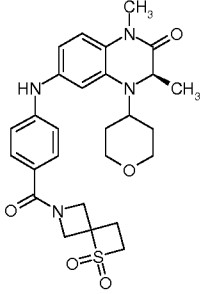
Amin Nr.	Struktur	CAS-Nummer
1		1352546-75-8
2		41838-46-4
3		110-91-8
4		6246-05-5
5		1045709-32-7
6		934-98-5
7		4318-42-7
8		160357-94-8
9		959957-92-7
10		765-30-0
11		876461-31-3
12		109-01-3

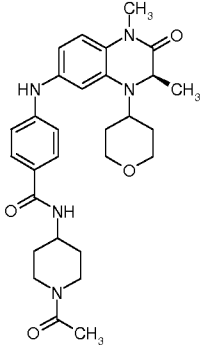
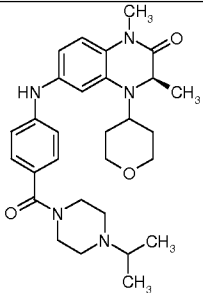
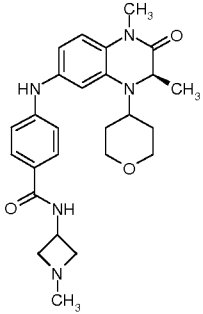
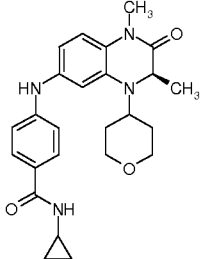
Tabelle 1b:

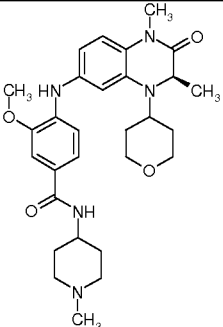
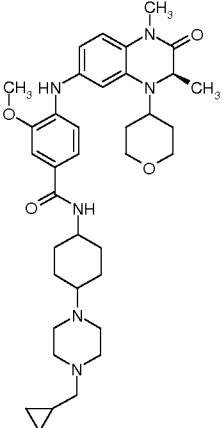
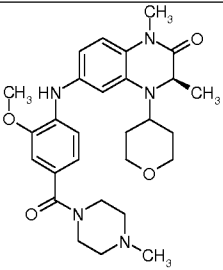
Bsp	Struktur	Name	Intermediat	Analytik
16		(3 <i>R</i>)-4-Benzyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	Intermediat 10 Amin Nr. 1	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.18 (d, 3H); 2.34-2.50 (m, 2H); 3.42 (s, 3H); 3.99-4.13 (m, 3H); 4.18 (d, 1H); 4.34 (d, 2H); 4.47 (d, 1H); 4.78-4.93 (m, 2H); 5.93 (s, 1H); 6.47 (s, 1H); 6.59 (d, 1H); 6.68 (d, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.29-7.49 (m, 7H).
17		4-{{[(3 <i>R</i>)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}- <i>N</i> -(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid	Intermediat 16 Amin Nr. 2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.01 (d, 3H); 1.55 (qd, 2H); 1.69-1.75 (m, 2H); 1.92 (td, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.75 (d, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.64-3.73 (m, 1H); 3.77 (s, 3H); 3.96 (q, 1H); 4.20 (d, 1H); 4.37 (d, 1H); 6.47 (d, 1H); 6.57 (dd, 1H); 6.73 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.59 (d, 2H); 7.84 (d, 1H); 8.31 (s, 1H).
18		(3 <i>R</i>)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-{{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	Intermediat 16 Amin Nr. 3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.02 (d, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.44-3.55 (m, 4H); 3.55-3.65 (m, 4H); 3.75 (s, 3H); 3.98 (q, 1H); 4.22 (d, 1H); 4.38 (d, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.56 (dd, 1H); 6.71 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 8.27 (s, 1H).
19		4-{{[(3 <i>R</i>)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}- <i>N</i> -(oxetan-3-ylmethyl)benzamid	Intermediat 16 Amin Nr. 4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.01 (d, 3H); 3.13 (sept, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.50 (t, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.96 (q, 1H); 4.20 (d, 1H); 4.33 (t, 2H); 4.38 (d, 1H); 4.62 (dd, 2H); 6.47 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.75 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.25 (d,

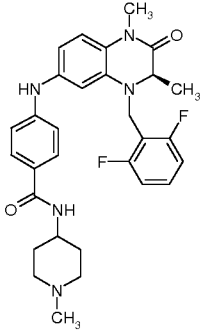
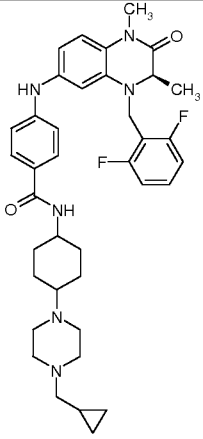
Bsp	Struktur	Name	Intermediat	Analytik
				2H); 7.59 (d, 2H); 8.25 (t, 1H); 8.33 (s, 1H).
20		(3 <i>R</i>)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-({[4-(2-oxo-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	Intermediat 16 Amin Nr. 5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.02 (d, 3H); 3.29 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.00 (q, 1H); 4.08-4.29 (m, 2H); 4.24 (d, 1H); 4.35-4.56 (m, 2H); 4.38 (d, 1H); 4.69 (s, 4H); 6.44 (d, 1H); 6.56 (dd, 1H); 6.68 (d, 2H); 6.93 (d, 2H); 6.99 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.34 (d, 2H); 8.37 (s, 1H).
21		4-({[(3 <i>R</i>)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}- <i>N</i> -[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 16 Amin Nr. 6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.01 (d, 3H); 2.14 (s, 3H); 2.21-2.46 (m, 10H); 3.28 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 3.97 (q, 1H); 4.20 (d, 1H); 4.38 (d, 1H); 6.47 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.75 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.57 (d, 2H); 7.98 (t, 1H); 8.31 (s, 1H).
22		(3 <i>R</i>)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-({[4-({[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}phenyl)amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	Intermediat 16 Amin Nr. 7	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.98 (d, 6H); 1.02 (d, 3H); 2.40-2.47 (m, 4H); 2.68 (sept, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.42-3.52 (m, 4H); 3.75 (s, 3H); 3.99 (q, 1H); 4.22 (d, 1H); 4.39 (d, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.55 (dd, 1H); 6.70 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.11 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 8.24 (s, 1H).
23		4-({[(3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}- <i>N</i> -(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid	Intermediat 20 Amin Nr. 2	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.37-1.89 (m, 13H); 1.99-2.10 (m, 3H); 2.17 (t, 2H); 2.31 (s, 3H); 2.78-2.88 (m, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.48 (tt, 1H); 3.93-4.07 (m, 1H); 4.20 (q, 1H); 5.83 (d, 1H); 5.88 (s, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.98 (d, 2H); 7.66 (d, 2H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat	Analytik
24		(3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-({[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	Intermediat 20 Amin Nr. 3	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.37-1.90 (m, 12H); 2.00-2.09 (m, 1H); 3.37 (s, 3H); 3.47 (tt, 1H); 3.61-3.78 (m, 8H); 4.20 (q, 1H); 5.83 (s, 1H); 6.57 (d, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.99 (d, 2H); 7.35 (d, 2H).
25		4-{{(3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}- <i>N</i> -(oxetan-3-ylmethyl)benzamid	Intermediat 20 Amin Nr. 4	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.37-1.90 (m, 14H); 2.00-2.09 (m, 1H); 3.25-3.36 (m, 1H); 3.37 (s, 3H); 3.47 (tt, 1H); 3.75 (t, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.49 (t, 2H); 4.84 (dd, 2H); 5.91 (s, 1H); 6.26 (t, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.66 (dd, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.98 (d, 2H); 7.67 (d, 2H).
26		4-{{(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}- <i>N</i> -(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid	Intermediat 24 Amin Nr. 2	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.57 (qd, 2H); 1.66-1.75 (m, 3H); 1.78-1.96 (m, 3H); 2.01-2.10 (m, 2H); 2.17 (t, 2H); 2.31 (s, 3H); 2.78-2.88 (m, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.39-3.50 (m, 2H); 3.55 (tt, 1H); 3.93-4.10 (m, 3H); 4.14 (q, 1H); 5.84 (d, 1H); 5.88 (s, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.74 (dd, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.67 (d, 2H).
27		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6-{{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	Intermediat 24 Amin Nr. 3	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.70 (dq, 1H); 1.75-1.95 (m, 3H); 3.37 (s, 3H); 3.44 (qd, 2H); 3.55 (tt, 1H); 3.62-3.77 (m, 8H); 4.05 (td, 2H); 4.14 (q, 1H); 5.80 (s, 1H); 6.66 (d, 1H); 6.74 (dd, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.35 (d, 2H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat	Analytik
28		4-[[[(3R)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-N-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid	Intermediat 24 Amin Nr. 4	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.70 (dq, 1H); 1.76-1.95 (m, 3H); 3.30 (sept, 1H); 3.38 (s, 3H); 3.39-3.50 (m, 2H); 3.55 (tt, 1H); 3.75 (t, 2H); 4.05 (td, 2H); 4.14 (q, 1H); 4.49 (t, 2H); 4.85 (dd, 2H); 5.90 (s, 1H); 6.26 (t, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.74 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.96 (d, 2H); 7.68 (d, 2H).
29		(3R)-1,3-Dimethyl-6-[[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	Intermediat 24 Amin Nr. 5	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.71 (dq, 1H); 1.77-1.97 (m, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.51 (m, 2H); 3.56 (tt, 1H); 4.06 (td, 2H); 4.15 (q, 1H); 4.29-4.55 (m, 4H); 4.82 (s, 4H); 5.88 (s, 1H); 6.66 (d, 1H); 6.75 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.94 (d, 2H); 7.56 (d, 2H).
30		4-[[[(3R)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 24 Amin Nr. 6	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.74-1.97 (m, 4H); 2.31 (s, 3H); 2.36-2.67 (8H); 2.61 (t, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.63 (m, 5H); 3.99-4.11 (m, 2H); 4.15 (q, 1H); 5.89 (s, 1H); 6.56-6.72 (m, 2H); 6.75 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.98 (d, 2H); 7.69 (d, 2H).
31		(3R)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	Intermediat 24 Amin Nr. 1	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.71 (dq, 1H); 1.77-1.97 (m, 3H); 2.42 (t, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.63 (m, 3H); 3.98-4.12 (m, 4H); 4.15 (q, 1H); 4.37 (d, 2H); 4.88 (d, 2H); 5.92 (s, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.75 (dd, 1H); 6.93 (d, 1H); 6.94 (d, 2H); 7.56 (d, 2H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat	Analytik
32		<i>N</i> -(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-[[[(3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzamid	Intermediat 24 Amin Nr. 8	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.41 (q, 2H); 1.70 (d, 1H); 1.76-1.96 (m, 3H); 2.05 (d, 1H); 2.12 (s, 3H); 2.18 (d, 1H); 2.78 (t, 1H); 3.23 (t, 1H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.63 (m, 3H); 3.84 (d, 1H); 4.05 (t, 2H); 4.15 (q, 1H); 4.17-4.29 (m, 1H); 4.62 (d, 1H); 5.88 (d, 1H); 5.90 (s, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.74 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.67 (d, 2H).
33		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6-[[4-[[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl]amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	Intermediat 24 Amin Nr. 7	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.06 (d, 6H); 1.13 (d, 3H); 1.70 (d, 1H); 1.76-1.96 (m, 3H); 2.45-2.63 (m, 4H); 2.73 (sept, 1H); 3.37 (s, 3H); 3.39-3.81 (m, 7H); 4.05 (t, 2H); 4.14 (q, 1H); 5.79 (s, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.73 (dd, 1H); 6.90 (d, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.35 (d, 2H).
34		4-[[[(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]- <i>N</i> -(1-methylazetidin-3-yl)benzamid	Intermediat 24 Amin Nr. 9	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.65-1.97 (m, 6H); 2.38 (s, 3H); 3.12 (t, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.62 (m, 3H); 3.68 (t, 2H); 4.06 (t, 2H); 4.15 (q, 1H); 4.64-4.78 (m, 1H); 5.90 (s, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.74 (dd, 1H); 6.93 (d, 1H); 6.96 (d, 2H); 7.70 (d, 2H).
35		<i>N</i> -Cyclopropyl-4-[[[(3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzamid	Intermediat 24 Amin Nr. 10	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.56-0.66 (m, 2H); 0.87 (q, 2H); 1.13 (d, 3H); 1.70 (d, 1H); 1.76-1.97 (m, 3H); 2.84-2.95 (m, 1H); 3.38 (s, 3H); 3.39-3.63 (m, 3H); 4.05 (t, 2H); 4.14 (q, 1H); 5.89 (s, 1H); 6.13 (s, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.73 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.95 (d, 2H); 7.65 (d, 2H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat	Analytik
36		4-[[[(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-3-methoxy- <i>N</i> -(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid	Intermediat 26 Amin Nr. 2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.98 (d, 3H); 1.51-1.83 (m, 7H); 1.83-1.93 (m, 1H); 2.03 (t, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.77-2.89 (m, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.07 (q, 1H); 6.75 (dd, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.98 (d, 1H).
37		<i>N</i> -{4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-[[[(3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-3-methoxybenzamid	Intermediat 26 Amin Nr. 11	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.01-0.09 (m, 2H); 0.39-0.49 (m, 2H); 0.72-0.87 (m, 1H); 0.98 (d, 3H); 1.22-1.44 (m, 4H); 1.60 (bd, 1H); 1.64-1.95 (m, 8H); 2.14 (d, 2H); 2.15-2.29 (m, 1H); 2.43 (bs, 4H); 3.25 (s, 3H); 3.85-3.99 (m+s, 5H); 4.06 (q, 1H); 6.75 (dd, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.90 (d, 1H).
38		(3 <i>R</i>)-6-({2-Methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on	Intermediat 26 Amin Nr. 12	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.98 (d, 3H); 1.59 (bd, 1H); 1.64-1.83 (m, 2H); 1.88 (bd, 1H); 2.20 (s, 3H); 2.26-2.37 (m, 4H); 3.24 (s, 3H); 3.33-3.46 (m, 2H); 3.46-3.66 (m, 5H); 3.83-3.99 (m+s, 5H); 4.06 (q, 1H); 6.73 (dd, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.88 (dd, 1H); 6.96 (d, 1H); 6.98 (s, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.43 (s, 1H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat	Analytik
39		4-[[4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl]amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid	Intermediat 32 Amin Nr. 2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.03 (d, 3H); 1.47-1.63 (m, 2H); 1.72 (d, 2H); 1.85-1.97 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.77 (s, 1H); 2.73 (s, 1H); 3.22 (s, 3H); 3.61-3.76 (m, 1H); 3.82 (q, 1H); 4.25 (d, 1H); 4.57 (d, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.73 (d, 1H); 6.88-7.02 (m, 3H); 7.08-7.20 (m, 2H); 7.39-7.52 (m, 1H); 7.70 (d, 2H); 7.89 (d, 1H); 8.38 (s, 1H).
40		N-{4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-[[4-(2,6-difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl]amino}benzamid	Intermediat 32 Amin Nr. 11	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.03 (q, 2H); 0.38-0.47 (m, 2H); 0.73-0.86 (m, 1H); 1.03 (d, 3H); 1.19-1.42 (m, 5H); 1.75-1.91 (m, 4H); 2.12 (d, 2H); 2.40 (bs, 3H); 3.31 (s, 8H); 3.69 (bs, 1H); 3.81 (q, 1H); 4.25 (d, 1H); 4.56 (d, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.73 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 6.92 (d, 2H); 7.08-7.19 (m, 2H); 7.39-7.52 (m, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.86 (d, 1H); 8.38 (s, 1H).

Tabellen 2a und 2b

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 wurden die in Tabelle 2b gezeigten Beispiele aus ihren dort jeweils genannten Intermediaten sowie aus den in Tabelle 2a gezeigten Sulfonamiden hergestellt:

5

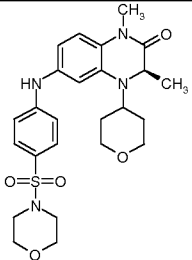
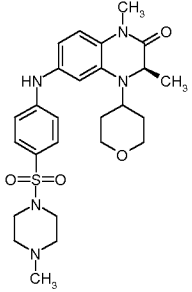
Tabelle 2a:

Sulfonamid-Nr.	Struktur	CAS-Nummer
1		1709-59-7
2		21626-70-0
3		21623-68-7
4		524719-43-5

Tabelle 2b:

Bsp	Struktur	Name	Intermediat	Analytik
41		4-{[(3 <i>R</i>)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl]amino}- <i>N,N</i> -dimethylbenzolsulfonamid	Intermediat 14, Sulfonamid Nr. 1	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.04 (d, 3H); 2.54 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.04 (q, 1H); 4.26 (d, 1H); 4.40 (d, 1H); 6.43 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.71 (d, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.32 (d, 2H); 8.66 (s, 1H).
42		(3 <i>R</i>)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	Intermediat 14, Sulfonamid Nr. 2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.04 (d, 3H); 2.74-2.83 (m, 4H); 3.30 (s, 3H); 3.59-3.68 (m, 4H); 3.76 (s, 3H); 4.05 (q, 1H); 4.26 (d, 1H); 4.40 (d, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.72 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.31 (d, 2H); 8.71 (s, 1H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat	Analytik
43		(3 <i>R</i>)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-((4-((4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl)phenyl)amino)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1 <i>H</i>)-on	Intermediat 14, Sulfonamid Nr. 3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.04 (d, 3H); 2.15 (s, 3H); 2.32-2.39 (m, 4H); 2.76-2.87 (m, 4H); 3.30 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 4.04 (q, 1H); 4.26 (d, 1H); 4.40 (d, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.73 (d, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.31 (d, 2H); 8.66 (s, 1H).
44		(3 <i>R</i>)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-((4-((4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl)phenyl)amino)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1 <i>H</i>)-on	Intermediat 14, Sulfonamid Nr. 4	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.02 (d, 6H); 1.17 (d, 3H); 2.55-2.74 (m, 5H); 2.93-3.11 (m, 4H); 3.42 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 4.06 (q, 1H); 4.13 (d, 1H); 4.42 (d, 1H); 5.96 (s, 1H); 6.48 (d, 1H); 6.60 (dd, 1H); 6.70 (d, 2H); 6.88 (d, 2H); 6.91 (d, 1H); 7.24 (d, 2H); 7.44 (d, 2H).
45		4-((3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl)amino}- <i>N,N</i> -dimethylbenzolsulfonamid	Intermediat 18 Sulfonamid Nr. 1	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H); 1.35-1.90 (m, 11H); 1.98-2.10 (m, 1H); 2.69 (s, 6H); 3.38 (s, 3H); 3.47 (tt, 1H); 4.22 (q, 1H); 6.05 (s, 1H); 6.59 (d, 1H); 6.69 (dd, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.01 (d, 2H); 7.62 (d, 2H).
46		4-((3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl)amino}- <i>N,N</i> -dimethylbenzolsulfonamid	Intermediat 22, Sulfonamid Nr. 1	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.14 (d, 3H); 1.71 (d, 1H); 1.77-1.98 (m, 3H); 2.70 (s, 6H); 3.39 (s, 3H); 3.41-3.64 (m, 3H); 4.06 (t, 2H); 4.16 (q, 1H); 6.02 (s, 1H); 6.69 (s, 1H); 6.79 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.98 (d, 2H); 7.62 (d, 2H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat	Analytik
47		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6- {[4-(morpholin-4- ylsulfonyl)phenyl]amin o}-4-(tetrahydro-2H- pyran-4-yl)-3,4- dihydrochinoxalin- 2(1H)-on	Intermediat 22, Sulfonamid Nr. 2	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.14 (d, 3H); 1.71 (d, 1H); 1.77-1.99 (m, 3H); 2.94-3.08 (m, 4H); 3.39 (s, 3H); 3.42- 3.65 (m, 3H); 3.70-3.83 (m, 4H); 4.07 (t, 2H); 4.17 (q, 1H); 6.03 (s, 1H); 6.69 (s, 1H); 6.80 (d, 1H); 6.91-7.04 (m, 3H); 7.59 (d, 2H).
48		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6- ({4-[(4-methylpiperazin -1-yl)sulfonyl]phenyl} amino)-4-(tetrahydro- 2H-pyran-4-yl)-3,4- dihydrochinoxalin- 2(1H)-on	Intermediat 22, Sulfonamid Nr. 3	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.14 (d, 3H); 1.71 (d, 1H); 1.77-1.99 (m, 3H); 2.30 (s, 3H); 2.42-2.61 (m, 4H); 2.94- 3.15 (m, 4H); 3.39 (s, 3H); 3.42-3.66 (m, 3H); 4.06 (t, 2H); 4.16 (q, 1H); 5.98 (s, 1H); 6.66 (s, 1H); 6.76 (d, 1H); 6.90-6.99 (m, 3H); 7.58 (d, 2H).

Biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen**5 Protein-Protein Wechselwirkungsassay: Bindungsassay BRD4 / acetyliertes Peptid H4****1. Assay-Beschreibung BRD4-Bromodomäne 1 [BRD4(1)]**

10 Zur Beurteilung der BRD4(1)-Bindungsstärke der in dieser Anmeldung beschriebenen Substanzen wurde deren Fähigkeit quantifiziert, die Wechselwirkung zwischen BRD4(1) und acetyliertem Histon H4 dosisabhängig zu hemmen.

15 Zu diesem Zweck wurde ein zeitaufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (TR-FRET) Assay verwendet, der die Bindung zwischen N-terminal His6-getagtem BRD4(1) (Aminosäuren 67-152) und einem synthetischen acetylierten Histon H4 (Ac-H4) Peptid mit Sequenz GRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK-Biotin misst. Das nach Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231, im Haus produzierte rekombinante BRD4(1) Protein wurde in E. coli exprimiert und mittels (Ni-NTA) Affinitäts- und (Sephadex G-75) Größenausschluss-

20 chromatografie 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, 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

25 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. Der Test wurde gestartet durch die Zufuhr von 2 µl einer 2,5-fach konzentrierten BRD4(1)-Lösung (üblicherweise 10 nM Endkonzentration in den 5 µl des Reaktionsvolums) in wässrigem

30 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(1) 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

35 [16,7 nM Anti-6His-XL665 und 3,34 nM Streptavidin-Kryptat (beide von Cisbio Bioassays, Codolet, France), sowie 668 mM Kaliumfluorid (KF)] zugegeben.

Die Mischung wurde dann im Dunkeln für eine Stunde bei 22°C und anschließend für mindestens 3 Stunden und maximal über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Bildung von BRD4(1) /Ac-H4 Komplexen wurde bestimmt durch die Messung des Resonanzenergietransfers von dem Streptavidin-Eu-Kryptat zum anti-6His-XL665 Antikörper der sich in der Reaktion befindet. Dafür wurden die

5 Fluoreszenzemission bei 620 nm und 665 nm nach Anregung bei 330-350 nm in einem TR-FRET Messgerät, z.B. ein Rubystar oder Pherastar (beide von BMG Lab Technologies, Offenburg, Germany) oder ein Viewlux (Perkin-Elmer), gemessen. Das Verhältnis der Emission bei 665 nm und bei 622 nm (Ratio) wurde als Indikator für die Menge der gebildeten BRD4(1)/Ac-H4 Komplexe genommen.

10

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

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

20 2. Assay-Beschreibung BRD4-Bromodomäne 2 [BRD4(2)]

Zur Beurteilung der BRD4(2)-Bindungsstärke der in dieser Anmeldung beschriebenen Substanzen wurde deren Fähigkeit quantifiziert, die Wechselwirkung zwischen BRD4(2) und acetyliertem Histon H4 dosisabhängig zu hemmen.

25

Zu diesem Zweck wurde ein zeitaufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (TR-FRET) Assay verwendet, der die Bindung zwischen N-terminal His6-getaggttem BRD4(2) (Aminosäuren 357-445) und einem synthetischen acetylierten Histon H4 (Ac-H4) Peptid mit Sequenz SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKVLRDNGSGSK-Biotin misst. Das nach

30 Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231, im Haus produzierte rekombinante BRD4(2) 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.

35 Im Assay wurden typischerweise 11 verschiedene Konzentrationen von jeder Substanz (0,1 nM, 0,33 nM, 1,1 nM, 3,8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 µM, 0,51 µM, 1,7 µM, 5,9 µM und 20 µM) als Duplikate auf derselben Mikrotiter-Platte gemessen. Dafür wurden 100-fach konzentrierte

Lösungen in DMSO vorbereitet durch serielle Verdünnungen (1:3,4) einer 2 mM Stammlösung in eine klare, 384-Well Mikrotiter-Platte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Daraus wurden 50 nl in eine schwarze Testplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) überführt. Der Test wurde gestartet durch die Zufuhr von 2 µl einer 2,5-fach konzentrierten BRD4(2)-Lösung
5 (üblicherweise 100 nM Endkonzentration in den 5 µl des Reaktionsvolums) in wässrigem Assaypuffer [50 mM HEPES pH 7.5, 50 mM Natriumchlorid (NaCl); 50 mM Kaliumfluorid (KF); 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 Voräquilibrierung von putativen
10 Komplexen zwischen BRD4(2) 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 [83,5 nM Anti-6His-XL665 (Cisbio Bioassays, Codolet, France) und 12, 52 nM Streptavidin-Eu), (Perkin Elmer, # W1024)] im Assaypuffer zugegeben.

Die Mischung wurde dann im Dunkeln für eine Stunde bei 22°C und anschließend für mindestens 3
15 Stunden und maximal über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Bildung von BRD4(2)/Ac-H4 Komplexe wurde bestimmt durch die Messung des Resonanzenergietransfers von dem Streptavidin-Eu-Chelat 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,
20 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(2)/Ac-H4 Komplexe genommen.

Die erhaltenen Daten (Ratio) wurden normalisiert, wobei 0% Inhibition dem Mittelwert aus den
25 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(2) enthalten waren. Die Bestimmung des IC₅₀ Wertes erfolgte durch Regressionsanalyse auf Basis einer 4-
30 Parameter Gleichung (Minimum, Maximum, IC₅₀, Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$)).

3. Zell-Assay

Zellproliferationsassay

5 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.

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

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

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

Nach einer Übernachtinkubation bei 37°C wurden die Fluoreszenzwerte bestimmt (CI Werte). Dann wurden die Platten mit verschiedenen Substanzverdünnungen behandelt (1E-5 M, 3E-6 M, 1E-6M, 3E-7 M, 1E-7 M, 3E-8 M, 1E-8 M) und während 96 (MOLM-13-, B16F10-Zellen) oder 120 (MOLP-8-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 50%ige Hemmung der Zellproliferation notwendig ist) wurden daraus berechnet.

25

4. Ergebnisse:

4.1 Bindungsassay

30

Die Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse aus dem BRD4(1) Bindungsassay.

Tabelle 3:

35

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
1	173
2	144
3	63
4	50
5	399

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
27	230
28	366
29	185
30	384
31	192

- 111 -

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
6	74
7	167
8	98
9	249
10	308
11	239
12	156
13	168
14	283
15	128
16	257
17	114
18	190
19	148
20	105
21	108
22	175
23	176
24	143
25	454
26	374

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
32	371
33	310
34	511
35	365
36	482
37	422
38	272
39	1040
40	1280
41	183
42	120
43	103
44	55
45	264
46	145
47	95
48	237

Die Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse aus dem BRD4(2) Bindungsassay.

Tabelle 4:

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
1	326
2	222
3	85
5	487
6	80
7	159
8	171
9	62
10	64
11	107
12	47
13	51
14	78
15	51
16	97
17	83
18	111
19	110
20	43
21	54
22	86
23	152
24	102
25	357
26	391

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
27	419
28	513
29	158
30	351
31	126
32	482
33	383
34	238
35	217
36	441
37	410
38	382
39	262
40	386
41	48
42	68
43	54
44	73
45	83
46	148
47	134
48	112

4.2 Zell-Proliferationsassay

Die untersuchten Zelllinien stehen für folgende Indikationen:

- 5 MOLM-13 humane AML (Akute myeloische Leukämie) -Zelllinie
 B16F10 Maus-Melanom Zelllinie
 MOLP-8 humane Multiples Myelom Zelllinie

Die Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse aus dem MOLM-13 Zellproliferationsassays.

10

Tabelle 5:

Es wurde die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, die Proliferation der MOLM-13 Zelllinie zu hemmen bestimmt.

Beispiel	IC ₅₀ [MOLM-13] (nmol/l)
1	1160
2	811
3	289
4	356
5	2740
6	698
7	1440
8	627
9	366
10	527
11	364
12	300
13	223
14	233
15	90
16	374
17	315
18	257
19	335
20	351
21	275
22	261
23	1260
24	967
25	1360
26	1580

Beispiel	IC ₅₀ [MOLM-13] (nmol/l)
27	1950
28	2760
29	2270
30	1700
31	1790
32	3450
33	1050
34	2100
35	2480
36	1080
37	1080
38	1790
39	2850
40	>10000
41	145
42	149
43	145
44	340
45	1340
46	719
47	407
48	1250

Die Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse aus dem B16F10 Zellproliferationsassays.

5 Tabelle 6

Es wurde die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen die Proliferation der B16F10 Zelllinie zu hemmen bestimmt.

10

Beispiel	IC ₅₀ [B16F10] (nmol/l)
1	1500
2	1690
3	327
4	643
6	371
7	1020
8	584
9	365
11	768
12	179
13	136
14	178
15	224
16	251
17	378
18	287
19	248
20	256
21	403
22	522
23	1960
24	732
26	4010
27	2490

Beispiel	IC ₅₀ [B16F10] (nmol/l)
28	2830
29	2710
30	2680
31	3240
32	6420
33	1750
34	3570
35	2400
36	2090
37	1510
38	1780
39	3280
40	4980
41	175
42	79
43	212
44	460
45	1570
46	600
47	423
48	1450

Die Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse aus dem MOLP-8 Zellproliferationsassays.

Tabelle 7:

- 5 Es wurde die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen die Proliferation der MOLP-8 Zelllinie zu hemmen bestimmt.

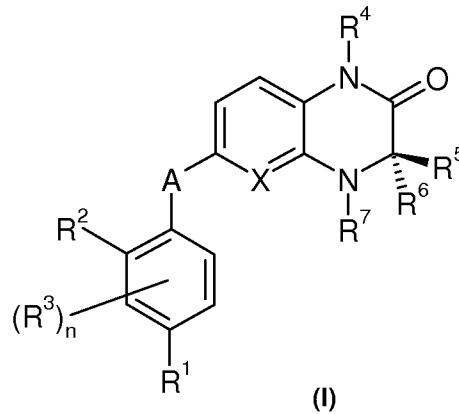
Beispiel	IC ₅₀ [MOLP-8] (nmol/l)
1	1470
2	727
3	301
4	468
6	271
7	637
8	521
9	139
10	260
11	102
12	98
13	98
14	115
15	109
16	96
17	69
18	148
19	124
20	120
21	69
22	93
23	1020
24	662
25	1360
26	1030

Beispiel	IC ₅₀ [MOLP-8] (nmol/l)
27	1130
28	1800
29	1120
30	869
31	1250
32	2580
33	509
34	1540
35	1390
36	675
37	479
38	758
39	1740
40	6620
41	77
42	61
43	35
44	101
45	1100
46	365
47	496
48	803

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5



in der

- A für -NH- oder -O- steht,
- 10 X für -CH- steht,
- n für 0 oder 1 steht,
- R¹ für eine Gruppe -C(=O)NR⁸R⁹ oder -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
- R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Halogen-C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Halogen-C₁-C₄-Alkylthio, oder -NR¹⁰R¹¹ steht,
- 15 R³ für Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Trifluoromethyl oder Cyano steht und mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten verknüpft sein kann,
- R⁴ für Methyl oder Ethyl steht,
- 20 R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
- R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
- oder
- R⁵ und R⁶ gemeinsam für C₂-C₅-Alkylen stehen,
- R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht, worin der Phenylrest jeweils
- 25 gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen-C₁-C₄-Alkyl oder Halogen-C₁-C₄-Alkoxy,

	R ⁸	für C ₁ -C ₆ -Alkyl steht, das gegebenenfalls ein-, zwei-, oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, C ₁ -C ₄ -Alkoxy, Halogen-C ₁ -C ₄ -Alkoxy, -NR ¹⁰ R ¹¹ , 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkenyl, C ₅ -C ₁₁ -Heterospirocycloalkyl, verbrücktem C ₆ -C ₁₂ -Heterocycloalkyl, C ₆ -C ₁₂ -Heterobicycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl, worin 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C ₅ -C ₁₁ -Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C ₆ -C ₁₂ -Heterocycloalkyl, C ₆ -C ₁₂ -Heterobicycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Oxo oder C ₁ -C ₃ -Alkyl, und worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyano, Trifluormethyl, C ₁ -C ₃ -Alkyl oder C ₁ -C ₃ -Alkoxy,
5		oder
10		für C ₃ -C ₆ -Alkenyl oder C ₃ -C ₆ -Alkinyl steht,
15		oder
20		für C ₃ -C ₈ -Cycloalkyl oder C ₄ -C ₈ -Cycloalkenyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C ₁ -C ₃ -Alkyl, C ₁ -C ₃ -Alkoxy, Trifluormethyl oder -NR ¹⁰ R ¹¹ ,
25		oder
		für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C ₅ -C ₁₁ -Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C ₆ -C ₁₂ -Heterocycloalkyl, oder C ₆ -C ₁₂ -Heterobicycloalkyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C ₁ -C ₃ -Alkyl, C ₁ -C ₃ -Alkoxy, Trifluormethyl, C ₁ -C ₃ -Alkylcarbonyl- oder -NR ¹⁰ R ¹¹ ,
30	R ⁹	für Wasserstoff oder C ₁ -C ₃ -Alkyl steht,
		oder
35	R ⁸ und R ⁹	gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4-bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C ₅ -C ₁₁ -Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C ₆ -C ₁₂ -Heterocycloalkyl oder C ₆ -C ₁₂ -Heterobicycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C ₁ -C ₃ -Alkyl, C ₁ -C ₃ -Alkoxy, Trifluormethyl oder -NR ¹⁰ R ¹¹ ,
	R ¹⁰ und R ¹¹	unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder

- zweifach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C₁-C₃-Alkyl stehen,
oder
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkyl,
R¹² für C₁-C₆-Alkyl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze,
mit Ausnahme der Verbindungen
4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-3-ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]benzamid und
4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-*N*-[1-(dimethylamino)-2-methylpropan-2-yl]-3-methoxybenzamid.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in der
A für -NH- oder -O- steht,
X für -CH- steht,
n für 0 oder 1 steht,
R¹ für eine Gruppe -C(=O)NR⁸R⁹ oder -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio oder Fluor-C₁-C₃-Alkylthio steht,
R³ für Fluor, Chlor oder Cyano steht und mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten verknüpft sein kann,
R⁴ für Methyl oder Ethyl steht,
R⁵ für C₁-C₃-Alkyl steht,
R⁶ für Wasserstoff steht,
R⁷ für C₂-C₅-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
worin der Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, oder Trifluoromethyl,
R⁸ für C₁-C₆-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein-, zwei-, oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, -NR¹⁰R¹¹, 4- bis 8-gliedrigem

- Heterocycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,
 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach
 substituiert sein kann mit Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
 oder
 5 für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich
 oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor
 oder -NR¹⁰R¹¹,
 oder
 10 für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl,
 verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl steht,
 die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
 sein können mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-
 Alkylcarbonyl- oder -NR¹⁰R¹¹,
 R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
 15 oder
 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 4-
 bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl,
 verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl
 stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
 20 substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls einfach
 mit Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C₁-C₃-Alkyl stehen,
 oder
 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-
 25 gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach,
 gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Cyano, Fluor,
 Cyclopropylmethyl- oder C₁-C₃-Alkyl,
 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze,
 mit Ausnahme der Verbindungen
 30 4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-3-ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-
 3-methoxy-*N*-[2-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]benzamid und
 4-[[*(3R)*-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-
 [1-(dimethylamino)-2-methylpropan-2-yl]-3-methoxybenzamid.
 35
 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
 A für -NH- oder -O- steht,

	X	für -CH- steht,
	n	für 0 steht,
	R ¹	für eine Gruppe -C(=O)NR ⁸ R ⁹ oder -S(=O) ₂ NR ⁸ R ⁹ steht,
5	R ²	für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, C ₁ -C ₃ -Alkyl, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkyl, C ₁ -C ₃ -Alkoxy, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy, C ₁ -C ₃ -Alkylthio oder Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkylthio steht,
	R ⁴	für Methyl steht,
	R ⁵	für Methyl oder Ethyl steht,
	R ⁶	für Wasserstoff steht,
10	R ⁷	für C ₃ -C ₅ -Alkyl, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl oder Phenyl-C ₁ -C ₃ -Alkyl- steht, worin der Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, C ₁ -C ₃ -Alkyl oder C ₁ -C ₃ -Alkoxy,
15	R ⁸	für C ₁ -C ₄ -Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit -NR ¹⁰ R ¹¹ oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder C ₁ -C ₃ -Alkyl, oder
20		für C ₃ -C ₈ -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder -NR ¹⁰ R ¹¹ , oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C ₁ -C ₃ -Alkyl oder C ₁ -C ₃ -Alkylcarbonyl-,
25	R ⁹	für Wasserstoff oder Methyl steht, oder
	R ⁸ und R ⁹	gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl oder C ₆ -C ₈ -Heterospirocycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo oder C ₁ -C ₃ -Alkyl,
30	R ¹⁰ und R ¹¹	unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen, oder
	R ¹⁰ und R ¹¹	gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor,
35		Cyclopropylmethyl- oder C ₁ -C ₃ -Alkyl, sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze,

mit Ausnahme der Verbindungen

4-[[[(3*R*)-4-Cyclopentyl-3-ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-3-methoxy-*N*-[2-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]benzamid und

5 4-[[[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-[1-(dimethylamino)-2-methylpropan-2-yl]-3-methoxybenzamid.

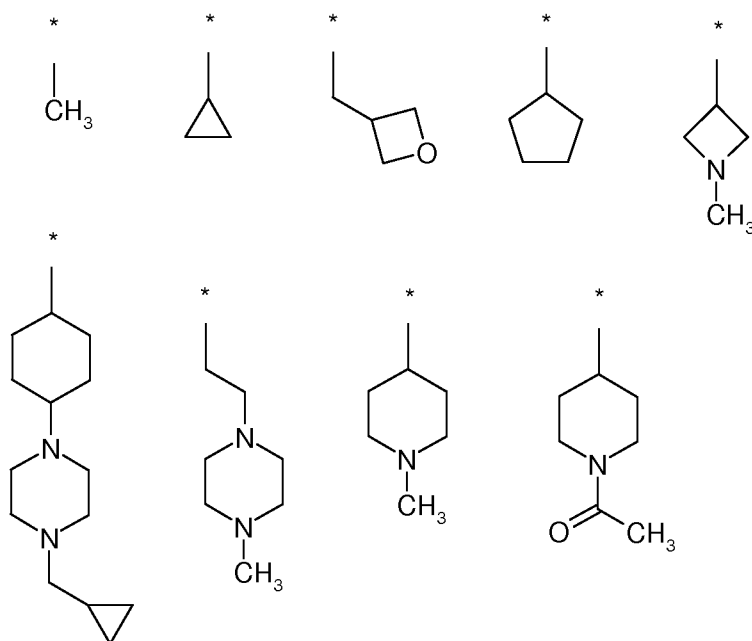
4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- | | | |
|----|-----------------------------------|--|
| | A | für -NH- oder -O- steht, |
| 10 | X | für -CH- steht, |
| | n | für 0 steht, |
| | R ¹ | für eine Gruppe -C(=O)NR ⁸ R ⁹ oder -S(=O) ₂ NR ⁸ R ⁹ steht, |
| | R ² | für Wasserstoff oder Methoxy steht, |
| | R ⁴ | für Methyl steht, |
| 15 | R ⁵ | für Methyl steht, |
| | R ⁶ | für Wasserstoff steht, |
| | R ⁷ | für <i>iso</i> -Propyl, C ₅ -C ₇ -Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl oder für Benzyl steht, |
| 20 | | worin der in Benzyl enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor oder Methoxy, |
| | R ⁸ | für C ₁ -C ₂ -Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl, worin Piperazinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C ₁ -C ₃ - |
| 25 | | Alkyl, |
| | | oder |
| | | für C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo oder -NR ¹⁰ R ¹¹ , |
| | | oder |
| 30 | | für 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, Methyl oder Acetyl, |
| | R ⁹ | für Wasserstoff oder Methyl steht, |
| | | oder |
| 35 | R ⁸ und R ⁹ | gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 5- oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl oder C ₆ -C ₈ -Heterospirocycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden |

- substituiert sein können mit Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,
 oder
 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für über den
 5 gemeinsamen Stickstoff gebundenes Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl
 oder Piperazinyl stehen, wobei das Piperazinyl gegebenenfalls einfach
 substituiert sein kann mit Cyclopropylmethyl- oder C₁-C₃-Alkyl,
 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

10

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der

- A für -NH- oder -O- steht,
 X für -CH- steht,
 n für 0 steht,
 15 R¹ für eine Gruppe -C(=O)NR⁸R⁹ oder -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
 R² für Wasserstoff oder Methoxy steht,
 R⁴ für Methyl steht,
 R⁵ für Methyl steht,
 R⁶ für Wasserstoff steht,
 20 R⁷ für Cyclopentyl, Cycloheptyl, Tetrahydropyran-4-yl, Benzyl, 4-
 Methoxybenzyl oder 2,6-Difluorobenzyl steht,
 R⁸ für eine der folgenden Gruppen



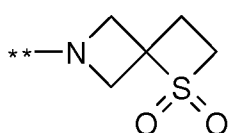
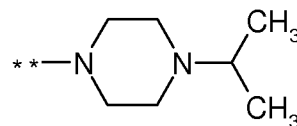
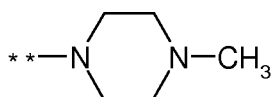
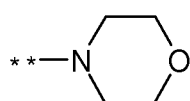
steht,

- 123 -

und worin "*" den Verknüpfungspunkt mit dem Stickstoffatom in -
 $C(=O)NR^8R^9$ beziehungsweise $-S(=O)_2NR^8R^9$ kennzeichnet,

5 R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht,
 oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für eine
 der folgenden Gruppen



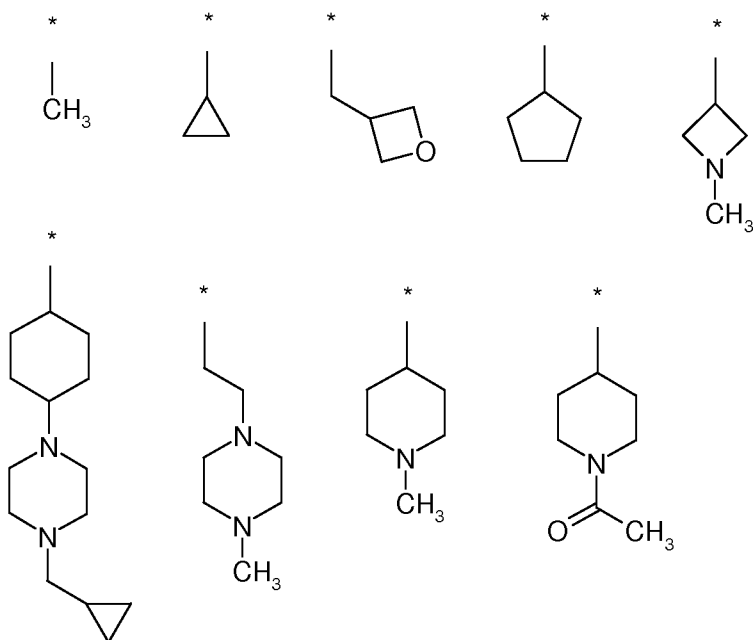
10 stehen,

und worin "***" den Verknüpfungspunkt mit der in R^1 vorhandenen
 Carbonyl- beziehungsweise Sulfonylgruppe kennzeichnet,

15 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in der
- | | | |
|----|-------|--|
| 20 | A | für -NH- steht, |
| | X | für -CH- steht, |
| | n | für 0 steht, |
| | R^1 | für eine Gruppe $-C(=O)NR^8R^9$ oder $-S(=O)_2NR^8R^9$ steht, |
| | R^2 | für Wasserstoff oder Methoxy steht, |
| | R^4 | für Methyl steht, |
| 25 | R^5 | für Methyl steht, |
| | R^6 | für Wasserstoff steht, |
| | R^7 | für Cyclopentyl, Cycloheptyl, Tetrahydropyran-4-yl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 2,6-Difluorobenzyl steht, |
| | R^8 | für eine der folgenden Gruppen |

- 124 -



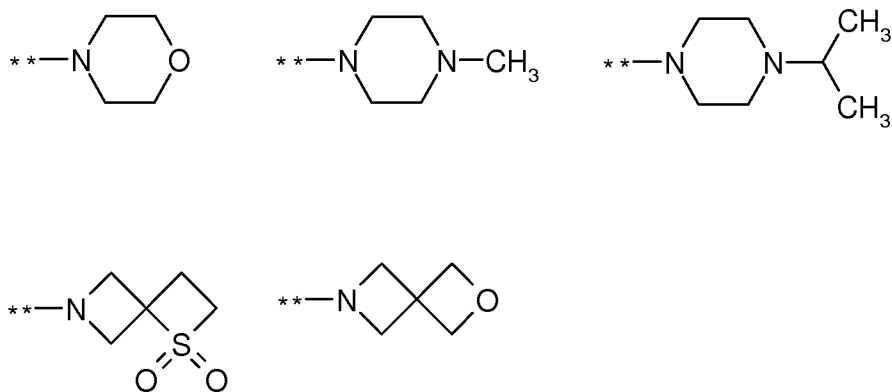
steht,

und worin "*" den Verknüpfungspunkt mit dem Stickstoffatom in -
 $C(=O)NR^8R^9$ beziehungsweise $-S(=O)_2NR^8R^9$ kennzeichnet,

5

R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht,
 oder

10 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für eine
 der folgenden Gruppen



stehen,

und worin "***" den Verknüpfungspunkt mit der in R^1 vorhandenen
 Carbonyl- beziehungsweise Sulfonylgruppe kennzeichnet,

15

sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

5 7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in der

A für -O- steht,

X für -CH- steht,

n für 0 steht,

R¹ für eine Gruppe -C(=O)NR⁸R⁹ oder -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,

10 R² für Wasserstoff oder Methoxy steht,

R⁴ für Methyl steht,

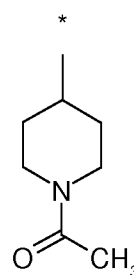
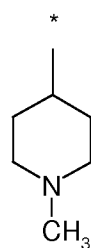
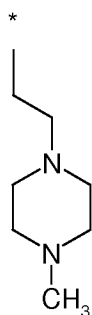
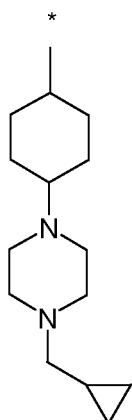
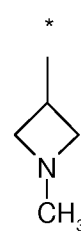
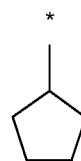
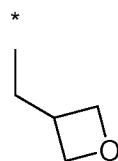
R⁵ für Methyl steht,

R⁶ für Wasserstoff steht,

R⁷ für Cyclopentyl, Cycloheptyl, Tetrahydropyran-4-yl, Benzyl, 4-

15 Methoxybenzyl oder 2,6-Difluorobenzyl steht,

R⁸ für eine der folgenden Gruppen



steht,

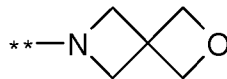
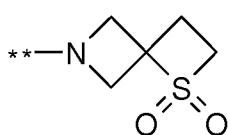
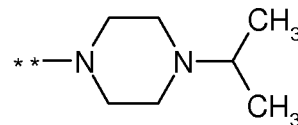
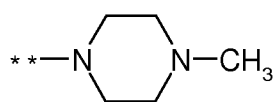
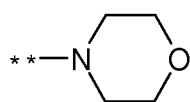
und worin "*" den Verknüpfungspunkt mit dem Stickstoffatom in -
20 C(=O)NR⁸R⁹ beziehungsweise -S(=O)₂NR⁸R⁹ kennzeichnet,

R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht,

oder

- 126 -

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für eine der folgenden Gruppen



stehen,

5

und worin "***" den Verknüpfungspunkt mit der in R¹ vorhandenen Carbonyl- beziehungsweise Sulfonylgruppe kennzeichnet,

sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

10

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, und 6 oder 7:

15

N-Cyclopentyl-4-[[*(3R)*-4-cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzamid;

4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-cyclopropylbenzamid;

20

4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;

4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

25

4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy]-*N*-cyclopropylbenzamid;

(*3R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino]-3,4-

dihydrochinoxalin-2(1H)-on;

4-[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-isopropylbenzamid;

5

4-[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N,N*-dimethylbenzamid;

4-[[(3R)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid;

10

4-[[(3R)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-cyclopropylbenzamid;

4-[[(3R)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

15

(3R)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;

20

(3R)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;

4-[[(3R)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;

25

(3R)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;

(3R)-4-Benzyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;

30

4-[[(3R)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

35

(3R)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydro chinoxalin-2(1H)-on;

- 4-[[*(3R)*-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid;
- 5 *(3R)*-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-{[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydro chinoxalin-2(1H)-on;
- 4-[[*(3R)*-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 10 *(3R)*-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-{[4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}phenyl]amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;
- 4-[[*(3R)*-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-
- 15 (1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- (3R)*-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydro chinoxalin-2(1H)-on;
- 20 4-[[*(3R)*-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid;
- 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- 25 *(3R)*-1,3-Dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;
- 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-(oxetan-3-ylmethyl)benzamid;
- 30 *(3R)*-1,3-Dimethyl-6-{[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;
- 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 35 4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;

- (3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydro chinoxalin-2(1H)-on;
- 5 *N*-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro chinoxalin-6-yl}amino}benzamid;
- (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}phenyl)amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;
- 10 4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;
- N*-Cyclopropyl-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}benzamid;
- 15 4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- N*-{4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl] cyclohexyl}-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}-3-methoxybenzamid;
- 20 (3*R*)-6-({2-Methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;
- 25 4-{{4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- N*-{4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{4-(2,6-difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}benzamid;
- 30 4-{{(3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl}amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;
- (3*R*)-4-(4-Methoxy benzyl)-1,3-dimethyl-6-{{4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl}amino}-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;
- 35 (3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-

- 130 -

yl)sulfonyl]phenyl}amino)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;

(3*R*)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-6-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;

5

4-[[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;

10

4-[[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;

(3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on;

15

(3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl} amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydrochinoxalin-2(1H)-on,

sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

20

9. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 als Arzneimittel.

10. Verwendung gemäß Anspruch 9, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

25

11. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, zur Herstellung eines Arzneimittels.

30

12. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

35

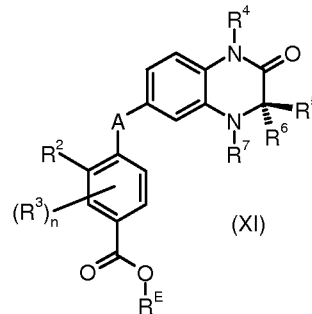
- 131 -

13. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Melanomen, multiplen Myelomen und akut myeloischen Leukämien.
- 5
14. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, zur Prophylaxe und/oder Therapie von hyperproliferativen Erkrankungen.
- 10
15. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Prophylaxe und/ oder Therapie von viralen Infektionen, neurodegenerativen Erkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.
- 15
16. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/ oder Therapie von viralen Infektionen, neurodegenerativen Erkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.
- 20
17. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 in Kombination mit ein oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen.
- 25
18. Verbindungen gemäß Anspruch 17, zur Prophylaxe und/oder Therapie von hyperproliferativen Erkrankungen.
- 30
19. Verbindungen gemäß Anspruch 17, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.
- 35
20. Verbindungen gemäß Anspruch 17, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Melanomen, multiplen Myelomen und akut myeloischen Leukämien.

21. Verbindungen gemäß Anspruch 17 zur Prophylaxe und/ oder Therapie von viralen Infektionen, neurodegenerativen Erkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.

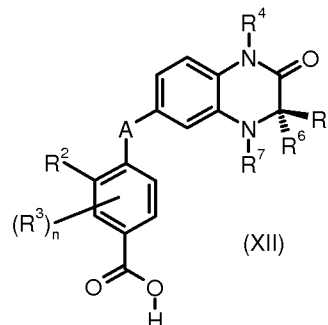
5

22. Verbindungen der allgemeinen Formel (XI),



- 10 in denen A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und R^E für C₁-C₆-Alkyl steht, zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

- 15 23. Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



- 20 in denen A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

24. Verbindungen der allgemeinen Formel (XI), gemäß Anspruch 22:

- 4-[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäuremethylester;
- 5 4-[[(3R)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäuremethylester;
- 4-[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy]benzoesäureethylester;
- 10 4-[[(3R)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäuremethylester;
- 4-[[(3R)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäuremethylester;
- 15 4-[[(3R)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäuremethylester;
- 20 4-[[(3R)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]-3-methoxybenzoesäuremethylester;
- 4-[[4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäureethylester.
- 25
25. Verbindungen der allgemeinen Formel (XII), gemäß Anspruch 23:
- 4-[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäure;
- 30 4-[[(3R)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino]benzoesäure;
- 4-[[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]oxy]benzoesäure;
- 35 4-[[(3R)-4-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-

yl]amino }benzoesäure;

4- {[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino }benzoesäure;

5

4- {[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino }benzoesäure;

10

4- {[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino }-3-methoxybenzoesäure;

4- {[4-(2,6-Difluorbenzyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino }benzoesäure.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/076785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61P25/00 A61K31/4985
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/143651 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; BROWN JO) 17 November 2011 (2011-11-17) the whole document	1-22
A	WU SHWU-YUAN, CHIANG CHENG-MING: "The double bromodomain-containing chromatin adaptor and transcriptional regulation", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 282, no. 18, 4 May 2007 (2007-05-04), pages 13141-13145, XP002693684, the whole document	1-22



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2014

Date of mailing of the international search report

30/01/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/076785

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 June 2008 (2008-06-05), XP002693681, retrieved from STN Database accession no. 1025882-57-8 examples 1025882-57-8 -----	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 8 June 2008 (2008-06-08), XP002693682, retrieved from STN Database accession no. 1026451-60-4 examples 1026451-60-4 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/076785

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011143651 A1	17-11-2011	CA 2799373 A1	17-11-2011
		CN 103119160 A	22-05-2013
		EP 2569429 A1	20-03-2013
		JP 2013527177 A	27-06-2013
		US 2013252331 A1	26-09-2013
		WO 2011143651 A1	17-11-2011

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D471/04 A61P25/00 A61K31/4985
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2011/143651 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; BROWN JO) 17. November 2011 (2011-11-17) das ganze Dokument	1-22
A	WU SHWU-YUAN, CHIANG CHENG-MING: "The double bromodomain-containing chromatin adaptor and transcriptional regulation", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 282, Nr. 18, 4. Mai 2007 (2007-05-04), Seiten 13141-13145, XP002693684, das ganze Dokument	1-22
	----- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Januar 2014

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/01/2014

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Baston, Eckhard

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5. Juni 2008 (2008-06-05), XP002693681, gefunden im STN Database accession no. 1025882-57-8 Beispiele 1025882-57-8 -----	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 8. Juni 2008 (2008-06-08), XP002693682, gefunden im STN Database accession no. 1026451-60-4 Beispiele 1026451-60-4 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/076785

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2011143651 A1	17-11-2011	CA 2799373 A1	17-11-2011
		CN 103119160 A	22-05-2013
		EP 2569429 A1	20-03-2013
		JP 2013527177 A	27-06-2013
		US 2013252331 A1	26-09-2013
		WO 2011143651 A1	17-11-2011
