

(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
23. Dezember 2015 (23.12.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2015/193217 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 471/04 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2015/063276

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Juni 2015 (15.06.2015)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
14173044.0 18. Juni 2014 (18.06.2014) EP

(71) Anmelder: **BAYER PHARMA**
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 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-
Strasse 27, 14471 Potsdam (DE). **HOLTON, Simon**;
Lauterstr. 27, 12159 Berlin (DE). **BISSELL, Richard**
Alexander; 14 Clement Road, Marple Bridge, Stockport,

Greater Manchester SK6 5AF (GB). **BOUGLAS, Richard**
Alexander; 13 Hogshaw Villas Road, Buxton, Derbyshire
SK17 7AR (GB).

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

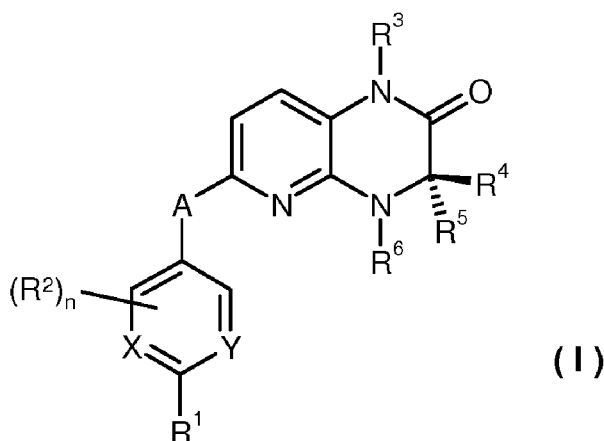
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP,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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BET-PROTEIN INHIBITING DIHYDROPYRIDO[2,3-B]PYRAZINONE DERIVATIVES WITH PARA-SUBSTITUTED AROMATIC AMINO- OR ETHER GROUPS

(54) Bezeichnung : BET-PROTEININHIBITORISCHE DIHYDROPYRIDO[2,3-B]PYRAZINON-DERIVATE MIT PARA-SUBSTITUIERTER AROMATISCHER AMINO- ODER ETHERGRUPPE



(57) Abstract: The invention relates to BET-protein-inhibiting, in particular BRD4-inhibiting, 3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazinones with para-substituted aromatic amino or ether groups of general formula (I), in which A, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, and n have the meanings indicated in the description, pharmaceutical agents containing the claimed compounds, and the prophylactic and therapeutic use of said pharmaceutical agents in the case of hyperproliferative diseases, in particular in the case of tumor diseases. The invention further relates to the use of BET protein inhibitors in the case of viral infections, neurodegenerative diseases, inflammatory diseases, and atherosclerotic diseases and in male fertility control.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



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).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- mit dem Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Regel 5 Absatz 2 Buchstabe a)

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

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

Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitorische, insbesondere BRD4-inhibitorische 3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazinone mit para-substituierter aromatischer Amino- oder Ethergruppe der allgemeinen Formel (I), in der A, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und n die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, 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.

BET-proteininhibitorische Dihydropyrido[2,3-b]pyrazinon-Derivate mit *para*-substituierter aromatischer Amino- oder Ethergruppe

Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitorische, insbesondere BRD4-inhibitorische
5 3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazinone mit *para*-substituierter aromatischer Amino- oder
Ethergruppe, 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
10 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
15 Domäne enthalten (Wu und Chiang, J. Biol. Chem., 2007, 282:13141-13145). Die Bromodomänen
sind Proteinregionen, die acetylierte Lysinreste erkennen. Solche acetylierten Lysine findet man oft
am N-terminalen Ende von Histonen (z. B. Histon H3 oder Histon H4) und 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
20 bindet BRD4 an RelA, was zur Stimulierung von NF-κB und transkriptioneller Aktivität von
inflammatorischen Genen führt (Huang et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:1375-1387). 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
25 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,
30 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
35 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).

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, insbesondere acetylierten Histon-H4-Peptiden, 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 3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazinone mit *para*-substituierter

10 aromatischer Amino- oder Ethergruppe die erwünschten Eigenschaften aufweisen, d.h. eine BET Protein, insbesondere eine BRD4 Protein 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

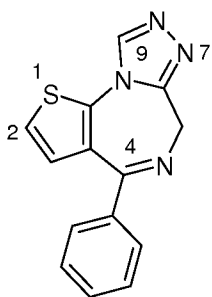
15 neurodegenerativen Erkrankungen, bei inflammatorischen Krankheiten, bei atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle zur Anwendung kommen.

Stand der Technik

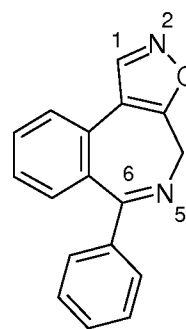
20

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:

25

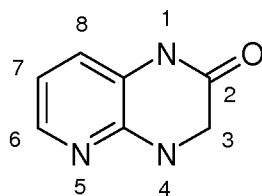


4-Phenyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo
[4,3-a][1,4]diazepin

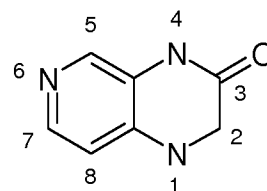


6-Phenyl-4H-[1,2]-isoxazolo
[5,4-d][2]benzazepin

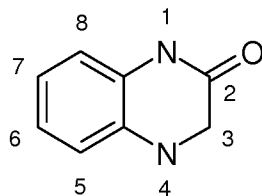
- 5 -



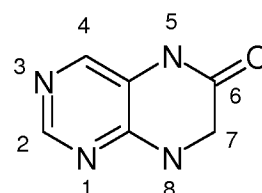
3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on



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



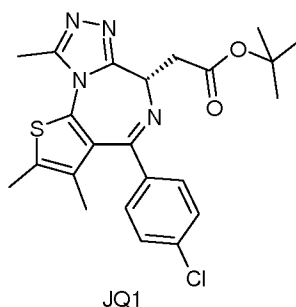
5 3,4-Dihydrochinoxalin-2(1H)-on



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 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 (Constellation Pharmaceuticals).



20

Azepine als BRD4-Inhibitoren werden kürzlich in der WO2012/075383 (Constellation 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-Isoxazolochinoline und verwandte Chinolon-Derivate beschrieben (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 2963-2967). In WO2011/054845 (GlaxoSmithKline) werden weitere Benzodiazepine als BRD4-Inhibitoren beschrieben.

Weitere BRD4-Inhibitoren der Anmelderin werden auch in den folgenden Anmeldungen beschrieben:

- 10 WO2013/030150 - 6H-Thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][4,3-a][1,4]diazepine,
WO2014/128111 - 4-substituierte Pyrrolo- und Pyrazolo Diazepine,
WO2014/128070 - Pyrrolo- und Pyrazolo Diazepine,
WO2014/026997 – 2,3-Benzodiazepine,
WO2014/048945 - 5-Aryl-Triazolo Azepine,
- 15 WO 2014/095774 - Dihydropyridopyrazinone,
WO2014/202578 - 2,3-Benzodiazepine,
WO2014/128067 - Bicyclisch- und spirocyclisch substituierte 2,3-Benzodiazepine,
WO2015/004075 - Dihydrochinoxalinone und Dihydropyridopyrazinone,
und
- 20 WO2014/095775 – Dihydrochinoxalinone.

Die Anmeldung WO 2015/011084 der Anmelderin offenbart Dihydropyridopyrazinon-Derivate als duale Inhibitoren von BRD4 und Polo-like kinase-1 (PLK-1).

- 25 Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich hingegen um substituierte 3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on-Derivate mit *para*-substituierter aromatischer Amino- oder Ethergruppe, 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
- 30 ist deshalb überraschend, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen trotz der erheblichen

Strukturunterschiede eine gute inhibitorische Wirkung aufweisen.

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

WO 2013/071217 (OSI Pharmaceuticals) offenbart vor allem 7,8-Dihydropteridin-6(5H)-one, aber auch 1,4-Dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on-Derivate als Hemmer von Kinasen, insbesondere von RSK-1 und RSK-2, als Arzneimittel unter anderem zur Behandlung verschiedener
10 Krebserkrankungen. Die dort offenbarten Verbindungen unterscheiden sich jedoch von den erfindungsgemäßen Verbindungen unter anderem durch die obligat aromatische Substitution an dem der Oxo-Gruppe unmittelbar benachbarten Stickstoff-Atom (N-5 in den Dihydropteridonen, beziehungsweise N-4 in den Dihydropyrido[3,4-b]pyrazinonen).

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 3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on-Derivate einschließen, als Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Krankheiten. Die darin offenbarten Beispielverbindungen unterscheiden sich von den erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise durch Art und Position der Substitution am
20 Pyrido-Teil des Dihydropyridopyrazinon-Gerüsts.

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. Die Position des Pyrido-Stickstoffes unterscheidet die hier offenbarten Substanzen von den
25 erfindungsgemäßen Verbindungen.

WO 2008/117061 (Sterix Ltd) beschreibt eine Reihe bicyclischer Chemotypen als Inhibitoren der Steroid-Sulfatase, unter anderem zur Verwendung zur Hemmung des Wachstums von Tumoren.

30 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.

WO 2006/050054, WO 2007/134169 und US 2009/0264384 (Nuada LLC) beschreiben eine Reihe
35 bicyclischer Chemotypen als Hemmer von Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α) sowie verschiedener Isoformen der Phosphodiesterase zur Behandlung unter anderem von entzündlichen Erkrankungen.

WO 2012/088314 (Agiros Pharmaceuticals) offenbart eine Reihe bicyclischer Chemotypen als Modulatoren der Pyruvat-Kinase M2.

- 5 WO 2003/020722 und WO 2004/076454 (Boehringer Ingelheim) offenbaren 7,8-Dihydropteridin-6(5H)-one als Hemmer spezifischer Zellcyclus-Kinasen zur Therapie hyperproliferativer Erkrankungen.

- 10 WO 2006/018182 (Boehringer Ingelheim) beschreibt pharmazeutische Zubereitungen von 7,8-Dihydropteridin-6(5H)-onen in Kombination unter anderem mit verschiedenen Zytostatika zur Therapie von Tumorerkrankungen.

- 15 WO 2006/018185 (Boehringer Ingelheim) beschreibt die Verwendung von 7,8-Dihydropteridin-6(5H)-onen zur Therapie verschiedener Tumorerkrankungen.

- 20 WO 2011/101369 (Boehringer Ingelheim), WO 2011/113293 (Jiangsu Hengrui Medicine), WO 2009/141575 (Chroma Therapeutics) WO 2009/071480 (Nerviano Medical Sciences), sowie WO 2006/021378, WO 2006/021379 und WO 2006/021548 (ebenfalls Boehringer Ingelheim) offenbaren weitere 7,8-Dihydropteridin-6(5H)-on-Derivate als Hemmer von PLK-1 zur Behandlung hyperproliferativer Erkrankungen.

- 25 US 6,369,057 beschreibt verschiedene Chinoxalin- und Chinoxalinon-Derivate als antivirale Wirkstoffe; EP 0657166 und EP 728481 beschreiben Kombinationen solcher Verbindungen mit Nucleosiden beziehungsweise Protease-Hemmern mit antiviraler Wirkung.

- 30 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.

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

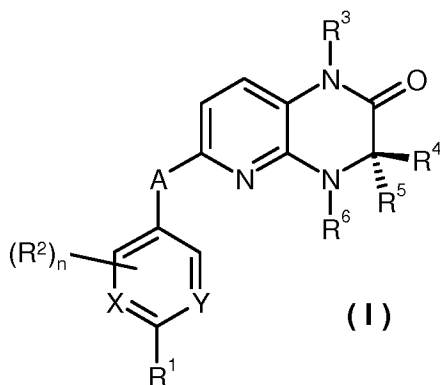
- Einige an C-6 mit einer aromatischen Aminogruppe, deren Phenylgruppe ihrerseits mit einer *para*-ständigen Amid-Gruppe substituiert ist, substituierte 3,4-Dihydrochinoxalin-2(1H)-on-Derivate (entsprechend 2-Oxo-1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalin-Derivaten) sind von *Chemical Abstracts* als "Chemical Library"-Substanzen ohne Literaturreferenz indexiert [siehe 4-[(3*R*)-4-Cyclopentyl-3-

- 9 -

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.

Dennoch besteht nach wie vor ein großes Bedürfnis nach wirksamen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, insbesondere von hyperproliferativen Erkrankungen, und ganz besonders von Tumorerkrankungen.

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



in der

- | | |
|----------------|--|
| A | für -NH-, -N(C ₁ -C ₃ -Alkyl)- oder -O- steht, |
| 20 X | für -N-, -CH- oder -CR ² - steht, |
| Y | für -N-, -CH- oder -CR ² - steht, |
| n | für 0,1 oder 2 steht, |
| R ¹ | für Halogen, Cyano, -S(=O)R ⁷ , -S(=O) ₂ R ⁷ , -S(=O)(=NR ⁸)R ⁹ , -C(=O)R ⁷ oder -NR ¹⁰ R ¹¹ steht, |
| 25 | oder |
| | für 5-gliedriges monocyclisches Heteroaryl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Cyano, C ₁ -C ₄ -Alkyl-, C ₂ -C ₄ -Alkenyl-, C ₂ -C ₄ -Alkynyl-, Halogen-C ₁ -C ₄ -Alkyl-, C ₁ -C ₄ -Alkoxy-, Halogen-C ₁ -C ₄ -Alkoxy-, C ₁ -C ₄ -Alkylthio-, Halogen-C ₁ -C ₄ -Alkylthio-, |

- NR¹⁰R¹¹, -C(=O)OR¹², -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹,
 oder
 für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder
 zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder
 5 C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige
 Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls
 gebunden ist,
- R² für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-,
 C₂-C₄-Alkynyl-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-,
 10 C₁-C₄-Alkylthio- oder Halogen-C₁-C₄-Alkylthio- steht, und falls n für 2 steht, kann
 R² gleich oder verschieden sein,
 oder
- R¹ und R² gemeinsam für eine Gruppe *-S(=O)₂-CH₂-CH₂-** oder
 *-S(=O)₂-CH₂-CH₂-CH₂-** stehen, worin "*" den Anknüpfungspunkt von R¹ an
 15 den Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring bedeutet, an den R¹ gebunden ist, und
 worin "***" ein diesem Anknüpfungspunkt benachbartes Kohlenstoffatom dieses
 Ringes bedeutet,
- R³ für Methyl- oder Ethyl- steht,
 R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
 20 R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
 oder
- R⁴ und R⁵ gemeinsam für C₂-C₅-Alkylen stehen,
 R⁶ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
 C₁-C₃-Alkoxy-, Phenyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, oder 4- bis 8-gliedrigem
 25 Heterocycloalkyl-,
 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
 gleich oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl-,
 C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkynyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl- oder
 Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, und
 30 worin C₃-C₈-Cycloalkyl- und 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- ihrerseits
 unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
 substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
- für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
 35 unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
 sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
 oder

- für Phenyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
- 5 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
- R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
- 10 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkynyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, und
- worin C₃-C₈-Cycloalkyl- und 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- ihrerseits
- 15 unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-,
- oder
- für Halogen-C₁-C₄-Alkyl- steht,
- oder
- 20 für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-, Sulfinyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist,
- 25 R⁸ für Cyano, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder -C(=O)OR¹² steht,
- R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- oder C₃-C₈-Cycloalkyl- steht,
- R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Oxo oder C₁-C₃-Alkoxy-substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder 4- bis 8-gliedriges
- 30 Heterocycloalkyl- stehen,
- worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
- oder
- 35 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl-, Heterobicycloalkyl- oder verbrücktes Heterocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder ein- oder

zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Hydroxy, Fluor, Oxo, Cyano, C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Cyclopropylmethyl-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, C₁-C₃-Alkylamino-(C₁-C₃-Alkyl)- oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-,

5

R¹² für C₁-C₆-Alkyl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,

10 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze, überraschenderweise die Interaktion zwischen BRD4 und einem acetylierten Histon 4-Peptid inhibieren und somit das Wachstum von Krebs- und Tumorzellen hemmen.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

15

A für -NH- oder -N(Methyl)- steht,

X für -N- oder -CH- steht,

Y für -CH- steht,

n für 0,1 oder 2 steht,

20

R¹ für Halogen, Cyano, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷ oder -NR¹⁰R¹¹ steht, oder

für Isoxazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl- oder Thiadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁-C₃-Alkoxy-,

25

Trifluormethoxy- oder -NR¹⁰R¹¹,

oder

für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist,

30

R² für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Cyano, Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Ethyl- oder Ethoxy- steht, und falls n für 2 steht, kann R² gleich oder verschieden sein,

R³ für Methyl- oder Ethyl- steht,

35

R⁴ für Wasserstoff, Methyl- oder Ethyl- steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl- oder Ethyl- steht,

R⁶ für C₂-C₅-Alkyl- steht,

- oder
für Methyl- oder Ethyl- steht, das einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkoxy-,
Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
5 gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano,
C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-,
oder
10 für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
oder
für Phenyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder
15 ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Fluor, Chlor,
Methyl- oder 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder
einfach substituiert ist mit Methyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano,
20 C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem
Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano,
C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
25 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit
C₁-C₃-Alkyl-,
oder
für Fluor-C₁-C₃-Alkyl- steht,
30 oder
für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der Maßgabe, dass das
4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-,
35 Sulfinyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist, und
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit
Hydroxy oder Oxo substituiertes C₁-C₃-Alkyl- oder für 5- bis 6-gliedriges

- Heterocycloalkyl- stehen,
 worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
 oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-
 Alkyl-,
 5 oder
 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis
 7-gliedriges Heterocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl- oder verbrücktes
 Heterocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich
 oder verschieden substituiert sind mit Hydroxy, Fluor, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-,
 10 Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Acetyl-,
tert-Butoxycarbonyl- oder (H₃C)₂N-(C₁-C₃-Alkyl)-,
 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
- 15 Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
 in der
 A für -NH- steht,
 X für -N- oder -CH- steht,
 20 Y für -CH- steht,
 n für 0 oder 1 steht,
 R¹ für Halogen, Cyano, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷ oder -NR¹⁰R¹¹ steht,
 oder
 für Isoxazolyl-, Oxazolyl- oder Oxadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-
 25 oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 für Piperidiny- oder Pyrrolidiny- steht, die unsubstituiert sind oder einfach
 substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-, mit der Maßgabe, dass das Piperidiny- und das
 Pyrrolidiny- nicht über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist,
 30 R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht,
 R³ für Methyl- steht,
 R⁴ für Methyl- oder Ethyl- steht,
 R⁵ für Wasserstoff steht,
 R⁶ für C₃-C₅-Alkyl- steht,
 35 oder
 für Methyl steht, das einfach substituiert ist mit Phenyl- oder 4- bis 6-gliedrigem
 Heterocycloalkyl-,

- worin das 4- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
 oder einfach substituiert ist mit Methyl-,
 oder
 für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
 5 unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
 sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
 oder
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder
 verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor oder Methyl-,
 10 R⁷ für C₁-C₄-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano,
 Phenyl- oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich
 oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl- oder
 Methoxy-, und
 15 worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
 oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 für Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl- steht,
 oder
 20 für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach
 substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, mit der Maßgabe, dass das 5- bis 6-gliedrige
 Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-, Sulfinyl-
 beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist, und
 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl- oder Acetyl-
 25 stehen,
 oder
 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis
 6-gliedriges Heterocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl- oder verbrücktes
 Heterocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit
 30 C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Acetyl-,
tert-Butoxycarbonyl- oder 2-(N,N-Dimethylamino)ethyl-,

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

35

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

- A für -NH- steht,
- X für -N- oder -CH- steht,
- Y für -CH- steht,
- n für 0 oder 1 steht,
- 5 R¹ für Halogen, Cyano, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷ oder -NR¹⁰R¹¹ steht,
oder
für Isoxazolyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist
mit Methyl-,
oder
- 10 für Piperidiny- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-,
mit der Maßgabe, dass das Piperidiny- nicht über ein Stickstoffatom an den Rest
des Moleküls gebunden ist,
- R² für Wasserstoff, Fluor, Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht,
- R³ für Methyl- steht,
- 15 R⁴ für Methyl- steht,
- R⁵ für Wasserstoff steht,
- R⁶ für Isopropyl- steht,
oder
für Cycloheptyl- steht,
- 20 oder
für Tetrahydropyranyl- oder Piperidiny- steht, die unsubstituiert sind oder einfach
substituiert sind mit Methyl-,
- R⁷ für C₁-C₃-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano,
oder
- 25 für Difluormethyl- steht,
oder
für Piperidiny- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-,
mit der Maßgabe, dass das Piperidiny- nicht über ein Stickstoffatom über ein
Stickstoffatom an die Carbonyl-, Sulfinyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹
- 30 gebunden ist, und
- R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁-C₃-Alkyl- oder Acetyl- stehen,
oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 6-gliedriges
Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
- 35 C₁-C₃-Alkyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Acetyl- oder 2-(N,N-Dimethylamino)ethyl-,
oder für 2-Azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl-, oder 8-Oxa-3-
azabicyclo[3.2.1]octyl-,

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

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

5 in der

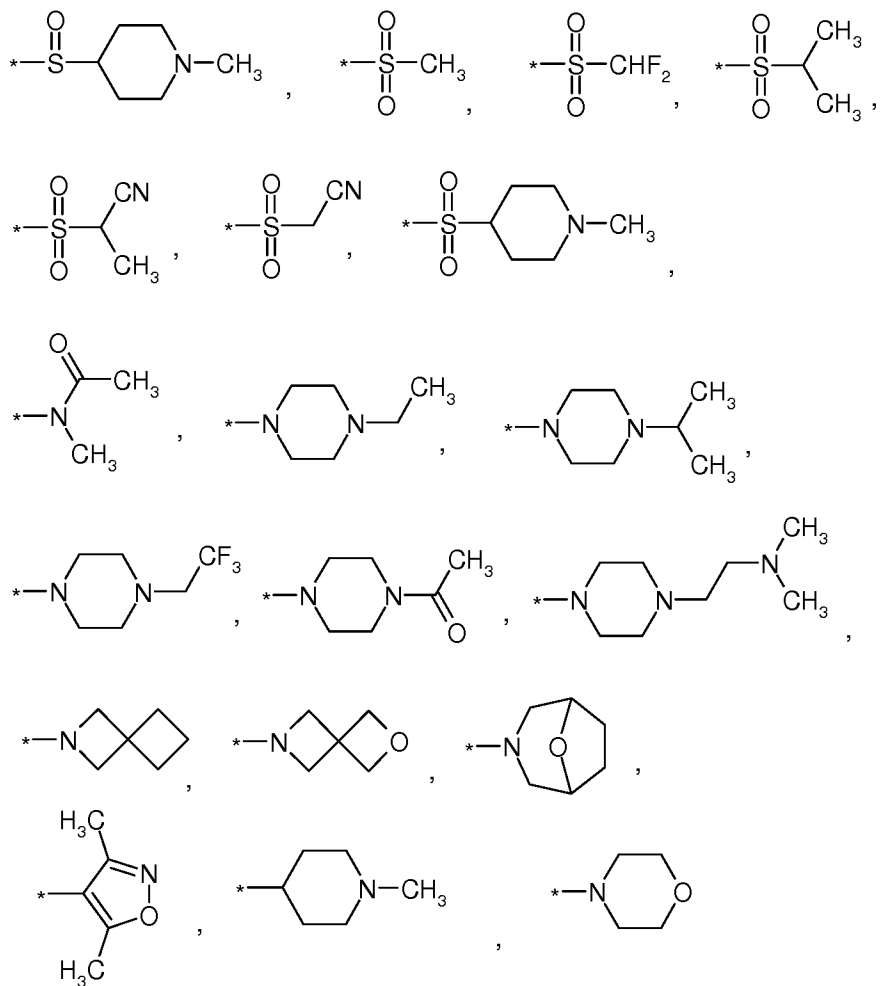
A für -NH- steht,

X für -N- oder -CH- steht,

Y für -CH- steht,

n für 0 oder 1 steht,

10 R¹ für Brom, Cyano oder für



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

15 R² für Wasserstoff, Fluor, Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht,

R³ für Methyl- steht,

R⁴ für Methyl- steht,

- R⁵ für Wasserstoff steht,
 R⁶ für Isopropyl- steht,
 oder
 für Cycloheptyl- steht,
 5 oder
 für Tetrahydropyran-4-yl- oder *N*-Methyl-Piperidin-4-yl- steht,
 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
- 10 Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
 in der
 A für -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl)- oder -O- steht,
 X für -N-, -CH- oder -CR²- steht,
 15 Y für -N-, -CH- oder -CR²- steht,
 n für 0,1 oder 2 steht,
 R¹ für Halogen, Cyano, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁹, -C(=O)R⁷ oder -NR¹⁰R¹¹ steht,
 oder
 für 5-gliedriges monocyclisches Heteroaryl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-,
 20 zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit 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-,
 -NR¹⁰R¹¹, -C(=O)OR¹², -C(=O)N¹⁰R¹¹, -C(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹,
 R² für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-
 25 Alkynyl-, Halogen-C₁-C₄-alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-alkoxy-, C₁-C₄-
 Alkylthio- oder Halogen-C₁-C₄-Alkylthio- steht, und falls n für 2 steht, kann R²
 gleich oder verschieden sein,
 oder
 oder
 30 R¹ und R² gemeinsam für eine Gruppe *-S(=O)₂-CH₂-CH₂-** oder *-S(=O)₂-CH₂-CH₂-CH₂-
 ** stehen, worin "*" den Anknüpfungspunkt von R¹ an den Phenyl- oder 6-
 gliedrigen Heteroarylring bedeutet, an den R¹ gebunden ist, und worin "***" ein
 diesem Anknüpfungspunkt benachbartes Kohlenstoffatom dieses Ringes bedeutet,
 R³ für Methyl- oder Ethyl- steht,
 35 R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
 R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
 oder

- R⁴ und R⁵ gemeinsam für C₂-C₅-Alkylen stehen,
 R⁶ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkoxy-, Phenyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
 5 gleich oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkynyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, und
 worin C₃-C₈-Cycloalkyl- und 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- ihrerseits unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
 10 substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
 15 oder
 für Phenyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
 20 oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
 R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
 25 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkynyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, und
 worin C₃-C₈-Cycloalkyl- und 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- ihrerseits
 30 unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 für Halogen-C₁-C₄-Alkyl- steht,
 oder
 35 für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 4-

- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R^1 gebunden ist,
- R^8 für Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- oder $-C(=O)OR^{12}$ steht,
- R^9 für C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl- steht,
- 5 R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Oxo oder C_1 - C_3 -Alkoxy-substituiertes C_1 - C_3 -Alkyl-, oder für Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,
- 10 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C_1 - C_3 -Alkyl-,
- oder
- R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder ein- oder
- 15 zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Hydroxy, Fluor, Oxo, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, Cyclopropylmethyl-, C_1 - C_3 -Alkylcarbonyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl-,
- R^{12} für C_1 - C_6 -Alkyl- oder Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl- steht,
- sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
- 20
- Von hohem Interesse sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
- in der
- A für -NH- oder -N(Methyl)- steht,
- 25 X für -N- oder -CH- steht,
- Y für -CH- steht,
- n für 0, 1 oder 2 steht,
- R^1 für Halogen, Cyano, $-S(=O)_2R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht,
- oder
- 30 für Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl- oder Thiadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Trifluormethoxy- oder $-NR^{10}R^{11}$,
- R^2 für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Cyano, Methyl-, Methoxy-, Ethyl- oder
- 35 Ethoxy- steht, und falls n für 2 steht, kann R^2 gleich oder verschieden sein,
- R^3 für Methyl- oder Ethyl- steht,
- R^4 für Wasserstoff, Methyl- oder Ethyl- steht,

- R⁵ für Wasserstoff, Methyl- oder Ethyl- steht,
R⁶ für C₂-C₅-Alkyl- steht,
oder
für Methyl- oder Ethyl- steht, das einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkoxy-,
5 Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-
C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
10 oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-,
oder
für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
15 oder
für Phenyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder
ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Fluor, Chlor,
Methyl- oder 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder
20 einfach substituiert ist mit Methyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano,
C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem
Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
25 gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-
C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-
Alkyl-,
30 oder
für Fluor-C₁-C₃-Alkyl- steht,
oder
für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
35 sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 4-
bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-
beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist, und

- R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit Hydroxy oder Oxo substituiertes C_1 - C_3 -Alkyl- oder für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,
- 5 worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C_1 - C_3 -Alkyl-,
- oder
- R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder ein- oder
- 10 zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Hydroxy, Fluor, Oxo, C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
- sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
- 15
- Von besonderem Interesse sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
- A für -NH- steht,
- 20 X für -N- oder -CH- steht,
- Y für -CH- steht,
- n für 0 oder 1 steht,
- R^1 für Halogen, Cyano, $-S(=O)_2R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht,
- oder
- 25 für Oxazolyl- oder Oxadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C_1 - C_3 -Alkyl-,
- R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl- oder Methoxy- steht,
- R^3 für Methyl- steht,
- R^4 für Methyl- oder Ethyl- steht,
- 30 R^5 für Wasserstoff steht,
- R^6 für C_3 - C_5 -Alkyl- steht,
- oder
- für Methyl steht, das einfach substituiert ist mit Phenyl- oder 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
- 35 worin das 4- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-,
- oder

- für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
oder
5 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor oder Methyl-,
R⁷ für C₁-C₄-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, Phenyl- oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
10 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl- oder Methoxy-, und
worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
15 für Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl- steht, und
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl- stehen,
oder
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach
20 substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,

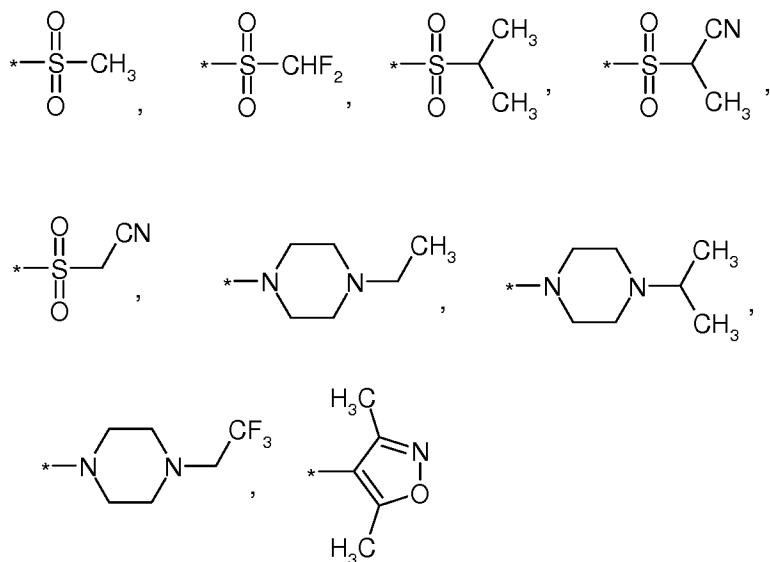
sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

- 25 Von ganz besonderem Interesse sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in der
A für -NH- steht,
X für -N- oder -CH- steht,
30 Y für -CH- steht,
n für 0 oder 1 steht,
R¹ für Halogen, Cyano, -S(=O)₂R⁷ oder -NR¹⁰R¹¹ steht,
oder
für Oxazolyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit
35 Methyl-,
R² für Wasserstoff, Methyl- oder Methoxy- steht,
R³ für Methyl- steht,

- 24 -

- R^4 für Methyl- steht,
 R^5 für Wasserstoff steht,
 R^6 für Isopropyl- steht,
 oder
 5 für Cycloheptyl- steht,
 oder
 für Tetrahydropyranyl- oder Piperidinyll- steht, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit Methyl-,
 R^7 für C_1 - C_3 -Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano,
 10 oder
 für Difluormethyl- steht, und
 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C_1 - C_3 -Alkyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl-,
 15 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

- Außerordentlich interessant sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
 20 in der
 A für -NH- steht,
 X für -N- oder -CH- steht,
 Y für -CH- steht,
 n für 0 oder 1 steht,
 25 R^1 für Brom, Cyano oder für



- steht, wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls bedeutet,
- R² für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
- R³ für Methyl- steht,
- R⁴ für Methyl- steht,
- 5 R⁵ für Wasserstoff steht,
- R⁶ für Isopropyl- steht,
- oder
- für Cycloheptyl- steht,
- oder
- 10 für Tetrahydropyran-4-yl- oder *N*-Methyl-Piperidin-4-yl- steht,
- sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -NH- steht.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -O- steht.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -NH- oder für
- 20 -N(C₁-C₃-Alkyl)- steht.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -N(C₁-C₃-Alkyl)- steht.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -NH- oder für
- 25 -N(Methyl)- steht.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -N(Methyl)- steht.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X für -N- oder -CH- steht.
- 30 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X für -N- steht.
- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X für -CH- steht.
- 35 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen Y für -N- oder -CH- steht.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen Y für -N- steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen Y für -CH- steht.

- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X für -N- oder -CH- steht, und
5 in denen Y für -CH- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X für -CH- steht, und in denen Y für -CH- steht.

- 10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen n für die Zahl 0 oder die Zahl 1 steht.

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

- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen n für die Zahl 1 steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Halogen, Cyano, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht,
oder

- 20 für Isoxazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl- oder Thiadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Trifluormethoxy- oder $-NR^{10}R^{11}$,
oder
für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
25 C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Halogen, Cyano, $-S(=O)R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht,

- 30 oder
für Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl- oder Thiadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Trifluormethoxy- oder $-NR^{10}R^{11}$.
35 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Halogen, Cyano, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Halogen, Cyano, $-S(=O)_2R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Halogen oder Cyano steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht,

10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für $-S(=O)_2R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht,

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Cyano steht.

15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Halogen steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Isoxazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl- oder Thiadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-,
20 C_1 - C_3 -Alkoxy-, Trifluormethoxy- oder $-NR^{10}R^{11}$.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl- oder Thiadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-,
25 Trifluormethoxy- oder $-NR^{10}R^{11}$.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über
30 ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Halogen, Cyano, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht,
oder für Isoxazolyl-, Oxazolyl- oder Oxadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder
35 zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C_1 - C_3 -Alkyl-,
oder
für Piperidinyl- oder Pyrrolidinyl- steht, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit

C₁-C₃-Alkyl-, mit der Maßgabe, dass das Piperidinyl- und das Pyrrolidinyl- nicht über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für Halogen, Cyano, -S(=O)₂R⁷ oder -NR¹⁰R¹¹ steht, oder für Oxazolyl- oder Oxadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-.

- 10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für Isoxazolyl-, Oxazolyl- oder Oxadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-.

- 15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für Oxazolyl- oder Oxadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für -S(=O)₂R⁷ steht.

- 20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für -S(=O)R⁷ oder -S(=O)₂R⁷ steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für -S(=O)R⁷ steht.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für -NR¹⁰R¹¹ steht.

- 30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für Piperidinyl- oder Pyrrolidinyl- steht, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-, mit der Maßgabe, dass das Piperidinyl- und das Pyrrolidinyl- nicht über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist.

- 35 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für Halogen, Cyano, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷ oder -NR¹⁰R¹¹ steht, oder für Isoxazolyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-,
oder

für Piperidiny- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-, mit der Maßgabe, dass das Piperidiny- nicht über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist.

- 5 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Halogen, Cyano, $-S(=O)_2R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht, oder für Oxazolyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-.

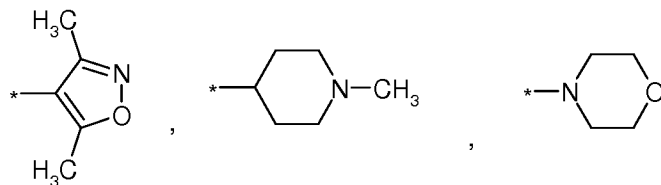
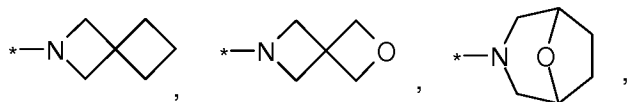
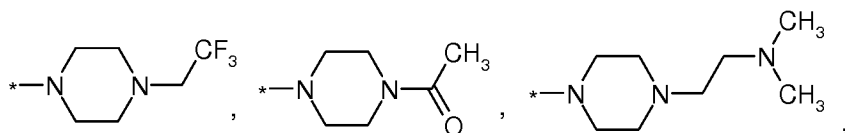
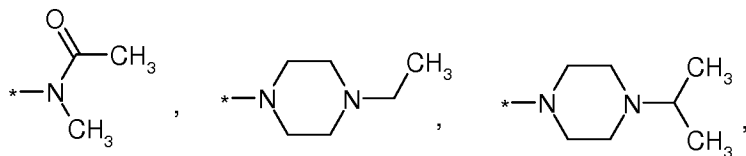
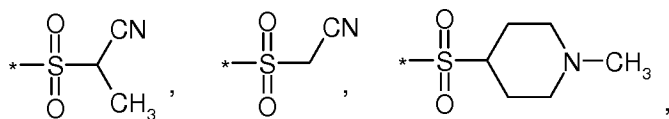
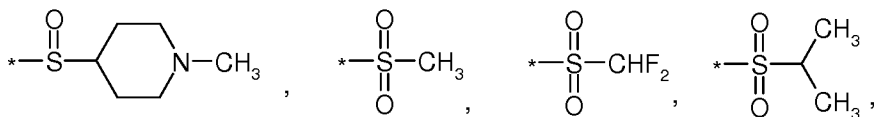
- Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für
10 Isoxazolyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Oxazolyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-.

- 15 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Piperidiny- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-, mit der Maßgabe, dass das Piperidiny- nicht über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist.

- 30 -

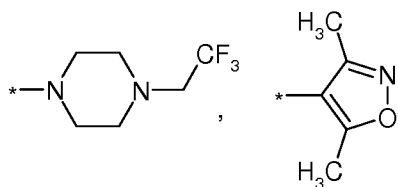
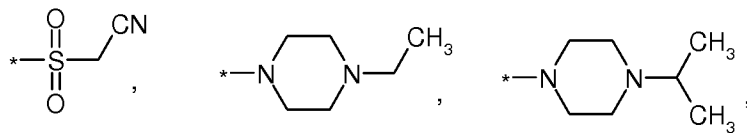
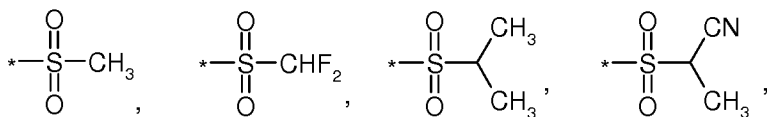
Überaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für Brom, Cyano oder für



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

- 31 -

Überaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für Brom, Cyano oder für



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

5

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Cyano, Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Ethyl- oder Ethoxy- steht.

- 10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Cyano, Methyl-, Methoxy-, Ethyl- oder Ethoxy- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für C₁-C₃-Alkoxy- steht.

- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Ethoxy- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Hydroxy steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Fluor steht.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Chlor steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl- oder Methoxy- steht.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff, Fluor, Methyl- oder Methoxy- steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff, Fluor oder Methoxy- steht.

- 10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff, Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht.

- 15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff, Methyl- oder Methoxy- steht.

- 20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff oder Methoxy- steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Methoxy- steht.

- 25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Methyl- steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Trifluormethyl- steht.

- 30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Fluor steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff steht.

- 35 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R² für Wasserstoff, Fluor, Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^3 für Methyl- oder Ethyl- steht.

- 5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^3 für Ethyl- steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^3 für Methyl- steht.

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

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

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

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

- 20 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^4 für Ethyl- und R^5 für Wasserstoff steht.

- 25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen je ein Substituent aus R^4 und R^5 für Methyl- und einer für Wasserstoff steht, so dass bezüglich des aus R^4 , R^5 und dem an R^4 und R^5 gebundenen Kohlenstoffatom gebildeten Stereozentrums ein Racemat resultiert.

- 30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen je ein Substituent aus R^4 und R^5 für Methyl- und einer für Wasserstoff steht, so dass bezüglich des aus R^4 , R^5 und dem an R^4 und R^5 gebundenen Kohlenstoffatom gebildeten Stereozentrums ein Isomerengemisch resultiert, in welchem die (*R*)-Form überwiegt.

- 35 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^4 für Methyl- und R^5 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^6 für C_2 - C_5 -Alkyl- steht, oder

für Methyl- oder Ethyl- steht, das einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkoxy-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,

worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl- oder

5 C₁-C₃-Alkoxy-, und

worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Methyl-,

oder

für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder

10 ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder

C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,

oder

für Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder

zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Fluor, Chlor, Methyl- oder 6-gliedrigem

15 Heterocycloalkyl-,

worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für C₂-C₅-Alkyl- steht.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Methyl- oder Ethyl- steht, das einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkoxy-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem

Heterocycloalkyl-,

worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder

25

verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl- oder

C₁-C₃-Alkoxy-, und

worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-.

30 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Phenyl oder

35

5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Fluor, Chlor, Methyl- oder 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,

worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach

substituiert ist mit Methyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für C₃-C₅-Alkyl- steht,

5 oder

für Methyl steht, das einfach substituiert ist mit Phenyl- oder 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,

worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl- oder Methoxy-, und

10 worin das 4- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-,

oder

für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder

15 C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,

oder

für Phenyl steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor oder Methyl-.

20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für C₃-C₅-Alkyl- steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Methyl steht, das einfach substituiert ist mit Phenyl- oder 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,

25 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl- oder Methoxy-, und

worin das 4- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-.

30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-.

35 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Phenyl steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor oder Methyl-.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Isopropyl- steht,
oder

5 für Cycloheptyl- steht,

oder

für Tetrahydropyranyl- oder Piperidinyl- steht, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit Methyl-.

10 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Isopropyl- steht.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Cycloheptyl- steht.

15

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Tetrahydropyranyl- oder Piperidinyl- steht, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit Methyl-.

20 Überaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Isopropyl- steht,
oder
für Cycloheptyl- steht,
oder
für Tetrahydropyran-4-yl- oder *N*-Methyl-Piperidin-4-yl- steht.

25

Überaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Tetrahydropyran-4-yl- oder *N*-Methyl-Piperidin-4-yl- steht.

Überaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für

30 Tetrahydropyran-4-yl- steht.

Überaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für *N*-Methyl-Piperidin-4-yl- steht.

35 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,

- worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- 5 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
- oder
- für Fluor-C₁-C₃-Alkyl- steht,
- oder
- für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder
- 10 ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-, Sulfinyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist.
- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
- worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl- oder
- 20 C₁-C₃-Alkoxy-, und
- worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
- oder
- für Fluor-C₁-C₃-Alkyl- steht,
- 25 oder
- für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist.
- 30 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
- worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
- 35 verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
- worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder

zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-.

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

5

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-,

10 Sulfanyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl- beziehungsweise Sulfanyl-Gruppe in R¹ gebunden ist.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₁-C₄-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, Phenyl- oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,

20

worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl- oder Methoxy-, und
worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,

25 oder

für Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl- steht,

oder

für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, mit der Maßgabe, dass das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein

30 Stickstoffatom an die Carbonyl-, Sulfanyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₁-C₄-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, Phenyl- oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,

35

worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl- oder Methoxy-, und
worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach

substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
für Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl- steht.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₁-C₄-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, Phenyl- oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl- oder Methoxy-, und
10 worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₁-C₄-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano.

- 15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₁-C₄-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Phenyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl- oder Methoxy-.

- 20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₁-C₄-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-.

- 25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl- steht.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für
30 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, mit der Maßgabe, dass das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-, Sulfinyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist.

- Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für
35 C₁-C₃-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano,
oder

für Difluormethyl- steht,

oder

für Piperidiny- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-, mit der Maßgabe, dass das Piperidiny- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-, Sulfinyl-

5 beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₁-C₃-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano,

oder

10 für Difluormethyl- steht.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Cyanomethyl-, 1-Cyanoethyl- oder für Difluormethyl- steht.

15 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für C₁-C₃-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Cyanomethyl- oder 1-Cyanoethyl- steht.

20

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Difluormethyl- steht.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für

25 Piperidiny- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-, mit der Maßgabe, dass das Piperidiny- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-, Sulfinyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig

30 voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit Hydroxy oder Oxo substituiertes C₁-C₃-Alkyl- oder für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,

worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,

oder in denen

35 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl- oder verbrücktes Heterocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit

Hydroxy, Fluor, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Acetyl-, *tert*-Butoxycarbonyl- oder (H₃C)₂N-(C₁-C₃-Alkyl)-.

- 5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit Hydroxy oder Oxo substituiertes C₁-C₃-Alkyl- oder für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, oder in denen
- 10 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Hydroxy, Fluor, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit Hydroxy oder Oxo substituiertes C₁-C₃-Alkyl- oder für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-.

20

- 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-, Heterospirocycloalkyl- oder verbrücktes Heterocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Hydroxy, Fluor, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-,
- 25 Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Acetyl-, *tert*-Butoxycarbonyl- oder (H₃C)₂N-(C₁-C₃-Alkyl)-.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl- oder Acetyl- stehen,
- 30 oder in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl- oder verbrücktes Heterocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Acetyl-, *tert*-Butoxycarbonyl- oder 2-(N,N-
- 35 Dimethylamino)ethyl-.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl- stehen,
oder in denen

- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
- 5 C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl- oder Acetyl- stehen.

- 10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl- stehen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges

- 15 Heterocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl- oder verbrücktes Heterocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Acetyl-, *tert*-Butoxycarbonyl- oder 2-(N,N-Dimethylamino)ethyl-.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

- 20

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁-C₃-Alkyl- oder Acetyl- stehen, oder in denen

- 25 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Acetyl- oder 2-(N,N-Dimethylamino)ethyl-,
- 30 oder für 2-Azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl-, oder 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl-.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl-.

- 35

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für C_1 - C_3 -Alkyl- oder Acetyl- stehen.

- 5 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C_1 - C_3 -Alkyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Acetyl- oder 2-(N,N-Dimethylamino)ethyl-, oder für 2-Azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl-, oder 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl-.

10

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -NH- steht, X für -CH- oder für -N- steht, Y für -CH- steht, n für 0 oder 1 steht, R^2 für Wasserstoff, Fluor, Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht, R^3 für Methyl- steht, R^4 für Methyl- steht und R^5 für Wasserstoff steht.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -NH- steht, X für -CH- steht, Y für -CH- steht, n für 0 oder 1 steht, R^2 für Wasserstoff, Fluor, Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht, R^3 für Methyl- steht, R^4 für Methyl- steht und R^5 für Wasserstoff steht.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -NH- steht, X für -CH- oder für -N- steht, Y für -CH- steht, n für 0 oder 1 steht, R^2 für Wasserstoff, Methyl- oder Methoxy- steht, R^3 für Methyl- steht, R^4 für Methyl- steht und R^5 für Wasserstoff steht.

- 25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -NH- steht, X für -CH- steht, Y für -CH- steht, n für 0 oder 1 steht, R^2 für Wasserstoff, Methyl- oder Methoxy- steht, R^3 für Methyl- steht, R^4 für Methyl- steht und R^5 für Wasserstoff steht.

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

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

35

Besonders bevorzugt sind weiterhin die nachfolgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

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

(3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{[4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

(3*R*)-6-[(4-Bromphenyl)amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

(3*R*)-6-{[4-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

(3*R*)-6-{[4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

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

(3*R*)-1,3-Dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-({4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]phenyl}amino)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

5-[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}pyridine-2-carbonitril

(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-{[4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

(3*R*)-1,3-Dimethyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-6-{[4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

(3*R*)-6-{[2-Methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

(3*R*)-4-Isopropyl-6-{[4-(isopropylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-

b]pyrazin-2(1H)-on;

(3*R*)-6-({4-[(Difluormethyl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

5

2-[(4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}phenyl)sulfonyl]propionitril;

[(4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-

10

b]pyrazin-6-yl}amino}phenyl)sulfonyl]acetonitril;

(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

15

(3*R*)-6-{{4-(2-Azaspiro[3.3]hept-2-yl)phenyl}amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

(3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{{4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl}amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

20

(3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(1*R*,5*S*)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

(3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

25

(3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)sulfinyl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

30

(3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{{2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

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

35

N-(4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}phenyl)-*N*-methylacetamid;

6-[(4-{4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}phenyl)amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

- 5 6-{[2-Methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

1,3-Dimethyl-6-{[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

10

6-{[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

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

- 15 3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

(3*S*)-1,3-Dimethyl-6-{[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

- 20 (3*R*)-6-{[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

(3*S*)-6-{[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

25

(3*R*)-6-{[2-Fluor-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, und

(3*S*)-6-{[2-Fluor-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-

- 30 3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

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

35

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-,
- 5 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.
- 10 Vorzugsweise ist unter C₁-C₆-Alkyl bzw. einer C₁-C₆-Alkyl-Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₂-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-,
- 15 *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.

- 20 Unter C₂-C₄-Alkenyl, bzw. einer C₂-C₄-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 sind Ethenyl- und Allyl-.

- 25 Unter C₂-C₄-Alkynyl, bzw. einer C₂-C₄-Alkynyl-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, monovalenter Kohlenwasserstoffrest mit einer C≡C-Dreifachbindung zu verstehen, wie z.B. ein Ethinyl-, Propargyl- (Prop-1-inyl-), oder Butin-1-yl-Rest. Bevorzugt 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-,
- 30 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.

- 35 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.

- 5 Unter C₁-C₃-Alkylamino-, bzw. einer C₁-C₃-Alkylamino-Gruppe ist ein Aminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen wie voranstehend definiert zu verstehen.

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

- 10 Beispielhaft seien genannt:

Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, *N,N*-Dimethylamino-, *N,N*-Diethylamino-, *N*-Ethyl-*N*-methylamino-, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino- und *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino-.

- 15 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 mit 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 mit C₁-C₃-Alkyl,
20 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
25 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-.

- 30 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*- und *para*-Position.

- 35

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

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

- 5 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. Bevorzugt ist Benzyl.

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

- 10 Bevorzugt sind Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Reste, beispielsweise Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- und 2,2,2-Trifluorethoxy-Reste.

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

- 15 Bevorzugt sind Fluor-C₁-C₃-Alkylthio-Reste, insbesondere Trifluormethylthio-.

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

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

Unter einem C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-Alkylrest ist ein mit C₁-C₄-Alkoxy substituierter C₁-C₄-Alkylrest zu verstehen, wie z. B. Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxymethyl- oder Ethoxyethyl-.

25

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.

- 30 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. 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-gliedrigen
35 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 Benzoxaziny.

Bevorzugt ist 5- bis 6-gliedriges, monocyclisches Heteroaryl, beispielsweise Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl,

5 Thiadiazolyl, Pyridiny, Pyrimidiny, Pyraziny, Triaziny.

Bevorzugt ist ferner 5-gliedriges monocyclisches Heteroaryl, beispielsweise Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl.

10

Unter C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, bzw. C₅-C₈-Cycloalkyl ist ein monocyclisches, ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebautes, gesättigtes Ringsystem mit 3 bis 6, 3 bis 8 Atomen, bzw. 5 bis 8 Atomen zu verstehen. Beispiele sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

15

Unter C₄-C₆-Cycloalkenyl, C₄-C₈-Cycloalkenyl, bzw. C₅-C₈-Cycloalkenyl ist ein monocyclisches, ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebautes, ein- oder mehrfach ungesättigtes, nicht-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 und Cycloocta-2,5-

20 dienyl.

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-
25 bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppen. Beispielhaft zu nennen sind Pyrrolidiny, Piperidiny, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Oxetanyl, Azetidiny, Azepanyl, Morpholiny, Thiomorpholiny und Piperaziny.

Unter Heterospirocycloalkyl- ist ein bicyclisches, gesättigtes Ringsystem mit insgesamt 6 bis 11
30 Ringatomen zu verstehen, in welchem sich die beiden Ringe ein gemeinsames Atom teilen, und welches über 1 bis 3 Heteroatome wie voranstehend definiert, in beliebiger Kombination verfügt. Beispiele sind Azaspiro[2.3]hexyl-, Azaspiro[3.3]heptyl-, Oxaazaspiro[3.3]heptyl-, Thiaazaspiro[3.3]heptyl-, Oxaspiro[3.3]heptyl-, Oxazaspiro[5.3]nonyl-, Oxazaspiro[4.3]octyl-, Oxazaspiro[5.5]undecyl-, Diazaspiro[3.3]heptyl-, Thiazaspiro[3.3]heptyl-, Thiazaspiro[4.3]octyl-,
35 Azaspiro[5.5]decyl-.

Unter Heterobicycloalkyl- ist ein bicyclisches, gesättigtes Ringsystem mit insgesamt 6 bis 10

- Ringatomen zu verstehen, in welchem sich die beiden Ringe zwei direkt benachbarte Atome teilen, und welches über 1 bis 3 Heteroatome wie voranstehend definiert, in beliebiger Kombination verfügt. Beispiele sind Azabicyclo[3.3.0]octyl-, Azabicyclo[4.3.0]nonyl-, Diazabicyclo[4.3.0]nonyl-, Oxazabicyclo[4.3.0]nonyl-, Thiazabicyclo[4.3.0]nonyl- oder
- 5 Azabicyclo[4.4.0]decyl-.

- Unter "verbrücktem Heterocycloalkyl-" ist ein bicyclisches, gesättigtes Ringsystem mit insgesamt 6 bis 10 Ringatomen zu verstehen, in welchem sich die beiden Ringe zwei Atome teilen, die nicht direkt benachbart zueinander sind, und welches über 1 bis 3 Heteroatome wie voranstehend
- 10 definiert, in beliebiger Kombination verfügt. Beispiele sind Azabicyclo[2.2.1]heptyl-, Oxazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Thiazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Diazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Azabicyclo[2.2.2]octyl-, Diazabicyclo[2.2.2]octyl-, Oxazabicyclo[2.2.2]octyl-, Thiazabicyclo[2.2.2]octyl-, Azabicyclo[3.2.1]octyl-, Diazabicyclo[3.2.1]octyl-, Oxazabicyclo[3.2.1]octyl-, Thiazabicyclo[3.2.1]octyl-, Azabicyclo[3.3.1]nonyl-,
- 15 Diazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Oxazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Thiazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Azabicyclo[4.2.1]nonyl-, Diazabicyclo[4.2.1]nonyl-, Oxazabicyclo[4.2.1]nonyl-, Thiazabicyclo[4.2.1]nonyl-, Azabicyclo[3.3.2]decyl-, Diazabicyclo[3.3.2]decyl-, Oxazabicyclo[3.3.2]decyl-, Thiazabicyclo[3.3.2]decyl- oder Azabicyclo[4.2.2]decyl-.
- 20 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- bis 7-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppen, besonders bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppen. Beispielhaft zu nennen sind 4H-Pyranyl, 2H-Pyranyl, 2,5-Dihydro-1H-pyrrolyl, [1,3]Dioxolyl,
- 25 4H-[1,3,4]Thiadiazinyl, 2,5-Dihydrofuranyl, 2,3-Dihydrofuranyl, 2,5-Dihydrothiophenyl, 2,3-Dihydrothiophenyl, 4,5-Dihydrooxazolyl, und 4H-[1,4]Thiazinyl.

- Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren
- 30 Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von der allgemeinen Formel (I) umfassten Verbindungen 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,
- 35 Solvate und Solvate der Salze handelt.

Ebenfalls als von der vorliegenden Erfindung als umfasst anzusehen ist die Verwendung der Salze

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
5 Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säure-additionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der

- 10 Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

- 15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen kristallinen und polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen, wobei die Polymorphe entweder als einzelne Polymorphe oder als Gemisch mehrerer Polymorphe in allen Konzentrationsbereichen vorliegen können.
- 20 Die vorliegende Erfindung betrifft auch Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäßen 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
25 bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen
30 stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können am Kohlenstoffatom, an welches die Substituenten R^4 und R^5 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)
35 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
- 5 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^4 und R^5 gebundene Kohlenstoffatom repräsentierte Asymmetriezentrum (R)-konfiguriert ist.

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

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

- 15 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
- 20 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), ^{11}C , ^{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 erfin-
- 25 dungsgemäßen 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
- 30 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
- 35 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 systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, beispielsweise oral, parenteral,
- 5 pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

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

- 10 Für die orale Applikation eignen sich alle dem Fachmann an sich bekannten Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell abgeben können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können hierbei in kristalliner, amorpher oder gelöster Form enthalten sein, beispielsweise in Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit
- 15 magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallenden Tabletten, in Filmen/Oblaten, in Filmen/Lyophilisaten, in Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), in Dragees, in Granulaten, in Pellets, in Pulvern, in Emulsionen, in Suspensionen, in Aerosolen oder in Lösungen.
- 20 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (beispielsweise intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (beispielsweise 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,
- 25 Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

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

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt
- 35 werden. Dies kann in an sich dem Fachmann bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel

(beispielsweise flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (beispielsweise Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe
5 (beispielsweise anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

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

Die Formulierung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu pharmazeutischen Präparaten erfolgt in dem Fachmann an sich bekannter Weise, indem man den oder die Wirkstoffe mit den in der
15 Galenik gebräuchlichen Hilfsstoffen in die gewünschte Applikationsform überführt.

Als Hilfsstoffe können dabei beispielsweise Trägersubstanzen, Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel, Ab- und Adsorptionsmittel, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel, Cosolventien, Emulgatoren, Lösungsvermittler, Geschmackskorrigentien,
20 Färbemittel, Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, 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.

Die pharmazeutischen Formulierungen können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees,
25 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.

Hilfsstoffe im Sinne der Erfindung können beispielsweise Salze, Saccharide (Mono-, Di-, Tri-,
30 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.

Für die orale oder perorale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen,
35 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 sowie zur Prophylaxe und/oder Therapie von gutartige Prostatahyperplasien (BPH), soliden Tumoren und hämatologischen Tumoren.

Als solide Tumoren sind erfindungsgemäß beispielsweise Tumoren 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 Tumoren.

- 10 Als hämatologische Tumoren sind beispielsweise behandelbar multiple Myelome, Lymphome oder Leukämien.

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

- 15 Mammakarzinome und entzündliches Mammakarzinom.

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

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

- 20 Als Tumoren der männlichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar Prostatakarzinome, Maligne Nebenhodentumoren, Maligne Hodentumoren und Peniskarzinome.

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

- 25 Als Tumoren des Magen- Darm-Traktes sind beispielsweise behandelbar kolorektale Karzinome, Analkarzinome, Magenkarzinome, Pankreaskarzinome, Ösophaguskarzinome, Gallenblasenkarzinome, Dünndarmkarzinome, Speicheldrüsenkarzinome, neuroendokrine Tumoren und gastrointestinale Stromatumoren.

- 30 Als Tumoren des Urogenital-Traktes sind beispielsweise behandelbar Harnblasenkarzinome, Nierenzellkarzinome, und Karzinome des Nierenbeckens und der ableitenden Harnwege.

Als Tumoren des Auges sind beispielsweise behandelbar Retinoblastome und intraokulare

Melanome.

Als Tumoren der Leber sind beispielsweise behandelbar hepatozelluläre Karzinome und cholangiozelluläre Karzinome.

- Als Tumoren der Haut sind beispielsweise behandelbar maligne Melanome, Basaliome,
5 Spinaliome, Kaposi-Sarkome und Merkelzellkarzinome.

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

Als Sarkome sind beispielsweise behandelbar Weichteilsarkome und Osteosarkome.

- Als Lymphome sind beispielsweise behandelbar Non-Hodgkin's-Lymphome, Hodgkin's-
10 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 Haarzellleukämien.

- 15 Vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen,
20 Nierenzellkarzinomen, hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und kolorektalen Karzinomen.

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

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

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

und/oder Bakterien-induzierte Sepsis.

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

- 5 - 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,
- 10 - 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
- 15 (Arthrosen); traumatische Arthritiden; Kollagenosen jeglicher Genese, beispielsweise systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis, Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom,
- Allergien, die mit entzündlichen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: alle Formen allergischer Reaktionen, beispielsweise Quincke Ödem, Heuschnupfen,
- 20 Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Kontaktdermatitis,
- Gefäßentzündungen (Vaskulitiden): Panarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Erythema nodosum,
- Dermatologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder
- 25 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-
- 30 Zell Lymphome,
- Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: nephrotisches Syndrom; alle Nephritiden,

- Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: akuter Leberzellzerfall; akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, beispielsweise viral, toxisch, arzneimittelinduziert; 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, beispielsweise glutensensitive Enteropathie (einheimische Sprue),
- Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen
10 Prozessen einhergehen: Analekzem; Fissuren; Hämorrhoiden; idiopathische Proktitis,
- Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: allergische Keratitis, Uveitis, Iritis; Konjunktivitis; Blepharitis; Neuritis nervi optici; Chlorioditis; Ophthalmia sympathica,
- Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen, allergischen
15 und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: allergische Rhinitis, Heuschnupfen; Otitis externa, beispielsweise bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.; Otitis media,
- Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem; multiple Sklerose; akute Encephalomyelitis; Meningitis; verschiedene Formen von Krampfanfällen,
20 beispielsweise BNS-Krämpfe,
- Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: erworbene hämolytische Anämie; idiopathische Thrombozytopenie,
- Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: akute lymphatische Leukämie; maligne Lymphome; Lymphogranulomatosen;
25 Lymphosarkome; ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinomen,
- Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: endokrine Orbitopathie; thyreotoxische Krise; Thyreoditis de Quervain; Hashimoto Thyreoditis; Morbus Basedow,
- 30 - Organ- und Gewebstransplantationen, Graft-versus-Host disease,
- Schwere Schockzuständen, beispielsweise 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 Adrenatitis, beispielsweise postinfektiös, Tumoren, Metastasen, etc;
- 5 angeborene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, beispielsweise kongenitaler Hypopituitarismus; erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, beispielsweise postinfektiös, Tumoren, etc.,
- Emesis, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen, beispielsweise in Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten bei Zytostatika-bedingten
- 10 Erbrechen,
- Schmerzen bei entzündlicher Genese, z.B. Lumbago.

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

- 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, Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson.

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

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

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

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

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

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

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der
- 30 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten

Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und kolorektalen Karzinomen.

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

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen in
- 10 Form von Tabletten enthaltend eine der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen,
- 15 Nierenzellkarzinomen, hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und kolorektalen Karzinomen.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen in
- Form von Tabletten enthaltend eine der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe
- 20 und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere Estrogenrezeptor-alpha negativen Mammakarzinomen, Melanomen oder multiplen Myelomen.

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

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

- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit einer 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
- 5 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
- 10 abschließend wäre:

- Abiraterone acetate, Abraxane, Acolbifen, Actimmun, Actinomycin D (Dactinomycin), Afatinib, Affinitak, Afinitor, Aldesleukin, Alendronsäure, Alfaferon, Alitretinoin, Allopurinol, Aloprim, Aloxi, Alpharadin, Altretamin, Amino- γ -glutethimid, Aminopterin, Amifostin, Amrubicin, Amsacrin, Anastrozol, Anzmet, Apatinib, Aranesp, Argabin, Arsen-trioxid, Aromasin, Arzoxifen,
- 15 Asoprisnil, L-Asparaginase, Atamestan, Atrasentan, Avastin, Axitinib, 5-Azacytidin, Azathioprin, BCG oder tice-BCG, Bendamustin, Bestatin, Beta-methason-Acetat, Betamethason-Natriumphosphat, Bexaroten, Bicalutamid, Bleomycin-Sulfat, Broxuridin, Bortezomib, Bosutinib, Busulfan, Cabazitaxel, Calcitonin, Campath, Camptothecin, Capecitabin, Carboplatin, Carfilzomib, Carmustin, Casodex, CCI-779, CDC-501, Cediranib, Cefeson, Celebrex, Celmoleukin, Cerubidin,
- 20 Cediranib, Chlorambucil, Cisplatin, Cladribin, Clodronsäure, Clofarabin, Colaspase, Copanlisib, Corixa, Crisnatol, Crizotinib, Cyclophosphamid, Cyproterone-Acetat, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Dasatinib, Daunorubicin, DaunoXome, Decadron, Decadron-Phosphat, Decitabin, Degarelix, Delestrogen, Denileukin Diftitox, Depomedrol, Deslorelin, Dexrazoxan, Diethylstilbestrol, Diflucan, 2',2'-Difluordeoxycytidin, DN-101, Docetaxel, Doxifluridin,
- 25 Doxo- γ -rubicin (Adriamycin), Dronabinol, dSLIM, Dutasterid, DW-166HC, Edotecarin, 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,
- 30 Finasterid, Fligrastim, Floxuridin, Fluconazol, Fludarabin, 5-Fluordeoxyuridin-Monophosphat, 5-Fluoruracil (5-FU), Flu- γ -oxy- γ -mesteron, Flutamid, Folotin, Formestan, Fosteabin, Fotemustin, Fulvestrant, Gammagard, Gefitinib, Gemcitabin, Gemtuzumab, Gleevec, Gliadel, Goserelin, Gossypol, Granisetron-Hydrochlorid, Hexamethylmelamin, Histamin-Dihydrochlorid, Histrelin, Holmium-166-DOTPM, Hycamtin, Hydrocorton, erythro-Hydroxynonyladenin, Hydroxyharnstoff,
- 35 Hydroxyprogesteronecaproat, Ibandronsäure, Ibritumomab Tiuxetan, Idarubicin, Ifosfamid, Imatinib, Iniparib, Interferon-alpha, Interferon-alpha-2, Interferon-alpha-2 α , Interferon-alpha-2 β ,

- Interferon-alpha-n1, Interferon-alpha-n3, Interferon-beta, Interferon-gamma-1 α , Interleukin-2, Intron A, Iressa, Irinotecan, Ixabepilon, Keyhole limpet Hemocyanin, Kytril, Lanreotid, Lapatinib, Lasofoxifen, Lenalidomid, Lentinan-Sulfat, Lestaurtinib, Letrozol, Leucovorin, Leuprolid, Leuprolid-Acetate, Levamisol, Levofolinsäure-Calciumsalz, Levothroid, Levoxyl, Libra,
- 5 liposomales MTP-PE, Lomustin, Lonafarnib, Lonidamin, Marinol, Mechlorethamin, Mecobalamin, Medroxyprogesteron-Acetate, Megestrol-Acetate, Melfalan, Menest, 6-Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Metvix, Miltefosin, Minocyclin, Minodronat, Miproxifen, Mitomycin C, Mitotan, Mitoxantron, Modrenal, MS-209, MX-6, Myocet, Nafarelin, Nedaplatin, Nelarabine, Nemorubicin, Neovastat, Neratinib, Neulasta, Neumega, Neupogen, Nilotimib, Nilutamid, Nimustin, Nolatrexed,
- 10 Nolvadex, NSC-631570, Obatoclox, Oblimersen, OCT-43, Octreotid, Olaparib, Ondansetron-Hydrochlorid, Onko-TCS, Orapred, Osidem, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pamidronat-Dinatrium, Pazopanib, Pediapred, Pegaspargase, Pegasys, Pemetrexed, Pentostatin, N-Phosphono-acetyl-L-Aspartat, Picibanil, Pilocarpin-Hydrochlorid, Pirarubicin, Plerixafor, Plicamycin, PN-401, Porfimer-Natrium, Prednimustin, Prednisolon, Prednison, Premarin, Procarbazine, Procrit, QS-21,
- 15 Quazepam, R-1589, Raloxifene, Raltitrexed, Ranpirnas, RDEA119, Rebif, Regorafenib, 13-cis-Retinsäure, Rhenium-186-Etidronat, Rituximab, Roferon-A, Romidepsin, Romurtid, Ruxolitinib, Salagen, Salinomycin, Sandostatin, Sargramostim, Satraplatin, Semaxatinib, Semustin, Seocalcitol, Sipuleucel-T, Sizofiran, Sobuzoxan, Solu-Medrol, Sorafenib, Streptozocin, Strontium-89-chlorid, Sunitinib, Synthroid, T-138067, Tamoxifen, Tamsulosin, Tarceva, Tasonermin, Tastolacton,
- 20 Taxoprexin, Taxoter, Teceleukin, Temozolomid, Temsirolimus, Teniposid, Testosteron-Propionat, Testred, Thalidomid, Thymosin-alpha-1, Thioguanin, Thiotepa, Thyrotropin, Tiazorufin, Tiludronsäure, Tipifarnib, Tirapazamin, TLK-286, Toceranib, Topotecan, Toremifen, Tositumomab, Tastuzumab, Teosulfan, TransMID-107R, Tretinoin, Trexall, Trimethylmelamin, Trimetrexat, Triptorelin-Acetate, Triptorelin-Pamoat, Trofosamid, UFT, Uridin, Valrubicin,
- 25 Valspodar, Vandetanib, Vapreotid, Vatalanib, Vemurafinib, Verte-porfin, Vesnarinon, Vinblastin, 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,

- 30 Denosumab, Edrecolomab, Gemtuzumab, Ibritumomab, Ipilimumab, Ofatumumab, Panitumumab, Pertuzumab, Rituximab, Tositumumab oder Trastuzumabsowie mit rekombinanten Proteinen kombinieren.

Insbesondere können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit gegen die

Angiogenese gerichtete Therapien wie z.B. Bevacizumab, Axitinib, Regorafenib, Cediranib,

- 35 Sorafenib, Sunitinib, Lenalidomid, Copanlisib oder Thalidomid zum Einsatz kommen.

Kombinationen mit Antihormonen und steroidalen metabolischen Enzyminhibitoren sind wegen ihres günstigen Nebenwirkungsprofils besonders geeignet.

Kombinationen mit P-TEFb- und CDK9-Inhibitoren sind wegen der möglichen synergistischen Effekte ebenfalls besonders geeignet.

- 5 Generell können mit der Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen, 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;
- 15
- das Erreichen einer höheren Ansprechrate auf die Therapie;
 - 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. Die chemischen Verschiebungen δ sind angegeben in ppm (parts per million).
- 10 ACN Acetonitril
 BOC *tert*-Butoxycarbonyl
 Bsp Beispiel
 (+)-BINAP (*R*)-(+)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (CAS 76189-55-4)
 (±)-BINAP 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (racemisch, CAS 98327-87-8)
- 15 CDCl₃ Deuteriochloroform
 CHAPS 3-{Dimethyl[3-(4-{5,9,16-trihydroxy-2,15-dimethyltetracyclo
 [8.7.0.02,7.011,15]heptadecan-14-yl}pentanamido)propyl]-
 azaniumyl}propan-1-sulfonat
 DAD Dioden Array Detektor
- 20 dba Dibenzylidenaceton
 DCC Dicyclohexylcarbodiimid
 DMA *N,N*-Dimethylacetamid
 DMF *N,N*-Dimethylformamid
 DMSO-d₆ deuteriertes Dimethylsulfoxid
- 25 DMSO Dimethylsulfoxid
 EE Ethylacetat
 FCS Fetales Kälber Albumin
 HATU (7-Aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium
 hexafluorophosphat
- 30 HEPES 2-{4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl}-ethansulfonsäure
 HPLC Hochdruckflüssigkeitschromatographie
 KOtBu Kalium-*tert*-butanolat
 LCMS Flüssigchromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
 RP-HPLC Reversed Phase Hochdruckflüssigkeitschromatographie
- 35 RT Raumtemperatur
 Rt Retentionszeit
 T3P 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxid

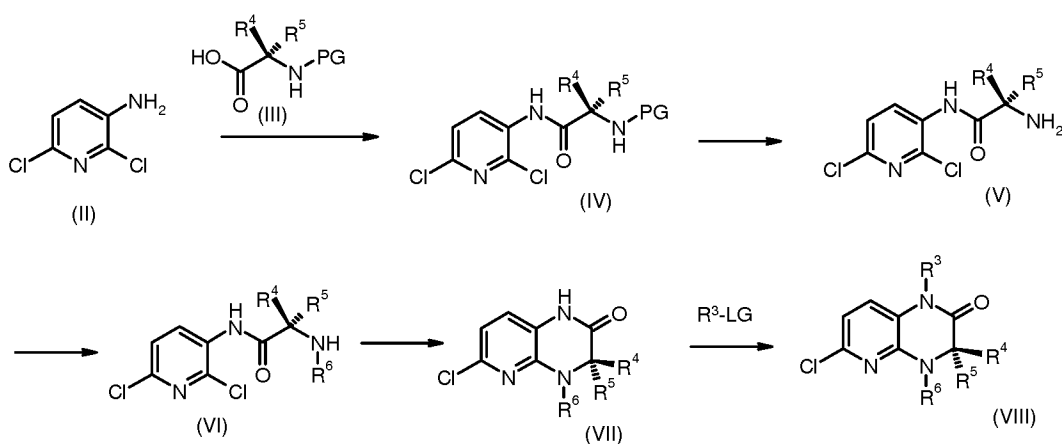
- 67 -

TBTU	(Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluoroborat
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
UPLC	Ultra high performance Chromatographie
5 Xanthphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen

Allgemeine Beschreibung der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I

- Im Folgenden werden anhand der Schemata 1, 2, 3 und 4 allgemeine Verfahren, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet werden, beschrieben.
- Zusätzlich zu den in oben genannten Schemata beschriebenen Synthesesequenzen können, entsprechend den allgemeinen Kenntnissen des Fachmannes in der Organischen Chemie, auch weitere Synthesewege für die Synthese von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beschriftet werden. Die Reihenfolge der in den nachfolgenden Schemata gezeigten Syntheseschritte ist nicht bindend, und Syntheseschritte aus verschiedenen der nachfolgend gezeigten Schemata können gegebenenfalls zu neuen Sequenzen kombiniert werden. Zusätzlich können Interkonversionen der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 vor oder nach den gezeigten Synthesestufen durchgeführt werden. Beispiele für solche Umwandlungen sind die Einführung oder Abspaltung von Schutzgruppen, Reduktion oder Oxidation funktioneller Gruppen, reduktive Aminierung, Halogenierung, Metallierung, metallkatalysierte Kupplungsreaktionen, Substitutionsreaktionen oder weitere dem 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 Substituenten R^4 und R^5 vorliegen, sind chiral und können als Enantiomerengemische, beispielsweise Racemate, oder als reine Enantiomeren auftreten. Die genannten Enantiomerengemische lassen sich durch die dem Fachmann geläufigen Trennmethode, beispielsweise präparativer HPLC an einer chiralen stationären Phase, in die Enantiomeren separieren.
- Schema 1 illustriert den Aufbau von Zwischenprodukten der Formel (VIII) aus einfachen Pyridinderivaten wie 3-Amino-2,6-dichlorpyridin ((II), CAS-Nr. 62476-56-6). Hierzu werden Stickstoffatom-geschützte Aminosäuren der Formel (III), in denen R^4 und R^5 definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), und in denen PG für eine Schutzgruppe wie z.B. Boc, Cbz oder auch Fmoc steht, mit geeigneten Aminopyridin-Derivaten, beispielsweise 3-Amino-2,6-dichlorpyridin ((II), CAS-Nr. 62476-56-6), umgesetzt. Dabei werden für den Fachmann bekannte Kupplungsreagenzien wie T3P, TBTU, HATU oder DCC eingesetzt. 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). Verbindungen der Formel (III) sind dem Fachmann bekannt und kommerziell erhältlich. Die erhaltenen Verbindungen der Formel (IV) werden dann durch Abspaltung der Schutzgruppe PG am Amin durch geeignete Methoden zu den Verbindungen der Formel (V) umgesetzt. Dazu ist eine Vielzahl an Methoden bekannt, die in Standardwerken nachzulesen sind (siehe z.B. T.W. Greene und P.G.M. Wuts in: Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Auflage, Wiley 1999). Die weitere Umsetzung zu Verbindungen der Formel (VI) unter Einführung des Restes R^6 , der definiert ist wie für die allgemeine Formel (I), kann bevorzugt durch die für den Fachmann bekannte reduktive Aminierung durchgeführt werden (für repräsentative Vorschriften siehe z.B. US2010/105906 A1). Dabei wird das primäre Amin (V), als freie Base oder in Salzform, mit einem zur Einführung von R^6 geeigneten Aldehyd oder Keton in situ zu einem Imin umgesetzt und dieses anschließend durch Zugabe eines geeigneten Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumtriacetoxyborhydrid zum sekundären Amin der Formel (VI) transformiert. Die sekundären Amine der Formel (VI) lassen sich durch Cyclisierung zu Dihydropyridopyrazinonen der Formel (VII) umsetzen. Dazu kann man Verbindungen der Formel (VI) in Anwesenheit einer geeigneten Base, beispielsweise einem Trialkylamin wie Triethylamin oder *N,N*-Diisopropylethylamin, unter erhöhter Temperatur umsetzen (siehe dazu auch WO2010/96426 A2, Example 16). Die nachfolgende Alkylierung zu Verbindungen der Formel (VIII) kann durch Umsetzung mit R^3 -LG, worin R^3 definiert ist wie in der allgemeinen Formel (I) und worin LG für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Iodid oder Bromid, steht, in Gegenwart einer geeigneten Base wie Natriumhydrid, nach für den Fachmann bekannten Bedingungen erfolgen.

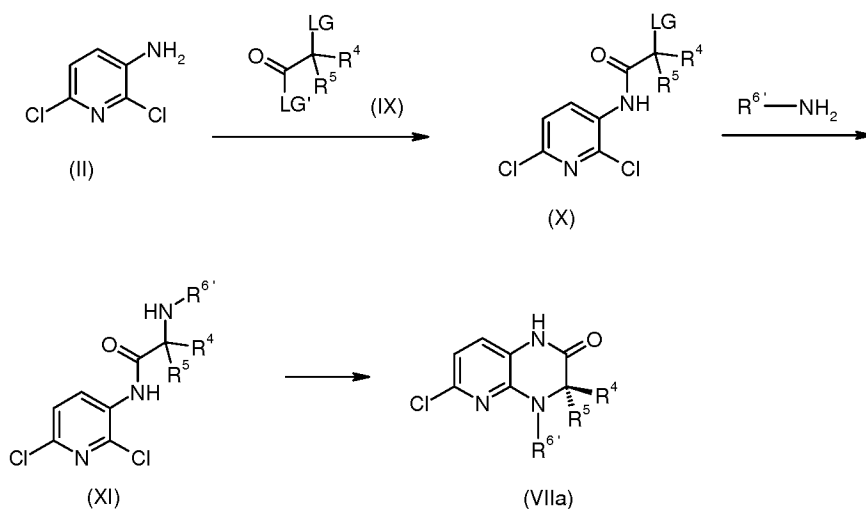


25

Schema 1: Synthese von Zwischenprodukten der Formel (VIII) aus 3-Amino-2,6-dichlorpyridin (II).

Die Herstellung von Zwischenstufen der Formel (VIIa), in denen R^6 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl gemäß der Definition für R^6 in der allgemeinen Formel (I) steht, ist in Schema 2 beschrieben.

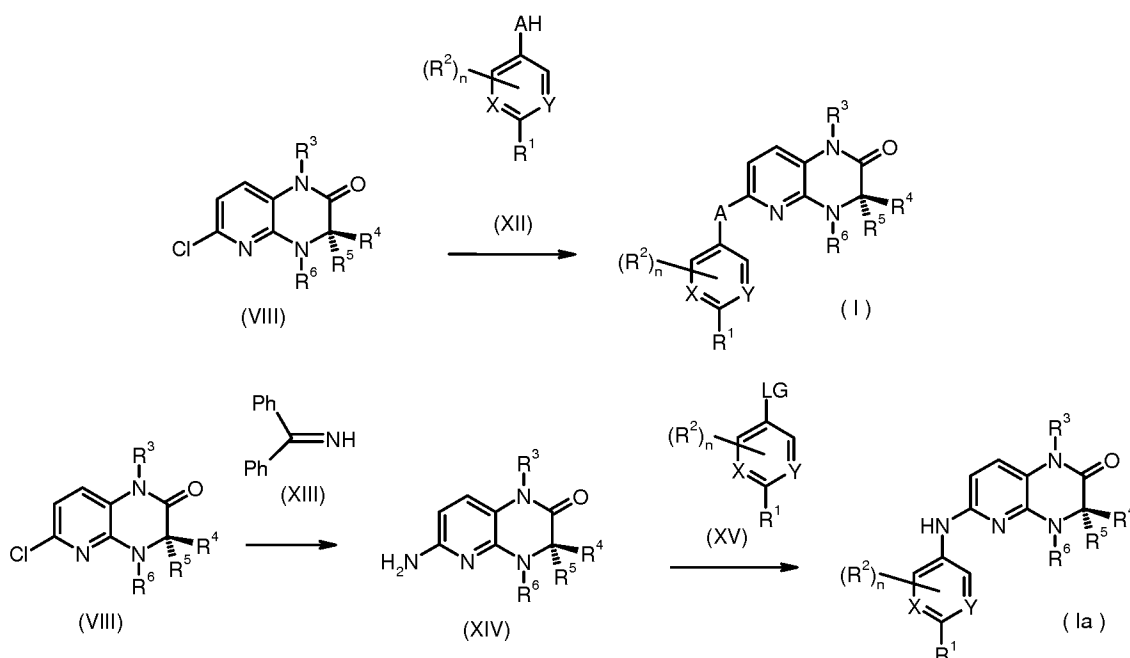
- 3-Amino-2,6-dichlorpyridin ((II), CAS-Nr. 62476-56-6) wird umgesetzt mit Verbindungen der Formel (IX), in denen R^4 und R^5 definiert sind wie für die allgemeine Formel (I), und in denen LG und LG' unabhängig voneinander jeweils für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Chlor oder Brom, stehen, wie z.B. 2-Brompropionylbromid (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, *N,N*-Diisopropylethylamin oder Pyridin umgesetzt. Die Base kann auch als Lösungsmittel eingesetzt werden. Dabei werden Verbindungen der Formel (X) erhalten. Diese Intermediate (X) werden mit Anilinen der Formel R^6 -NH₂, in denen R^6 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl gemäß der Definition für R^6 in der allgemeinen Formel (I) steht, umgesetzt zu Verbindungen der Formel (XI). Diese Reaktion kann durch Umsetzung in verschiedenen Lösungsmitteln wie Toluol oder Acetonitril und unter Zusatz einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat, *N,N*-Diisopropylethylamin oder Triethylamin bei erhöhter Temperatur erfolgen (Org. Lett. (2008), **10**, S. 2905 ff, S. P. Marsden et al.).
- Dihydropyridopyrazinone der Formel (VIIa), bei der R^6 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl gemäß der Definition für R^6 in der allgemeinen Formel (I) steht, werden erhalten durch Cyclisierung der Verbindungen der Formel (XI) in Anwesenheit einer geeigneten Base wie zum Beispiel Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin oder Kaliumcarbonat unter erhöhter Temperatur in Lösungsmitteln wie zum Beispiel *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder auch Dimethylsulfoxid (siehe dazu auch WO2010/96426 A2, Example 16). Aus diesen Intermediaten der Formel (VIIa) lassen sich gemäß den Schemata 1 und 3 die entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) herstellen, in denen R^6 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl gemäß der Definition für R^6 in der allgemeinen Formel (I) steht. Dabei werden die genannten Verbindungen der Formel (I) als Racemate erhalten, sofern R^4 und R^5 voneinander verschieden sind. Diese können gegebenenfalls mit den für den Fachmann geläufigen Trennmethoden, beispielsweise präparativer HPLC an einer chiralen stationären Phase, in die Enantiomeren separiert werden.



Schema 2: Herstellung von Zwischenprodukten der Formel (VIIa) aus 3-Amino-2,6-dichlorpyridin (II).

5

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel (I) erfolgt gemäß Schema 3. Hierbei können Verbindungen der Formel (VIII) mit Verbindungen der Formel (XII), in denen A, X, Y, R¹, R² und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), in einer Palladium-
- 10 katalysierten Kupplungsreaktion nach Buchwald und Hartwig direkt zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden (z.B. in K. Malagu et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (2009), vol 19, p5950-53; P. Fernandez et al. WO2011/101644). In einer alternativen Verfahrensvariante können die chlorierten Zwischenprodukte der Formel (VIII) durch Umsetzung mit einem Aminierungsreagenz, beispielsweise 1,1-Diphenylmethanimin (XIII), in Gegenwart
- 15 eines katalytisch wirkenden Palladium-Reagens, beispielsweise Tris(dibenzylidenaceton)palladium(0), in die korrespondierenden Amine der Formel (XIV) überführt werden (z.B. in J. Kempson, Bioorg. Med. Chem. Lett. (2009), vol 19, p2646-49). Nachfolgend kann in einer Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion mit Verbindungen der Formel (XV), in denen X, Y, R¹, R² und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), und in
- 20 denen LG für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Iodo, steht, nach Buchwald und Hartwig direkt zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ia) umgesetzt werden, die eine Teilmenge der allgemeinen Formel (I) ist mit der Maßgabe, dass A für -NH- steht.



Schema 3: Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) aus Verbindungen der Formeln (VIII) und (XII).

5

Verbindungen der Formeln (XII) und (XV) sind in zahlreichen Fällen käuflich, oder die Verbindungen selbst beziehungsweise zu ihrer Herstellung geeignete Methoden sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise können sie erhalten werden durch Umsetzung von kommerziell

- erhältlichen Fluor-nitroarenen der Formel (XVI) mit entsprechender Substitution, wie z.B.
- 10 4-Fluornitrobenzol (CAS 350-46-9) oder 2-Fluor-5-nitroanisol (CAS 454-16-0) mit Thiolen der Formel R^7-SH , in denen R^7 definiert ist wie in der allgemeinen Formel (I), beispielsweise Methanthiol, Ethanthiol, Propanthiol, Propan-2-thiol, Cyclopropanthiol oder den weiteren homologen Thiolen unter Zusatz einer Base wie Natrium-, Caesium- oder Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Natriumhydrid (z.B. analog U. Luecking et al., US2011/251222; A. Kondoh et
- 15 al., Tetrahedron (2006), vol 62, p2357-60). Thiole der Formel R^7-SH sind dem Fachmann bekannt und in großer struktureller Vielfalt käuflich oder in der Literatur beschrieben.

Dabei werden Verbindungen gemäss (XVII) erhalten, in denen X, Y, R^2 , R^7 und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I). Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII), in denen X, Y, R^2 , R^7 und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), können erhalten werden durch

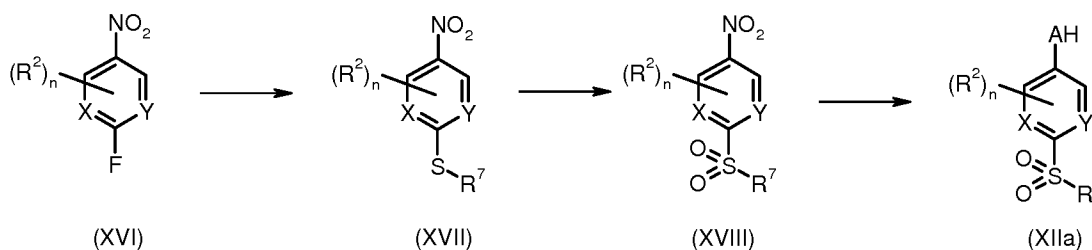
- 20 Oxidation des Schwefelatoms der Verbindungen der Formel (XVII) mit geeigneten Reagenzien wie Kaliumperoxosulfat (Oxone®, CAS 70693-62-8), *meta*-Chlorperbenzoesäure oder Wasserstoffperoxid (z.B. analog J. M. Zapico, Org. Biomol. Chem., (2011), vol 9, P4587-99). Dabei können die Sulfone der allgemeinen Formel (XVIII) in reiner Form oder als Gemische mit den korrespondierenden Sulfoxiden erhalten werden, die sich in dem Fachmann bekannter Weise

auftrennen lassen.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (XIIa), in denen AH für NH_2 steht und X, Y, R^2 , R^7 und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), wird eine für den Fachmann bekannte Reduktion der Verbindungen (XVIII) mit Wasserstoff und einem geeigneten Katalysator oder der Verwendung von Eisen, Zink oder Zinndichlorid als Reduktionsmittel durchgeführt. Als Katalysator für die Reduktion mit Wasserstoff eignen sich z.B. Palladium oder Platin, welche auf verschiedenen heterogenen Trägern wie Aktivkohle, Aluminiumoxid oder anderen gängigen Trägern fixiert sein kann, oder auch z.B. Raney-Nickel. Die Reduktion der Nitro Gruppe unter Verwendung von einem Metall oder Metallsalz erfolgt häufig unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure, Essigsäure oder Ammoniumchlorid.

Verbindungen der allgemeinen Formel (XII), bei der A für $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl})-$ entsprechend allgemeiner Formel (I) steht, können durch für den Fachmann allgemein bekannte Umsetzung von Verbindungen der Formel (XIIa) mit entsprechenden Aldehyden wie Formaldehyd, Acetaldehyd oder Propionaldehyd und einem Reduktionsmittel wie z.B. Natriumtriaceoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid oder auch durch Reduktion mit Wasserstoff und einem entsprechenden Katalysator wie z.B. Palladium auf Aktivkohle erhalten werden.

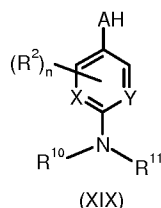
Verbindungen der allgemeinen Formel (XII), bei der A für $-\text{O}-$ entsprechend der allgemeinen Formel (I) steht, können durch für den Fachmann allgemein bekannte Umsetzungen von Verbindungen der Formel (XIIa) beispielsweise mit Natriumnitrit in wässriger saurer Lösung und anschließendem Erhitzen mit einem Kupferkatalysator erhalten werden. Diese Umsetzung ist dem Fachmann allgemein als Sandmeyer-Reaktion bekannt.



- 25 **Schema 4:** Herstellung von Zwischenprodukten der Formel (XIIa) aus Verbindungen der Formeln (XVI).

Amine der allgemeinen Formel (XIX), in denen A, X, Y, R², R¹⁰, R¹¹ und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), sind dem Fachmann bekannt, vielfach käuflich oder literaturbekannt, und können mit dem Fachmann geläufigen Methoden, wie sie für einige der Zwischenprodukte der Formel (XIX) im Experimentellen Teil beschrieben sind, erhalten werden.

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.

15 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.

Stöchiometrie von Salzformen

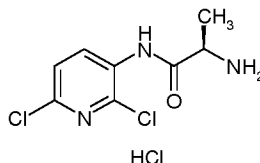
20 Wenn bei den im Folgenden beschriebenen Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen der Erfindung eine Verbindung in der Form eines Salzes der korrespondierenden Base bzw. Säure aufgeführt ist, so ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung eines solchen Salzes, wie es nach dem jeweiligen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

Sinngemäß gleiches gilt für den Fall, dass Synthese-Intermediate oder Ausführungsbeispiele oder Salze hiervon nach den beschriebenen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren in Form von

30 Solvaten, wie beispielsweise Hydraten, erhalten wurden, deren stöchiometrische Zusammensetzung (sofern definierter Art) nicht bekannt ist.

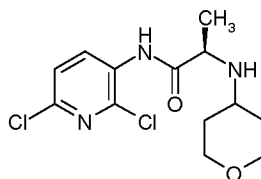
Herstellung der Intermediate**Intermediat 1:*****N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid Hydrochlorid**

5



- Eine Lösung von 50 g 3-Amino-2,6-dichlorpyridin (CAS62476-56-6) und 56.3 g D-Boc-alanin in 400 ml Pyridin wurde bei 0°C langsam mit einer 886 ml einer 50% Lösung von T3P (in Ethylacetat) versetzt. Man ließ weiter 4 Stunden bei 0°C und 16 Stunden bei RT rühren. Es wurde auf Eiswasser gegeben und vorsichtig mit Kaliumcarbonat versetzt, bis die Lösung basisch war. Der Ansatz wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 73 g {(2*R*)-1-[(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl} *tert*-butylcarbamat. Diese wurden in 370 ml Dioxan aufgenommen und bei RT mit 89 ml conc. Salzsäure versetzt. Es wurde 90 min. bei RT gerührt, mit 1000 ml Ethylacetat versetzt und der pH mit Natriumhydroxid alkalisch eingestellt. Die Suspension wurde dekantiert, die Phasen getrennt und die organische Phase vollständig im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen und langsam mit 260 ml 1N HCl (Lösung in Diethylether) versetzt. Der Ansatz wurde auf 0°C gekühlt und der Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wurde mit wenig Diethylether nachgewaschen und im Trockenschrank getrocknet. Man erhielt 45.6 g *N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid Hydrochlorid.
- 10
- 15
- 20

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.50 (d, 3H); 4.23 (bq, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.42 (bs, 1H); 10.58 (s, 1H).
- 25

Intermediat 2:***N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-*N*²-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-D-alaninamid**

5

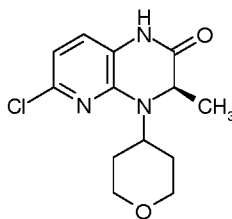
Eine Suspension von 20 g Intermediat 1 und 9.6 g Tetrahydro-4H-pyran-4-on in 1.07 L Dichlormethan wurde bei 0°C mit 12.1 g Natriumacetat und 47 g Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Es wurde 16 Stunden unter Erwärmung auf RT gerührt. Der Ansatz wurde vorsichtig in gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) gereinigt. Man erhielt 15 g *N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-*N*²-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-D-alaninamid.

10

15

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35-1.57 (m, 2H); 1.44 (d, 3H); 1.84 (dq, 1H); 1.95 (dq, 1H); 2.63-2.82 (m, 1H); 3.38 (td, 1H); 3.45 (q, 1H); 3.91-4.08 (m, 2H); 7.28 (d, 1H); 8.84 (d, 1H).

20

Intermediat 3:**(3*R*)-6-Chlor-3-methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on**

25

Eine Lösung von 7.8 g Intermediat 2 und 31.7 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 170 ml DMF wurde auf 4 einzelne, verschlossene Druckgefäße verteilt und diese wurden 10 Stunden bei 175°C Badtemperatur geheizt. Die Lösungen wurde nach Abkühlen auf RT wieder vereint, mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit halbgesättigter wässriger Natriumchloridlösung extrahiert. Die

30

organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt. Man erhielt 4.1 g (3*R*)-6-Chlor-3-methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.

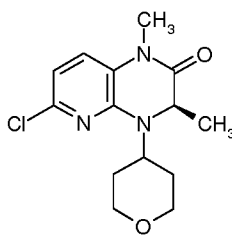
5

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (d, 3H); 1.65 (d, 1H); 1.82 (dq, 1H); 1.98 (dq, 1H); 2.07 (d, 1H); 3.57 (qd, 2H); 4.03-4.12 (m, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.55 (tt, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.92 (d, 1H); 8.92 (s, 1H).

10

Intermediat 4:

(3*R*)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on



15

Eine Lösung von 3.2 g Intermediat 3, 647 mg Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 1.01 ml Methyljodid in 137 ml DMF wurde 16 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Man erhielt 2.8 g (3*R*)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.

20

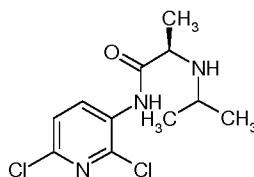
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, 3H); 1.66 (dq, 1H); 1.82 (dq, 1H); 1.97 (qd, 1H); 2.06 (dq, 1H); 3.32 (s, 3H); 3.57 (tdd, 2H); 4.01-4.13 (m, 2H); 4.32 (q, 1H); 4.55 (tt, 1H); 6.70 (d, 1H); 7.01 (d, 1H).

25

Chirale HPLC: Rt = 5.92 min (97%ee)

30

Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralpak IC 5μm 100x4.6 mm; Eluent: Hexan/2-Propanol 70:30; Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 μl (1mg/ml Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

Intermediat 5:***N*²-(1-Methylethyl)-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid**

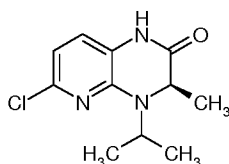
5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 2 wurde *N*²-(1-Methylethyl)-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid ausgehend von 0.5 g Intermediat 1, 0.27 ml Aceton, 303 mg Natriumacetat und 1.18 g Natriumtriacetoxyborhydrid in 40 ml Dichlormethan bei 0°C hergestellt. Man erhielt 420 mg *N*²-(1-Methylethyl)-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid. Dieses wurde direkt in die Synthese der nächsten Stufe eingesetzt.

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.02 (d, 3H); 1.05 (d, 3H); 1.27 (d, 3H); 2.77 (sp, 1H); 3.30 (q, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.67 (d, 1H).

15

Intermediat 6:**(3*R*)-6-Chlor-3-methyl-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on**

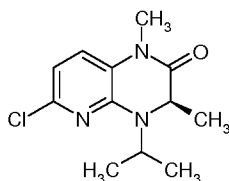
20

In Analogie zur Synthese von Intermediat 3 wurde (3*R*)-6-Chlor-3-methyl-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 420 mg Intermediat 5 und 2.1 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 40 ml DMF durch 72 Stunden Erhitzen bei 170°C Badtemperatur hergestellt. Man erhielt 320 mg (3*R*)-6-Chlor-3-methyl-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on.

25

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (d, 3H); 1.24 (d, 3H); 1.27 (d, 3H); 4.16 (q, 1H); 4.43 (sp, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 10.56 (s, 1H).

30

Intermediat 7:**(3R)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on**

5

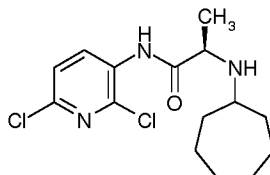
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 4 wurde (3R)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 320 mg Intermediat 6, 80 mg

Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 0.13 ml Methyljodid in 20 ml DMF hergestellt. Nach

10 Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 2:1) erhielt man 280 mg (3R)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.12 (d, 3H); 1.23 (d, 3H); 1.27 (d, 3H); 3.22 (s, 3H); 4.32 (q, 1H); 4.47 (sp, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.31 (d, 1H).

15

Intermediat 8:**N²-Cycloheptyl-N-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid**

20

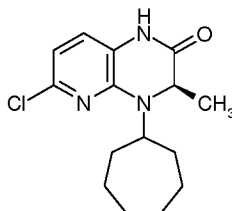
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 2 wurde N²-Cycloheptyl-N-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid ausgehend von 1.5 g Intermediat 1, 809 mg Cycloheptanon, 909 mg Natriumacetat und 3.5 g Natriumtriacetoxyborhydrid in 80 ml Dichlormethan bei 0°C hergestellt. Man erhielt 1.4

25 g N²-Cycloheptyl-N-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.26 (d, 3H); 1.29-1.42 (m, 4H); 1.42-1.55 (m, 4H); 1.55-1.69 (m, 3H); 1.75-1.88 (m, 2H); 2.56-2.67 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.68 (d, 1H).

Intermediat 9:**(3R)-6-Chlor-4-cycloheptyl-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on**

5

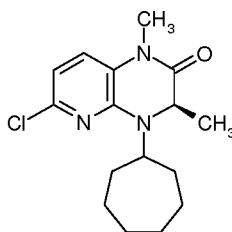


In Analogie zur Synthese von Intermediat 3 wurde (3R)-6-Chlor-4-cycloheptyl-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 1.4 g Intermediat 8 und 5.77 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 70 ml DMF durch 72 Stunden Erhitzen bei 170°C Badtemperatur
10 hergestellt. Man erhielt 1.18 g (3R)-6-Chlor-4-cycloheptyl-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (d, 3H); 1.37-1.63 (m, 6H); 1.63-2.00 (m, 6H); 3.96-
15 4.09 (m, 1H); 4.17 (q, 1H); 6.64 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 10.57 (s, 1H).

Intermediat 10:**(3R)-6-Chlor-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on**

20



In Analogie zur Herstellung von Intermediat 4 wurde (3R)-6-Chlor-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 1.18 g Intermediat 9, 241 mg
25 Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 0.38 ml Methyljodid in 50 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 3:1) erhielt man 1.11 g (3R)-6-Chlor-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

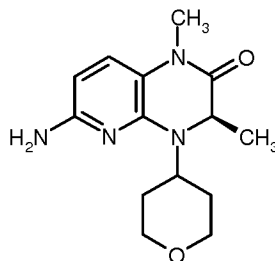
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.13 (d, 3H); 1.38-1.63 (m, 6H); 1.63-1.84 (m, 4H); 1.83-

- 81 -

2.03 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 4.00-4.14 (m, 1H); 4.32 (q, 1H); 6.75 (d, 1H); 7.29 (d, 1H).

Intermediat 11:

- 5 **(3R)-6-Amino-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on**

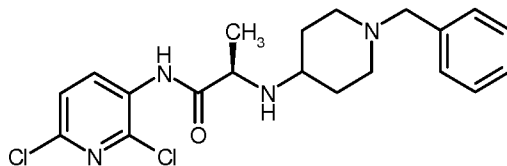


- 10 Eine Mischung von 1.0 g Intermediat 4, 699 mg 1,1-Diphenylmethanimin (CAS 1013-88-3), 147 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 505 mg Kalium-*tert*-butanolat und 200 mg ($\pm$)-BINAP in 20 ml Toluol wurde 4 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 110°C und 14 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde durch Celite filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 40 ml THF
- 15 aufgenommen. Dazu wurden bei RT 10 ml HCl in Dioxan Lösung (4M) zugegeben und 4 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde durch Zugabe von Natronlauge (2N) auf pH = 10 eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient bis 100 % Ethylacetat Anteil) gereinigt. Man erhielt 670 mg (3R)-6-
- 20 Amino-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

¹H-NMR (300 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.03 (d, 3H); 1.48-1.55 (m, 1H); 1.75 (qd, 1H); 1.90-1.92 (m, 2H); 3.14 (s, 3H); 3.33-3.42 (m, 2H); 3.88-3.97 (m, 2H); 4.11 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 5.42 (s, 2H); 5.86 (d, 1H); 7.06 (d, 1H).

Intermediat 12:***N*²-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-*D*-alaninamid**

5

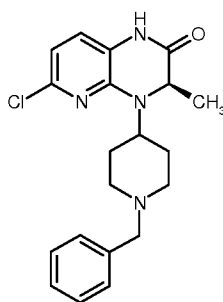


Eine Lösung von 10 g Intermediat 1 und 8.89 g 1-Benzylpiperidon (CAS 3612-20-2) in 100 ml Dichlormethan wurde bei RT mit 18.2 g Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Nach 16 Stunden wurde der Ansatz vorsichtig auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Heptan / Ethylacetat Gradient) gereinigt. Man erhielt 15.1 g *N*²-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-*D*-alaninamid.

15

¹H NMR (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 1.17 (bs, 1H), 1.37-1.52 (m, 5H), 1.86 (d, 1H), 1.91-2.04 (m, 3H), 2.48 (bs, 1H), 2.83-2.88 (m, 2H), 3.38 (q, 1H), 3.51 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 6H), 8.82 (d, 1H), 10.4 (bs, 1H).

20

Intermediat 13:**(3*R*)-4-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-chlor-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on**

25

Eine Lösung von 15.1 g Intermediat 12 und 32.3 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 277 ml DMA wurde 48 Stunden bei 170°C Badtemperatur in einem dicht verschlossenen Gefäß gerührt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die

- 83 -

vereinten organischen Phasen wurden im Vakuum eingeeengt. Es wurde mit Toluol versetzt und nochmals im Vakuum vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde in einer Heptan / Wasser Mischung gerührt, der Niederschlag abgesaugt und anschließend mit Toluol destillativ getrocknet. Man erhielt 13.8 g (3*R*)-4-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-chlor-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-
5 b]pyrazin-2(1*H*)-on.

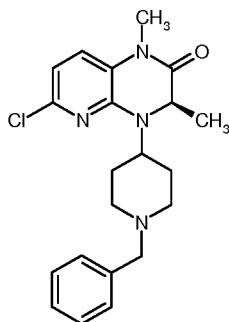
¹H NMR (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 1.27 (d, 3H), 1.54-1.81 (m, 3H), 1.86-2.26 (m, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.22-4.39 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.25-7.32 (m, 5H), 8.72 (bs, 1H).

10

Intermediat 14:

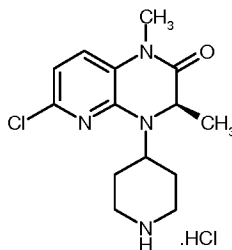
**(*R*)-4-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-chlor-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-
on**

15



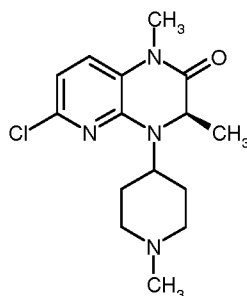
Eine Lösung von 13.1 g Intermediat 13 in 131 ml DMF wurde bei 0°C portionsweise mit 2.08 g Natriumhydrid (60% in Weissöl) versetzt. Es wurde noch 30 min. bei RT gerührt, anschließend
20 wieder auf 0°C gekühlt und 2.28 ml Methyljodid zugegeben. Nach ca. 10 min. wurde schnell unter einer Argonatmosphäre auf Eiswasser gegeben und der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Heptan nachgewaschen. Man erhielt 12.7 g (*R*)-4-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-chlor-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on.

25 ¹H NMR (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 1.19 (d, 3H), 1.57-1.79 (m, 2H +H₂O), 1.92 (bq, 1H), 2.04-2.22 (m, 3H), 2.96 (bs, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 4.30-4.35 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 5H).

Intermediat 15:**(3*R*)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on****5 Hydrochlorid**

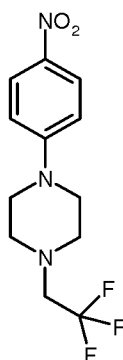
- 10 Eine Lösung von 12.2 g Intermediat 14 und 4.46 ml 1-Chlorethylcarbonochloridat (CAS 50893-53-3) in 131 ml 1,2-Dichlorethan wurde 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wurde vollständig eingedampft und in Ethylacetat / Heptan (1:1) aufgenommen. Diese Lösung wurde durch Kieselgel filtriert und zunächst mit Heptan, dann mit Ethylacetat nachgewaschen. Der eluierte Rückstand wurde in Methanol erhitzt und anschließend wieder eingedampft. Man erhielt
- 15 8.2 g (3*R*)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on Hydrochlorid.

- ¹H NMR (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.22 (d, 3H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.13 (dq, 1H), 2.23-2.37 (m, 2H), 3.16 (tt, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.43-3.53 (m, 2H), 4.28 (q, 1H), 4.39 (tt, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.07-7.21 (m, 1H), 7.32 (d, 1H).
- 20

Intermediat 16:**(3*R*)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-****5 2(1H)-on**

Eine Lösung von 8.2 g Intermediat 15 in 77.1 ml Methanol wurde zunächst bei RT mit 77.1 ml
10 Formaldehyd-Lösung (37% in Wasser) und anschließend mit 2.19 g Natriumcyanoborhydrid und
3.49 g Essigsäure versetzt. Er wurde 16 Stunden gerührt und dann mit 2 N Natronlauge versetzt.
Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat
getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch
Chromatographie an Kieselgel (Start mit Heptan / Ethylacetat 1: 1 Gradient zu Ethylacetat /
15 Triethylamin / Methanol 92:5:3) gereinigt. Man erhielt 6.7 g (3*R*)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(1-
methylpiperidin-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.

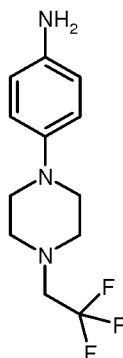
¹H NMR (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 1.20 (d, 3H), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.75 (dq, 1H), 1.95 (dq,
1H), 2.07-2.21 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.94 (d, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 6.66 (d, 1H),
20 6.97 (d, 1H).

Intermediat 17:**1-(4-Nitrophenyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin**

5

Eine Mischung aus 1 g 4-Fluornitrobenzol, 1.19 g 1-(2,2,2-Trifluorethyl)piperazin und 1.96 g Kaliumcarbonat in 10 ml Acetonitril wurde bei 90°C für 5 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient bis 100 % Ethylacetat-Anteil) gereinigt. Man erhielt 1.3 g 1-(4-Nitrophenyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.80-2.88 (m, 4H); 3.06 (q, 2H); 3.42-4.50 (m, 4H); 6.83 (d, 2H); 8.13 (d, 2H).

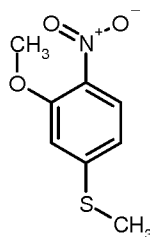
Intermediat 18:**4-[4-(2,2,2-Trifluorethyl)piperazin-1-yl]anilin**

5

Eine Suspension von 1.3 g Intermediat 22 und 130 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) in 43 ml Methanol wurde bei RT unter einer Wasserstoffatmosphäre von 1 bar 7 Stunden geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingengt. Man erhielt 1.1 g 4-[4-(2,2,2-Trifluorethyl)piperazin-1-yl]anilin.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.69-2.76 (m, 4H); 2.87-2.93 (m, 4H); 3.20 (q, 2H); 4.55 (bs, 2H); 6.48 (d, 2H); 6.68 (d, 2H).

15

Intermediat 19:**2-Methoxy-4-(methylsulfanyl)-1-nitrobenzol**

20

Eine Lösung von 7.5 g 5-Fluor-2-nitroanisol in 251 ml DMF wurde bei RT portionsweise mit einer Lösung von Natriumthiomethoxyd (3M in Wasser) und 4.85 g Kaliumcarbonat versetzt. Es wurde 23 Stunden bei RT gerührt, dann Wasser zugegeben und mit Ethylacetat mehrmals extrahiert. Die

25

- 88 -

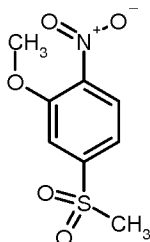
vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dieser Ansatz wurde ein zweites Mal mit 7.5 g 5-Fluor-2-nitroanisol durchgeführt. Man erhielt insgesamt 12.6 g 2-Methoxy-4-(methylsulfonyl)-1-nitrobenzol.

5

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25°C, CDCl_3): δ = 2.55 (s, 3H); 3.97 (s, 3H); 6.81 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.90 (d, 1H).

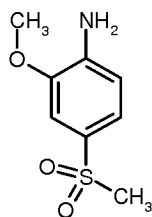
10 **Intermediat 20:**

2-Methoxy-4-(methylsulfonyl)-1-nitrobenzol



- 15 Eine Suspension von 6.25 g Intermediat 19 in 88.5 ml Aceton, 88.5 ml Wasser und 8.9 ml Methanol wurde bei 0°C portionsweise mit insgesamt 12.7 g Kaliumperoxymonosulfat (Oxone®, CAS 70693-62-8) versetzt und anschließend 14 Stunden bei RT gerührt. Dann wurden weitere 6 g Kaliumperoxymonosulfat (Oxone®, CAS 70693-62-8) zugegeben, für 15 min bei RT gerührt, und dann weitere 5 g Kaliumperoxymonosulfat (Oxone®, CAS 10361-76-9) zugegeben und weitere 4
- 20 Stunden bei RT gerührt. Es wurde mit Ethylacetat verdünnt, der Feststoff abfiltriert und der Niederschlag mit Ethylacetat nachgewaschen. Dieser Ansatz wurde ein zweites Mal erneut mit 6.25 g Intermediat 19 durchgeführt. Die vereinten organischen Phasen wurden im Vakuum auf 1/3 des Gesamtvolumens eingeeengt, danach wurde Wasser zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über
- 25 Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Diethylether ausgerührt und abgesaugt. Man erhielt 10.6 g 2-Methoxy-4-(methylsulfonyl)-1-nitrobenzol.

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25°C, CDCl_3): δ = 3.12 (s, 3H); 4.06 (s, 3H); 7.62 (dd, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.95 (d, 1H).
- 30

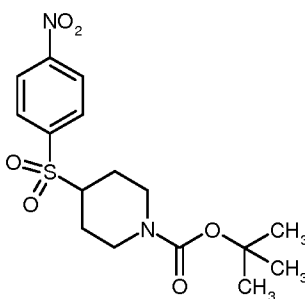
Intermediat 21:**2-Methoxy-4-(methylsulfonyl)anilin**

5

Eine Suspension von 9.6 g Intermediat 20 und 11.6 g Eisen-Pulver in 84 ml Ethanol und 30 ml gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung wurde 1 Stunden unter Erhitzen auf Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde durch Kieselgur filtriert und es wurde mit siedendem Ethanol nachgewaschen. Nach Zugabe von Wasser wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der entstandenen Niederschlag wurde abgesaugt und in Ethylacetat ausgerührt und mit Diethylether gewaschen. Man erhielt 6.51 g 2-Methoxy-4-(methylsulfonyl)anilin.

¹H-NMR (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 3.00 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.34 (bs, 2H); 6.73 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.37 (d, 1H).

15

Intermediat 22:***tert*-Butyl-4-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-1-carboxylat**

20

Eine Lösung von 10.0 g *tert*-Butyl-4-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-1-carboxylat (Herstellung beschrieben in WO2011060321, Methode L, Beispiel L, S. 135-136) in 200 ml Methanol wurde mit 17.25 g Oxone (CAS 37222-66-5) versetzt und 16 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde im Vakuum eingengt, mit Dichlormethan verdünnt und mit 1N wässriger Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat

25

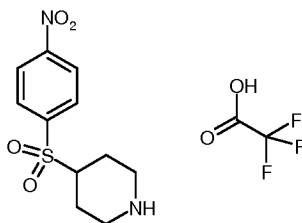
- 90 -

getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient bis 100 % Ethylacetat) gereinigt. Man erhielt 2.9 g *tert*-Butyl-4-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-1-carboxylat.

- 5 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.30-1.42 (m, 11H); 1.84 (bd, 2H); 2.61-2.83 (bs, 2H); 3.66 (tt, 1H); 4.00 (bd, 2H); 8.13 (d, 2H); 8.47 (d, 2H).

Intermediat 23:

- 10 **4-[(4-Nitrophenyl)sulfonyl]piperidin, TFA Salz**

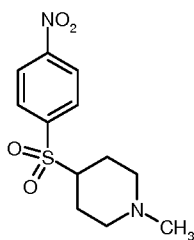


- Eine Lösung von 2.9 g Intermediat 22 in 58 ml Dichlormethan wurde vorsichtig mit 8.7 ml
15 Trifluoressigsäure versetzt und 5 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde anschließend im Vakuum eingeeengt, noch zweimal mit Toluol versetzt und immer wieder vollständig eingeeengt. Man erhielt 2.6 g 4-[(4-Nitrophenyl)sulfonyl]piperidin als TFA-Salz.

- ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.72 (qd, 2H); 2.02 (bd, 2H); 2.85 (q, 2H); 3.37 (bd,
20 2H); 3.76 (tt, 1H); 8.14 (d, 2H); 8.50 (d, 2H).

Intermediat 24:**1-Methyl-4-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin**

25



Eine Lösung von 2.6 g Intermediat 23 in 71.3 ml Dichlormethan und 2.5 ml Triethylamin wurde

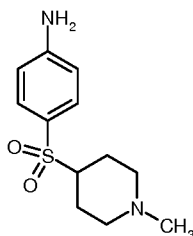
- 91 -

bei RT mit 2.1 ml Formalin-Lösung (35% in Wasser) versetzt und 5 min gerührt. Dazu wurden 7.75 g Natriumtriacetoxyborhydrid gegeben und 14 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit verdünnter Natronlauge extrahiert. Die organische Phase wurde mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im

5 Vakuum eingengt. Man erhielt 2.2 g 1-Methyl-4-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.52 (dq, 2H), 1.72-1.89 (m, 4H); 2.11 (s, 3H); 2.74-2.87 (m, 2H); 3.37 (tt, 1H); 8.12 (d, 2H); 8.46 (d, 2H).

10

Intermediat 25:**4-[(1-Methylpiperidin-4-yl)sulfonyl]anilin**

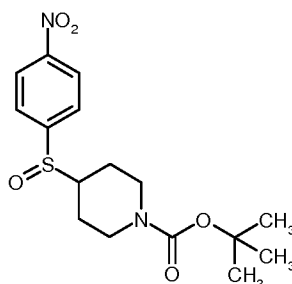
15

Eine Mischung aus 2.2 g Intermediat 24 und 220 mg Palladium auf Kohle (10%ig) in 200 ml Methanol wurde bei RT unter einer Wasserstoffatmosphäre von 1 bar 7 Stunden geschüttelt. Die Mischung wurde danach durch Kieselgur filtriert und die klare Lösung im Vakuum eingengt. Man erhält 2.1 g 4-[(1-Methylpiperidin-4-yl)sulfonyl]anilin, welches für weitere Umsetzungen

20 hinreichend rein war.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.45 (dq, 2H); 1.72-1.85 (m, 4H); 2.10 (s, 3H); 2.73-2.82 (m, 2H); 2.96 (tt, 1H); 6.15 (bs, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.56 (d, 2H).

25

Intermediat 26:***tert*-Butyl-4-[(4-nitrophenyl)sulfinyl]piperidin-1-carboxylat**

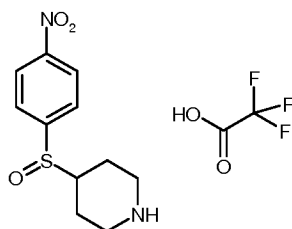
5

Bei der Herstellung von Intermediat 22 wurde nach Chromatographie auch 1.2 g *tert*-Butyl-4-[(4-nitrophenyl)sulfinyl]piperidin-1-carboxylat als zweites Produkt erhalten.

- 10 $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25°C, DMSO- d_6): δ = 1.23 (bd, 1H); 1.31-1.42 (m, 10H); 1.47 (qd, 1H); 1.94 (bd, 1H); 2.60-2.84 (m, 2H); 3.12 (tt, 1H); 3.89-4.09 (m, 2H); 7.90 (d, 2H); 8.42 (d, 2H).

Intermediat 27:

- 15 **4-[(4-Nitrophenyl)sulfinyl]piperidin, TFA Salz**

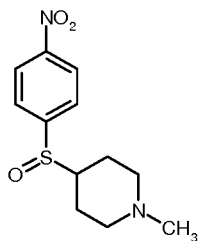


- 20 In Analogie zur Herstellung zu Intermediat 23 wurde ausgehend von 1.2 g Intermediat 25 und 4.1 ml Trifluoressigsäure in 27 ml Dichlormethan 1.3 g 4-[(4-Nitrophenyl)sulfinyl]piperidin als TFA-Salz erhalten.

UPLC-MS: R_t = 0.5 min [$M^{+}+1$ = 255(esi-MS)]

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

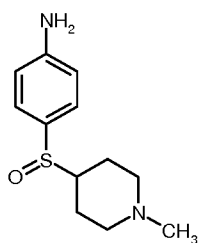
- 25 Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ameisensäure (99%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 μ l; DAD scan: 210-400 nm.

Intermediat 28:**5 1-Methyl-4-[(4-nitrophenyl)sulfinyl]piperidin**

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 24 wurde ausgehend von 1.3 g Intermediat 26 und
10 1.01 ml Formalin (35% in Wasser) mit 2.83 g Natriumtriacetoxyborhydrid 680 mg 1-Methyl-4-[(4-nitrophenyl)sulfinyl]piperidin erhalten.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.17-1.27 (m, 1H); 1.55 (qd, 1H); 1.63 (qd, 1H); 1.73-1.83 (m, 1H); 1.84-1.93 (m, 2H); 2.11 (s, 3H); 2.72-2.89 (m, 3H); 7.90 (d, 2H); 8.41 (d, 2H).

15

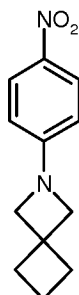
Intermediat 29:**4-[(1-Methylpiperidin-4-yl)sulfinyl]anilin**

20

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 25 wurden ausgehend von 660 mg Intermediat 27 und
66 mg Palladium auf Kohle (10%) in 100 ml Methanol mit 1 bar Wasserstoffdruck 600 mg 4-[(1-Methylpiperidin-4-yl)sulfinyl]anilin erhalten.

25

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.17-1.26 (m, 1H); 1.48-1.69 (m, 2H); 1.73-1.93 (m, 3H); 2.11 (s, 3H); 2.72-2.89 (m, 3H); 7.90 (d, 2H); 8.41 (d, 2H).

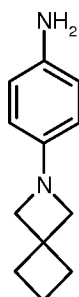
Intermediat 30:**2-(4-Nitrophenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan**

5

Eine Mischung aus 1.0 g 4-Fluornitrobenzol (CAS 350-46-9), 947 mg 2-Azaspiro[3.3]heptan Hydrochlorid (1:1) (CAS 665-04-3) und 1.96 g Kaliumcarbonat in 10 ml Acetonitril wurde für 6 Stunden bei 80°C Badtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben, die Lösung zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient bis 100% Ethylacetat-Anteil) gereinigt. Man erhielt 950 mg 2-(4-Nitrophenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan.

15

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.82 (qi, 2H); 2.20 (t, 4H); 4.01 (s, 4H); 6.40 (d, 2H); 8.03 (d, 2H).

Intermediat 31:**4-(2-Azaspiro[3.3]hept-2-yl)anilin**

25 In Analogie zur Herstellung von Intermediat 25 wurden ausgehend von 950 mg Intermediat 30 und

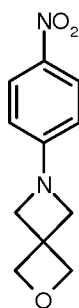
- 95 -

95 mg Palladium auf Kohle (10%) in 40 ml Methanol mit 1 bar Wasserstoffdruck 800 mg 4-(2-Azaspiro[3.3]hept-2-yl)anilin erhalten.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.80 (qi, 2H); 2.12 (t, 4H); 3.58 (s, 4H); 4.33 (s, 2H);
5 6.18 (d, 2H); 6.45 (d, 2H).

Intermediat 32:**6-(4-Nitrophenyl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan**

10

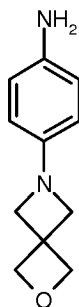


In Analaoogie zur Herstellung von Intermediat 30 wurden ausgehend von

352 mg 4-Fluornitrobenzol (CAS 350-46-9), 720 mg 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan Oxalat (2:1)
15 (CAS 1045709-32-7) und 690 mg Kaliumcarbonat in 3.5 ml Acetonitril 445 mg 6-(4-Nitrophenyl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan erhalten.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 4.21 (s, 4H); 4.73 (s, 4H); 6.44 (d, 2H); 8.04 (d, 2H).

20

Intermediat 33:**4-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)anilin**

25

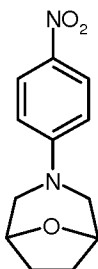
- 96 -

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 25 wurden ausgehend von 430 mg Intermediat 32 und 43 mg Palladium auf Kohle (10%) in 20 ml Methanol mit 1 bar Wasserstoffdruck 435 mg 4-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)anilin erhalten.

- 5 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 3.77 (s, 4H); 4.38 (bd, 2H); 4.67 (s, 4H); 6.21 (d, 2H); 6.46 (d, 2H).

Intermediat 34:

- 10 **(1*R*,5*S*)-3-(4-Nitrophenyl)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan**



In Analaoie zur Herstellung von Intermediat 30 wurden ausgehend von

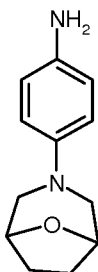
- 15 1.0 g 4-Fluornitrobenzol (CAS 350-46-9), 1.06 mg 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan Hydrochlorid (CAS 54745-74-3) und 1.96 g Kaliumcarbonat in 10 ml Acetonitril 370 mg (1*R*,5*S*)-3-(4-Nitrophenyl)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan erhalten.

- 20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.72-1.90 (m, 4H); 3.02 (d, 1H); 3.03 (dd, 2H); 3.63 (d, 2H); 4.47 (d, 2H); 6.94 (d, 2H); 8.06 (d, 2H).

Intermediat 35:

4-[(1*R*,5*S*)-8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]anilin

25



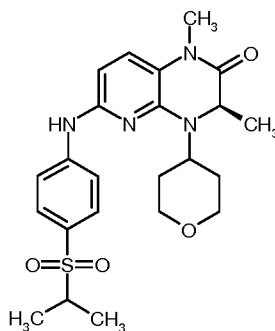
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 25 wurden ausgehend von 350 mg Intermediat 34 und 33 mg Palladium auf Kohle (10%) in 14 ml Methanol mit 1 bar Wasserstoffdruck 310 mg 4-[(1*R*,5*S*)-8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]anilin erhalten.

- 5 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.74-1.88 (m, 4H); 2.65 (dd, 2H); 3.12 (d, 2H); 4.32-4.37 (m, 2H); 4.46 (s, 2H); 6.48 (d, 2H); 6.59 (d, 2H).

10 Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Beispiel 1:

- (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-[[4-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-
15 3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on

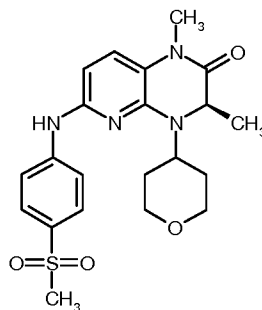


- Eine Mischung von 84 mg Intermediat 4, 85 mg 4-(Isopropylsulfonyl)anilin (CAS 25355-76-4), 3.9
20 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 138 mg Cäsiumcarbonat und 7.2 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 10 ml Dioxan wurde 20 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der
25 Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 70 mg (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-[[4-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.
30 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.12-1.17 (m, 6H); 1.60-1.67 (m, 1H); 1.81 (qd, 1H); 1.91-2.06 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.41-3.55 (m, 2H); 3.94-4.05 (m, 2H); 4.27 (q, 1H);

4.37 (tt, 1H); 6.35 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.83 (d, 2H); 9.46 (s, 1H).

Beispiel 2:

- 5 **(3R)-1,3-Dimethyl-6-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on**



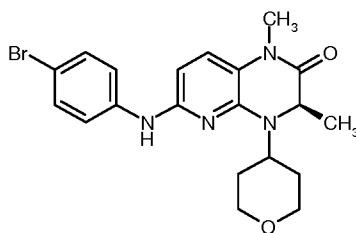
- 10 Eine Mischung von 200 mg Intermediat 4, 165 mg 4-Methylsulfonylanilin (CAS 5470-49-5), 8.8 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 314 mg Cäsiumcarbonat und 16 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 20 ml Dioxan wurde 20 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 110 mg (3R)-1,3-Dimethyl-6-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

20

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.63 (bd, 1H); 1.82 (qd, 1H); 1.91-2.05 (m, 2H); 3.13 (s, 3H); 3.22 (s, 3H); 3.44-3.57 (m, 2H); 3.94-4.08 (m, 2H); 4.27 (q, 1H); 4.39 (tt, 1H); 6.34 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.73 (d, 2H); 7.84 (d, 2H); 9.45 (s, 1H).

- 25 Chirale HPLC: Rt = 9.52 min (95% ee)

Instrument: Agilent 1290; Säule: Chiralpak IF 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol Gradient bis 50 % Ethanol Anteil; Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 µl (1mg/ml Methanol); DAD 996 scan: 280 nm.

Beispiel 3:**(3*R*)-6-[(4-Bromphenyl)amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on**

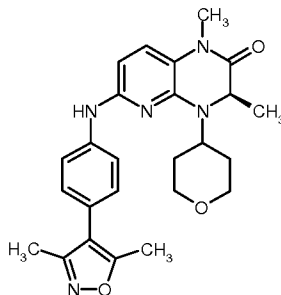
Eine Mischung von 540 mg Intermediat 11, 663mg 1-Brom-4-iodbenzol (CAS 589-87-7), 54 mg
10 Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 955 mg Cäsiumcarbonat und 100 mg
Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 16 ml Dioxan wurde 16 Stunden unter einer Argonatmosphäre
bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde durch Celite filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das
Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel
(Hexan / Ethylacetat Gradient bis 100 % Ethylacetat-Anteil) gereinigt. Man erhielt 340 mg (3*R*)-6-
15 [(4-Bromphenyl)amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-
b]pyrazin-2(1H)-on.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.56-1.66 (m, 1H); 1.78 (qd, 1H); 1.86-
2.02 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.38-3.54 (m, 2H); 3.91-4.06 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.34 (tt, 1H); 6.23
20 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.60 (d, 2H); 8.98 (s, 1H).

Beispiel 4:

(3*R*)-6-{[4-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on

5

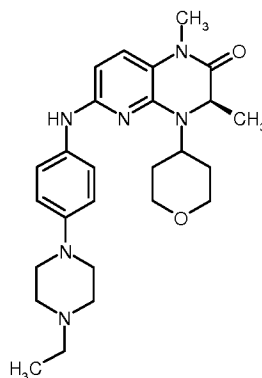


- Eine Mischung von 100 mg Beispiel 3, 40 mg (3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)borsäure (CAS
 10 16114-47-9), 25 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (CAS 14221-01-3), 47 mg
 Natriumcarbonat und 19 mg Lithiumchlorid in 3.6 ml Toluol und 0.9 ml Ethanol wurde 5 Stunden
 unter einer Argonatmosphäre bei 95°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und
 zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger
 Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im
 15 Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat
 Gradient bis 100 % Ethylacetat-Anteil) gereinigt. Diese vorgereinigte Substanz wurde durch RP-
 HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase:
 Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 14 mg (3*R*)-6-
 20 dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.

- ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.58-1.68 (m, 1H); 1.77 (qd, 1H); 1.86-
 2.06 (m, 2H); 2.22 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.38-3.52 (m, 2H, Signal von Wasserpeak
 25 überdeckt); 3.91-4.05 (m, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.39 (tt, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.22 (d, 2H); 7.26 (d, 1H);
 7.70 (d, 2H); 8.96 (s, 1H).

Beispiel 5:

- (3*R*)-6-[[4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-
 5 3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on



- 10 Eine Mischung von 100 mg Intermediat 4, 138 mg 4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)anilin (CAS 115619-01-7), 14.4 mg Palladium(II)acetat (CAS 3375-31-3), 523 mg Caesiumcarbonat und 40 mg (+)-BINAP in 7.2 ml Toluol wurde 4.5 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC
 15 Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 50 mg (3*R*)-6-[[4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.

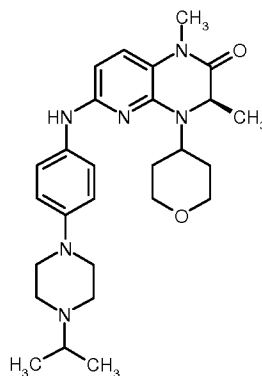
20

- ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 0.99-1.11 (m, 6H); 1.57-1.65 (m, 1H); 1.75 (qd, 1H); 1.85-2.00 (m, 2H); 2.34-2.42 (m, 2H); 2.99-3.07 (m, 4H); 3.18 (s, 3H); 3.38-3.50 (m, 2H, Signal von Wasserpeak überdeckt); 3.92-4.03 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 6.15 (d, 1H); 6.84 (d,
 25 2H); 7.19 (d, 1H); 7.45 (d, 2H); 8.47 (s, 1H).

Beispiel 6:

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

5

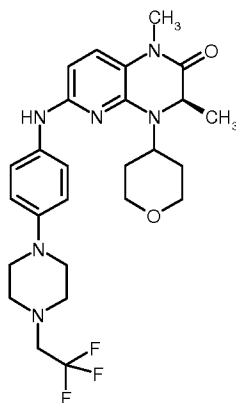


- Eine Mischung von 200 mg Intermediat 4, 282 mg 4-(4-(Propan-2-yl)-piperazin-1-yl)anilin (CAS 443914-86-1), 29 mg Palladium(II)acetat (CAS 3375-31-3), 1.05 g Caesiumcarbonat und 80 mg (+)-BINAP in 13.3 ml Toluol wurde 6 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC
- 15 Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 115 mg (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({4-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.
- 20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.00 (d, 6H); 1.07 (d, 3H); 1.55-1.65 (m, 1H); 1.74 (qd, 1H); 1.83-2.02 (m, 2H); 2.54-2.62 (m, 4H); 2.96-3.06 (m, 4H); 3.18 (s, 3H); 3.38-3.51 (m, 2H, Signal von Wasserpeak überdeckt); 3.91-4.05 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 6.14 (d, 1H); 6.83 (d, 2H); 7.19 (d, 1H); 7.45 (d, 2H); 8.48 (s, 1H).

Beispiel 7:

(3R)-1,3-Dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-({4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]phenyl}amino)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on

5



Eine Mischung von 300 mg Intermediat 4, 500 mg Intermediat 18, 43 mg Palladium(II)acetat (CAS
 10 3375-31-3), 1.57 g Caesiumcarbonat und 120 mg (+)-BINAP in 20 ml Toluol wurde 5 Stunden
 unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und
 zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger
 Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im
 Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat
 15 Gradient bis 100 % Ethylacetat-Anteil) gereinigt. Diese vorgereinigte Substanz wurde durch RP-
 HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase:
 Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 260 mg (3R)-1,3-Dimethyl-
 4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-({4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]phenyl}amino)-3,4-
 dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

20

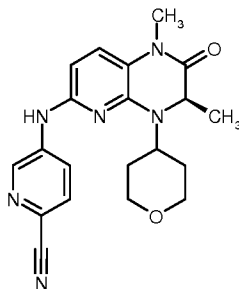
¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.55-1.66 (m, 1H); 1.74 (qd, 1H); 1.82-
 2.02 (m, 2H); 2.70-2.80 (m, 4H); 2.99-3.08 (m, 4H); 3.14-3.30 (m, 5H); 3.36-3.52 (m, 2H); 3.91-
 4.05 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 6.14 (d, 1H); 6.84 (d, 2H); 7.19 (d, 1H); 7.46 (d, 2H);
 8.50 (s, 1H).

25

Beispiel 8:

**5-[[[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-
b]pyrazin-6-yl]amino}pyridine-2-carbonitril**

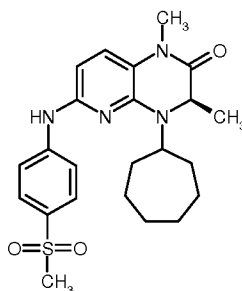
5



Eine Mischung von 150 mg Intermediat 4, 86 mg 5-Amino-2-cyanopyridin (CAS 55338-73-3), 6.6
10 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 235 mg Cäsiumcarbonat und 12
mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 15 ml Dioxan wurde 20 Stunden unter einer
Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit
Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der
15 Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm
100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt
30 mg 5-[[[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-
b]pyrazin-6-yl]amino}pyridine-2-carbonitril.

20

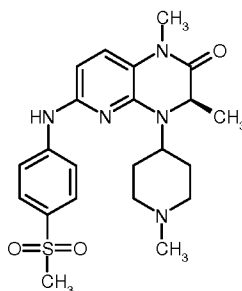
¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.58-1.67 (m, 1H); 1.79 (qd, 1H); 1.88-
2.02 (m, 2H); 3.22 (d, 3H); 3.44-3.54 (m, 2H); 3.93-4.05 (m, 2H); 4.28 (q, 1H); 4.35 (tt, 1H); 6.37
(d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 8.29 (dd, 1H); 8.83 (d, 1H); 9.71 (s, 1H).

Beispiel 9:**(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydropyrido[2,3-
5 b]pyrazin-2(1H)-on**

- 10 Eine Mischung von 150 mg Intermediat 10, 118 mg 4-Methylsulfonylanilin (CAS 5470-49-5), 22 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 226 mg Cäsiumcarbonat und 27 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über
- 15 Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 60 mg (3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.
- 20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.43-1.84 (m, 10H); 1.85-1.96 (m, 1H); 2.03-2.13 (m, 1H); 3.12 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 4.22-4.35 (m, 2H); 6.31 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 9.41 (s, 1H).

Beispiel 10:

- (3*R*)-1,3-Dimethyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-6-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on

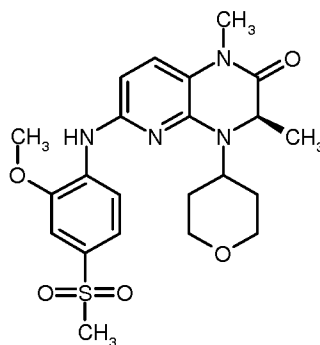


- 10 Eine Mischung von 150 mg Intermediat 16, 118 mg 4-Methylsulfonylanilin (CAS 5470-49-5), 21.1 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 226 mg Caesiumcarbonat und 26.7 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 3.9 ml Dioxan wurde 4 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung
- 15 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 6 mg (3*R*)-1,3-Dimethyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-6-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on.
- 20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.52-1.65 (m, 2H); 1.73-2.19 (m, 6H); 2.24 (s, 3H); 2.81-3.01 (m, 4H); 3.13 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 4.14 (tt, 1H); 4.24 (q, 1H); 6.33 (d, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.20 (s, 1H); 9.44 (s, 1H).

Beispiel 11:

(3*R*)-6-{{[2-Methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on

5

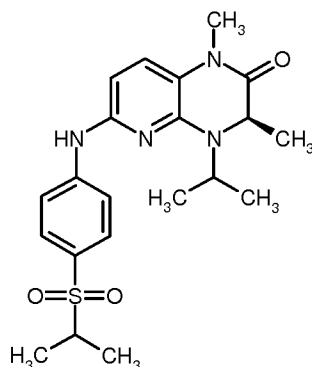


Eine Mischung von 150 mg Intermediat 4, 145 mg Intermediat 21, 22.1 mg

- 10 Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 235 mg Cäsiumcarbonat und 27.9 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4.1 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Es wurden erneut 22.1 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) und 27.9 mg Xanthphos zugegeben und weitere 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase
- 15 wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 60 mg (3*R*)-6-{{[2-Methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-
- 20 *b*]pyrazin-2(1*H*)-on.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.62 (bd, 1H); 1.80 (qd, 1H); 1.90-2.03 (m, 2H); 3.17 (s, 3H); 3.22 (s, 3H); 3.40-3.54 (m, 2H); 3.93-4.06 (m+s, 5H); 4.26 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 6.68 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.60 (d, 1H).

25

Beispiel 12:**(3R)-4-Isopropyl-6-[[4-(isopropylsulfonyl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on**

10 Eine Mischung von 100 mg Intermediat 7, 118 mg 4-(Propan-2-ylsulfonyl)anilin (CAS 25355-75-4), 18 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 192 mg Cäsiumcarbonat und 22.8 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 10 ml Dioxan wurde 20 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung
15 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 45 mg (3R)-4-Isopropyl-6-[[4-(isopropylsulfonyl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

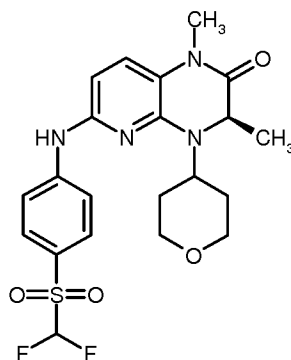
20

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.11 (d, 3H); 1.14 (d, 6H); 1.27 (d, 3H); 1.35 (d, 3H); 3.22 (s, 3H); 3.27 (sept, 1H, Signal z.T. unter Wasser-Peak); 4.28 (q, 1H); 4.60 (sept, 1H); 6.33 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 9.42 (s, 1H).

Beispiel 13:

(3*R*)-6-({4-[(Difluormethyl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on

5

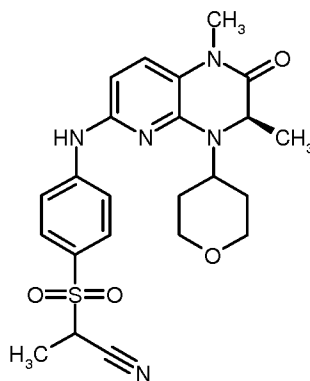


- Eine Mischung von 100 mg Intermediat 4, 105 mg 4-[(Difluormethyl)sulfonyl]anilin (CAS 24906-77-2), 9.3 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 165 mg Caesiumcarbonat und 15.7 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4.2 ml Dioxan wurde 20 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Es wurden 2.3 mg Palladium(II)acetat und 6.3 mg BINAP zugegeben und weitere 20 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak (32%))-Gradient). Man erhielt 32 mg (3*R*)-6-({4-[(Difluormethyl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on.
- ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 1.26 (d, 3H); 1.70 (bd, 1H); 1.88 (qd, 1H); 1.98-2.14 (m, 2H); 3.34 (s, 3H); 3.55 (ddt, 2H); 4.08-4.18 (m, 2H); 4.34 (q, 1H); 4.50 (tt, 1H); 6.35 (d, 1H); 6.80 (s, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.63 (d, 2H); 7.84 (d, 2H).

Beispiel 14:

2-[(4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}phenyl)sulfonyl]propannitril

5

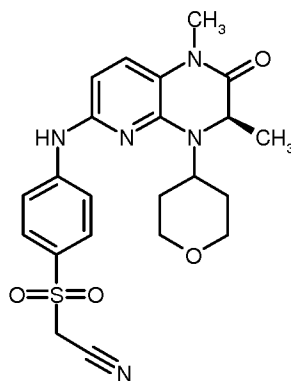


- Eine Mischung von 130 mg Intermediat 4, 131 mg 2-[(4-Aminophenyl)sulfonyl]propannitril (CAS
 10 1251042-34-8), 19.1 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 204 mg
 Caesiumcarbonat und 24.2 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 3.5 ml Dioxan wurde 8 Stunden
 unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und
 zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger
 Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im
 15 Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-
 Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-
 Gradient). Man erhielt 88 mg 2-[(4-[[*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-
 1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}phenyl)sulfonyl]propannitril.
- 20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.11 (d, 3H); 1.51 (d, 1H); 1.63 (bd, 1H); 1.74-2.05
 (m, 3H); 3.22 (s, 3H); 3.35-3.46 (m, 2H); 3.95-4.06 (m, 2H); 4.27 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 5.09 (dq,
 1H); 6.38 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.76 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 9.67 (s, 1H).

Beispiel 15:

[(4-[(*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}phenyl)sulfonyl]acetonitril

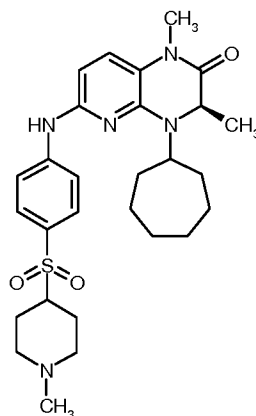
5



- Eine Mischung von 130 mg Intermediat 4, 122 mg [(4-Aminophenyl)sulfonyl]acetonitril (CAS
 10 797036-00-1), 7.7 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 204 mg
 Caesiumcarbonat und 9.7 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 3.5 ml Dioxan wurde 11 Stunden
 unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und
 zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger
 Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im
 15 Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-
 Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-
 Gradient). Man erhielt 15 mg [(4-[(*(3R)*-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-
 tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}phenyl)sulfonyl]acetonitril.
- 20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.11 (d, 3H); 1.64 (bd, 1H); 1.83 (qd, 1H); 1.92-2.05
 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.43-3.55 (m, 2H); 3.96-4.07 (m, 2H); 4.28 (q, 1H); 4.38 (tt, 1H); 5.09 (s,
 2H); 6.38 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.78 (d, 2H); 7.89 (d, 2H); 9.64 (s, 1H).

Beispiel 16:

- 5 **(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on**

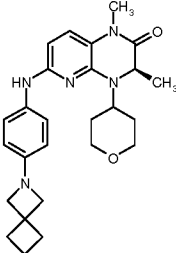
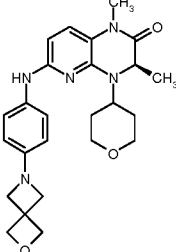


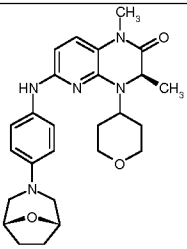
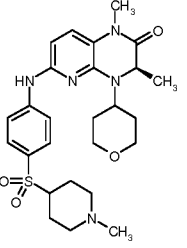
- 10 Eine Mischung von 150 mg Intermediat 4, 177 mg Intermediat 25, 27 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 226 mg Caesiumcarbonat und 21 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 7.5 ml Dioxan wurde 6 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Es wurden weitere 27 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3) und 21 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) zugegeben und weiter 7 Stunden unter einer
- 15 Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt
- 20 45 mg (3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on.

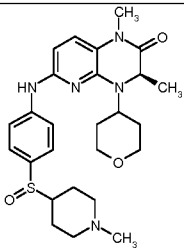
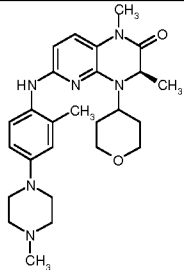
- ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.41-1.97 (m, 15H); 2.00-2.10 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.77-2.87 (m, 2H); 3.03 (tt, 1H); 3.21 (s, 3H); 4.21-4.33 (m, 2H); 6.31 (d, 1H); 7.29
- 25 (d, 1H); 7.59 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 9.47 (s, 1H).

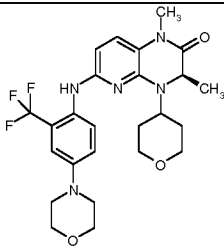
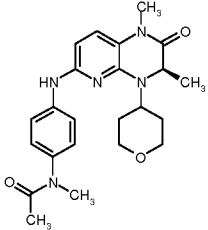
In Analogie zu Beispiel 16 wurden folgende Beispiele aus Tabelle 1 hergestellt:

Tabelle 1:

Beispiel Nr	Struktur	Name	Edukte	Analytik
17		(3 <i>R</i>)-6-{{[4-(2-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on]phenyl}amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 4 Intermediat 31	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, CDCl ₃): δ = 1.24 (d, 3H); 1.53-1.73 (m, 2H); 1.78-1.99 (m, 4H); 2.11-2.31 (m, 4H); 3.27 (s, 3H); 3.47-3.60 (m, 2H); 3.76-3.87 (m, 4H); 4.02-4.14 (m, 2H); 4.26 (q, 1H); 4.51 (tt, 1H); 5.98 (s, 1H); 6.02 (d, 1H); 6.43 (d, 2H); 6.93 (d, 1H); 7.17 (d, 2H).
18		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6-{{[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 4 Intermediat 33	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.59 (bd, 1H); 1.74 (qd, 1H); 1.83-2.00 (m, 2H); 3.17 (s, 3H); 3.35-3.50 (m, 2H); 3.89 (s, 4H); 3.90-4.04 (m, 2H); 4.19 (q, 1H); 4.35 (tt, 1H); 4.70 (s, 4H); 6.10 (d, 1H); 6.36 (d, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.40 (d, 2H); 8.38 (s, 1H).

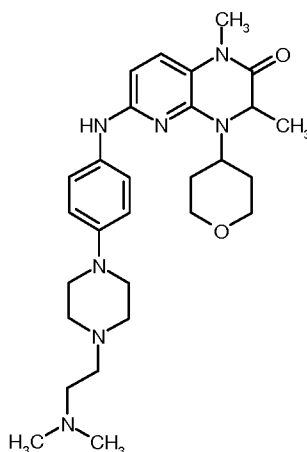
Beispiel Nr	Struktur	Name	Edukte	Analytik
19		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-2(1 <i>H</i>)-on	Intermediat 4 Intermediat 35	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO- <i>d</i> ₆ , Signale zum Teil vom Wasser-Peak überdeckt): δ = 1.06 (d, 3H); 1.60 (bd, 1H); 1.67-2.02 (m, 7H); 2.69-2.78 (m, 2H); 3.18 (s, 3H); 3.37-3.52 (m, 2H); 3.90-4.04 (m, 2H); 4.19 (q, 1H); 4.31-4.44 (m, 3H); 6.13 (d, 1H); 6.75 (d, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.44 (d, 2H); 8.44 (s, 1H).
20		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-2(1 <i>H</i>)-on	Intermediat 4, Intermediat 25	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.43-1.56 (m, 2H); 1.63 (bd, 1H); 1.73-1.88 (m, 5H); 1.91-2.04 (m, 2H); 2.11 (s, 3H); 2.75-2.85 (m, 2H); 3.03 (tt, 1H); 3.43-3.55 (m, 2H); 3.93-4.07 (m, 2H); 4.27 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 6.35 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.83 (d, 2H); 9.48 (s, 1H).

Beispiel Nr	Struktur	Name	Edukte	Analytik
21		(3R)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)sulfinyl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 4, Intermediat 29,	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆ , Mischung von Diastereomeren): δ = 1.06-1.13 (m), 1.41-1.67 (m), 1.75-2.04 (m), 2.12+2.13 (2s); 2.70-2.85(m), 3.20+3.21 (2s); 3.92-4.05 (m); 4.25+4.29 (2q), 4.32-4.43 (m); 6.30+6.62 (2d); 7.17-7.23 (m), 7.29 (d), 7.41 (d); 7.46 (d); 7.59 (d); 7.80 (d); 8.14 (d), 9.22 (s); 9.59 (s).
22		(3R)-1,3-Dimethyl-6-{{2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 4, 2-Methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin (CAS 16154-71-5)	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, CDCl ₃): δ = 1.23 (d, 3H); 1.66 (bd, 1H); 1.82 (qd, 1H); 1.92-2.08 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.56-2.67 (m, 4H); 3.17-3.25 (m, 4H); 3.27 (s, 3H); 3.49-3.59 (m, 2H); 4.03-4.13 (m, 2H); 4.26 (q, 1H); 4.52 (tt, 1H); 5.75 (s, 1H); 5.85 (d, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.31 (d,

Beispiel Nr	Struktur	Name	Edukte	Analytik
				¹ H).
23		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6-{{[4-(morpholin-4-yl)-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 4, 4-(Morpholin-4-yl)-2-trifluormethyl)anilin (CAS 78335-26-9)	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.05 (d, 3H); 1.49 (bd, 1H); 1.61 (qd, 1H); 1.71-1.88 (m, 2H); 3.05-3.15 (m, 5H); 3.17 (s, 3H); 3.25 (dt, 1H); 3.72-3.78 (m, 4H); 3.79-3.90 (m, 2H); 4.04 (tt, 1H); 4.14 (q, 1H); 6.10 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.20 (dd, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.60 (s, 1H).
24		<i>N</i> -(4-{{[(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}phenyl)- <i>N</i> -methylacetamid	Intermediat 4, <i>N</i> -(4-Aminophenyl)- <i>N</i> -methylacetamid (CAS 119-63-1)	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.62 (bd, 1H); 1.72-1.84 (m, 4H); 1.88-2.02 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 3.20 (s, 3H); 3.40-3.52 (m, 2H); 3.92-4.05 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.38 (tt, 1H); 6.25 (d, 1H); 7.17 (d, 2H); 7.26 (d, 1H); 7.67 (d, 2H); 8.94 (s, 1H).

Beispiel 25:

6-[(4-{4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}phenyl)amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on



5

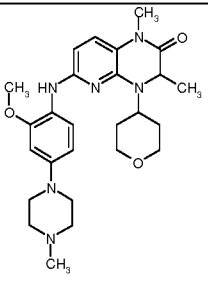
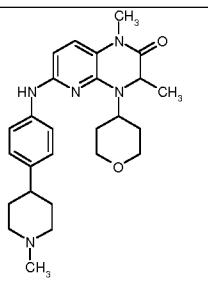
Eine Mischung von 100 mg Intermediat 4, 126 mg 4-{4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}anilin (CAS 643087-82-5), 9.3 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 39 mg Natrium-*tert*-butylat und 13.3 mg 2'-(Dicyclohexylphosphanyl)-*N,N*-dimethylbiphenyl-2-amin (CAS 213697-53-1) in 4 ml THF wurde 3 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 75°C gerührt. Der Ansatz wurde eingeeengt und der Rückstand durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak (32%)-Gradient). Man erhielt 108 mg 6-[(4-{4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}phenyl)amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

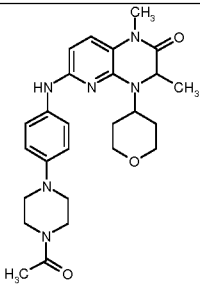
¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆, einige Signale durch DMSO überdeckt): δ = 1.07 (d, 3H); 1.60 (bd, 1H); 1.74 (qd, 1H); 1.85-2.00 (m, 2H); 2.15 (s, 6H); 2.30-2.46 (m, 4H); 2.97-3.06 (m, 4H); 3.18 (s, 3H); 3.38-3.50 (m, 2H); 3.92-4.04 (m, 2H); 4.19 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 6.14 (d, 1H); 6.83 (d, 2H); 7.19 (d, 1H); 7.45 (d, 2H); 8.47 (s, 1H).

20

In Analogie zu Beispiel 25 wurden folgende Beispiele aus Tabelle 2 hergestellt:

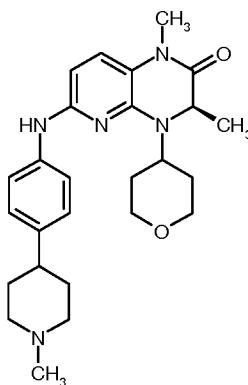
Tabelle 2:

Beispiel Nr	Struktur	Name	Edukte	Analytik
26		6-{{2-Methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 4, 2-Methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin (CAS 122833-04-9)	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, CDCl ₃): δ = 1.22 (d, 3H); 1.70 (bd, 1H); 1.82 (qd, 1H); 1.99 (qd, 1H); 2.12 (bd, 1H); 2.41 (s, 3H); 2.62-2.73 (m, 4H); 3.15-3.26 (m, 4H); 3.29 (s, 3H); 3.52-3.63 (m, 2H); 3.89 (s, 3H); 4.06-4.16 (m, 2H); 4.28 (q, 1H); 4.56 (tt, 1H); 6.15 (d, 1H); 6.47-6.55 (m, 2H); 6.57 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.93 (d, 1H).
27		1,3-Dimethyl-6-{{4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl}amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 4, 4-(1-methylpiperidin-4-yl)anilin (CAS 454482-12-3)	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.55-1.83 (m, 6H); 1.86-2.03 (m, 4H); 2.18 (s, 3H); 2.36 (tt, 1H); 2.81-2.89 (m, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.40-3.51 (m, 2H); 3.93-4.05 (m, 2H); 4.21 (q, 1H); 4.39 (tt, 1H); 6.21 (d, 1H); 7.08 (d, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.53 (d, 2H); 8.69 (s, 1H).

Beispiel Nr	Struktur	Name	Edukte	Analytik
28		6-[[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 4, 1-[4-(4-Aminophenyl)piperazin-1-ylethanon (CAS 92394-00-8)	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.61 (bd, 1H); 1.75 (qd, 1H); 1.85-2.01 (m, 2H); 2.04 (s, 3H); 2.93-3.07 (2m, 4H); 3.19 (s, 3H); 3.39-3.51 (m, 2H); 3.53-3.62 (m, 4H); 3.92-4.04 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.38 (tt, 1H); 6.16 (d, 1H); 6.88 (d, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.49 (d, 2H); 8.52 (s, 1H).

Beispiel 29:

(3R)-1,3-Dimethyl-6-[[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on



100 mg 1,3-Dimethyl-6-[[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on (Beispiel 27) wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IC 5µm 250x30 mm, Acetonitril/ Ethanol/ Diethylamin 90:10:0.1 (v/v)) in die Enantiomere getrennt.

- 120 -

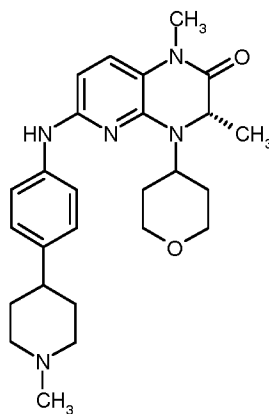
Man erhielt 45 mg (3*R*)-1,3-dimethyl-6-[[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.

Chirale HPLC: *R*_t = 6.67 min

- 5 Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralpak IC 3μm 100x4.6 mm; Eluent: Acetonitril/ Ethanol / Diethylamin 90:10:0.1; Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 μl (1mg/ml Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

Beispiel 30:

- 10 (3*S*)-1,3-Dimethyl-6-[[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on



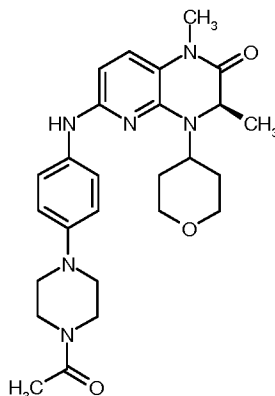
- 15 Bei der Trennung von 1,3-Dimethyl-6-[[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on (Beispiel 27) zu (3*R*)-1,3-dimethyl-6-[[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on (Beispiel 29) wurden auch 13 mg (3*S*)-1,3-dimethyl-6-[[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on
20 erhalten.

Chirale HPLC: *R*_t = 5.00 min

- Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralpak IC 3μm 100x4.6 mm; Eluent: Acetonitril/ Ethanol / Diethylamin 90:10:0.1; Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 μl (1mg/ml Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.
- 25

Beispiel 31:

(3*R*)-6-[[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on



5

92 mg 6-[[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on (Beispiel 28) wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IC 5µm 250x20 mm, Methanol/ Ethanol 50:50 (v/v)) in die Enantiomere getrennt. Man erhielt 62 mg
10 (3*R*)-6-[[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.

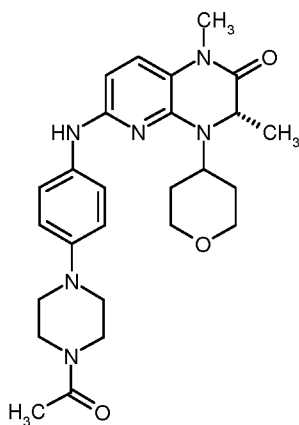
Chirale HPLC: Rt = 7.82 min

Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralpak IC 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Methanol/

15 Ethanol/ Diethylamin 50:50:0.1; Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 µl (1mg/ml Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

Beispiel 32:

(3S)-6-[[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on



5

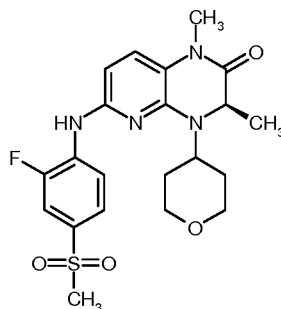
Bei der Trennung von 6-[[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on (Beispiel 28) zu (3R)-6-[[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on (Beispiel 31) wurden auch 12 mg (3S)-6-[[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on erhalten.

Chirale HPLC: Rt = 9.33 min
 15 Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralpak IC 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Methanol/Ethanol / Diethylamin 50:50:0.1; Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 µl (1mg/ml Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

20

Beispiel 33:

(3*R*)-6-{[2-Fluor-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on



5

- Eine Mischung von 100 mg Intermediat 4, 126 mg 2-Fluor-4-(methylsulfonyl)anilin (CAS 832755-13-2), 9.6 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 40 mg Natrium-*tert*-butylat und 13.7 mg 2'-(Dicyclohexylphosphanyl)-*N,N*-dimethylbiphenyl-2-amin (CAS 213697-53-1) in 4 ml THF wurde 2 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 75°C gerührt. Der Ansatz wurde eingengt und der Rückstand durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak (32%)-Gradient). Man erhielt 47 mg 6-{[2-Fluor-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.
- Diese wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IC 5µm 250x20 mm, Acetonitril/ Diethylamin 100:0.1 (v/v)) in die Enantiomere getrennt. Man erhielt 27 mg (3*R*)-6-{[2-Fluor-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.

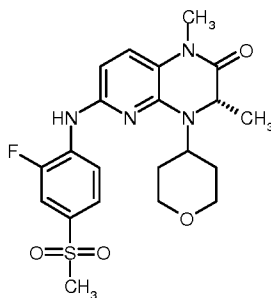
- ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.11 (d, 3H); 1.62 (bd, 1H); 1.80 (qd, 1H); 1.90-2.03 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.23 (s, 3H); 3.38-3.54 (m, 2H); 3.93-4.04 (m, 2H); 4.28 (q, 1H); 4.34 (tt, 1H); 6.64 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.70 (dd, 1H); 8.83 (t, 1H); 9.04 (d, 1H).

Chirale HPLC: Rt = 5.87 min

- Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralpak IC 3µm 100x4.6 mm; Eluent: Acetonitril/ Diethylamin 100:0.1; Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 µl (1mg/ml Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

Beispiel 34:

(3S)-6-[[2-Fluor-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on



5

Bei der Trennung von 6-[[2-Fluor-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on zu (3R)-6-[[2-Fluor-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on (Beispiel 33) wurden auch 7 mg (3S)-6-[[2-Fluor-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on erhalten.

Chirale HPLC: $R_t = 4.34$ min
 15 Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralpak IC 3 μ m 100x4.6 mm; Eluent: Methanol/Ethanol / Diethylamin 50:50:0.1; Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 μ l (1mg/ml Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

20

Biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die 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-getaggttem 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) Größenausschlusschromatografie gereinigt. Das Ac-H4 Peptid kann von z.B. Biosyntan (Berlin, Deutschland) gekauft werden.

20

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(1)-Lösung (üblicherweise 10 nM Endkonzentration in den 5 µl des Reaktionsvolums) in wässrigem Assaypuffer [50 mM HEPES pH 7.5, 50 mM Natriumchlorid (NaCl), 0,25 mM CHAPS und 0,05% Serumalbumin (BSA)] zu den Substanzen in der Testplatte. Darauf folgte ein 10-minütiger Inkubationsschritt bei 22°C für die Voräquilibration von putativen Komplexen zwischen BRD4(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 [16,7 nM Anti-6His-XL665 und 3,34 nM Streptavidin-Kryptat (beide von Cisbio Bioassays,

25

30

35

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 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.

Die erhaltenen Daten (Ratio) wurden normalisiert, wobei 0% Inhibition dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte) entsprach, bei denen alle Reagenzien enthalten waren. Dabei wurden anstatt von Testsubstanzen 50 nl DMSO (100%) eingesetzt. Inhibition von 100% entsprach dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte), bei denen alle Reagenzien außer BRD4(1) enthalten waren. Die Bestimmung des IC₅₀ Wertes erfolgte durch Regressionsanalyse auf Basis einer 4-Parameter Gleichung (Minimum, Maximum, IC₅₀, Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$).

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.

Zu diesem Zweck wurde ein zeitaufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (TR-FRET) Assay verwendet, der die Bindung zwischen N-terminal His6-getagtem 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 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.

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 μ M, 0,51 μ M, 1,7 μ M, 5,9 μ M und 20 μ M) 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
- 5 wurden 50 nl in eine schwarze Testplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) überführt. Der Test wurde gestartet durch die Zufuhr von 2 μ l einer 2,5-fach konzentrierten BRD4(2)-Lösung (üblicherweise 100 nM Endkonzentration in den 5 μ l 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
- 10 folgte ein 10-minütiger Inkubationsschritt bei 22°C für die Voräquilibration von putativen Komplexen zwischen BRD4(2) und den Substanzen. Anschließend wurden 3 μ l 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.
- 15 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(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
- 20 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(2)/Ac-H4 Komplexe genommen.
- 25 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
- 30 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-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
10 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät (Methode 1).

Alternativ wurden die MOLM-13-Zellen (DSMZ, ACC 554) zu einer Konzentration von 500 Zellen/well in 5µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 10% FCS) auf 1536well Microtiterplatten ausgesät (Methode 2).

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

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

20 Die CHL-1-Zellen (ATCC, CRL-9446) wurden zu einer Konzentration von 1000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (DMEM mit Glutamin, 10% FCS) auf 96well 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,

25 1E-6M, 3E-7 M, 1E-7 M, 3E-8 M, 1E-8 M) und während 96 (MOLM-13-, B16F10-, CHL-1-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

30 (Substanzkonzentration, die für eine 50%ige Hemmung der Zellproliferation notwendig ist) wurden daraus berechnet.

In der Methode 2 wurde nach einer 3tägigen Inkubation mit dem Inhibitor die ATP-Konzentration als Readout für die Zellzahl mit dem CellTiterGlo kit (Promega) bestimmt. Die Messung wurde in einem Luminometer durchgeführt.

35

Die Substanzen wurden in den Zelllinien der Tabelle 3 untersucht, die beispielhaft die angegebenen Indikationen vertreten:

Tabelle 3:

Zelllinie	Quelle	Indikation
MOLM-13	DSMZ	Akute myeloische Leukämie
MOLP-8	DSMZ	Multiples Myelom
B16F10	ATCC	Melanom (BRAF Wild-Typ)
CHL-1	ATCC	Melanom (BRAF Wild-Typ)

4. Ergebnisse:

5

4.1 Bindungsassay

Die Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse aus dem BRD4(1) Bindungsassay.

10 **Tabelle 4:**

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
1	78
2	97
3	465
4	221
5	348
6	461
7	483
8	169
9	293
10	122
11	96
12	166
13	125
14	141
15	136
16	143

- 130 -

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
17	1410
18	509
19	475
20	91
21	367
22	558
23	617
24	132
25	184
26	395
27	184
28	206
29	291
30	5740
31	228
32	3880
33	138
34	>20000

Die Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse aus dem BRD4(2) Bindungsassay.

Tabelle 5:

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
1	96
2	76
3	332
4	285
5	171
6	246
7	314
8	139
9	98
10	127
11	63
12	78
13	102
14	113
15	113
16	41
17	1680

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
18	505
19	462
20	84
21	235
22	396
23	634
24	131
25	90
26	244
27	425
28	344
29	268
30	1890
31	150
32	67
33	177
34	>20000

4.2 Zell-Proliferationsassay

Die Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse aus den Zellproliferationsassays.

5 Tabelle 6:

Es wurde die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, die Proliferation verschiedener Zelllinien zu hemmen, bestimmt.

Beispiel	IC ₅₀ (MOLM-13) (nmol/l) Methode 1	IC ₅₀ (MOLM-13) (nmol/l) Methode 2	IC ₅₀ (MOLP-8) (nmol/l)	IC ₅₀ (B16F10) (nmol/l)	IC ₅₀ (CHL-1) (nmol/l)
1	288		161	430	179
2	329		242	365	223
3		2850			
4		2180			
5	1880		802	1520	
6		1860			
7		3440			
8	546		411	607	398
9	697		615	648	445
10		294			
11	225		147	250	147
12		666			
13	270		213	286	243
14	376		429	598	456
15	631		583	992	556
16		366			
17		1780			
18		1230			
19		1410			
20	217		180	468	154

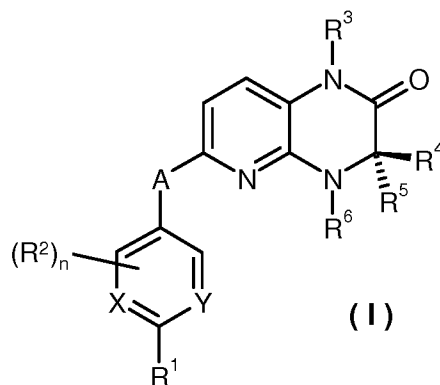
- 133 -

Beispiel	IC ₅₀ (MOLM-13) (nmol/l) Methode 1	IC ₅₀ (MOLM-13) (nmol/l) Methode 2	IC ₅₀ (MOLP-8) (nmol/l)	IC ₅₀ (B16F10) (nmol/l)	IC ₅₀ (CHL-1) (nmol/l)
21		842			
22		1600			
23		1250			
24	556		376	592	362
25	774		644	1470	498
26		969			
27		736			
28		1300			
29		541			
30		>10000 >2860			
31		1220			
32		5260			
33		560			
34		>10000			

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5



in der

A für -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl)- oder -O- steht,10 X für -N-, -CH- oder -CR²- steht,Y für -N-, -CH- oder -CR²- steht,

n für 0,1 oder 2 steht,

R¹ für Halogen, Cyano, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁹, -C(=O)R⁷ oder -NR¹⁰R¹¹ steht,

15 oder

für 5-gliedriges monocyclisches Heteroaryl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit 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-, -NR¹⁰R¹¹, -C(=O)OR¹², -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹,

oder

für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist,

25

R² für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkinyl-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-

- Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- oder Halogen-C₁-C₄-Alkylthio- steht, und falls n für 2 steht, kann R² gleich oder verschieden sein,
- oder
- 5 R¹ und R² gemeinsam für eine Gruppe *-S(=O)₂-CH₂-CH₂-** oder *-S(=O)₂-CH₂-CH₂-CH₂-** stehen, worin "*" den Anknüpfungspunkt von R¹ an den Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring bedeutet, an den R¹ gebunden ist, und worin "**" ein diesem Anknüpfungspunkt benachbartes Kohlenstoffatom dieses Ringes bedeutet,
- 10 R³ für Methyl- oder Ethyl- steht,
- R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
- R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
- oder
- R⁴ und R⁵ gemeinsam für C₂-C₅-Alkylen stehen,
- 15 R⁶ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkoxy-, Phenyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
- 20 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkynyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, und worin C₃-C₈-Cycloalkyl- und 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- ihrerseits unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-,
- oder
- 25 für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
- oder
- 30 für Phenyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen,
- C₁-C₃-Alkyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
- 35 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
- R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-,

- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder
 dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Cyano,
 C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkinyl-, C₁-C₄-Alkoxy-,
 5 Halogen-C₁-C₄-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, und
 worin C₃-C₈-Cycloalkyl- und 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl-
 ihrerseits unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder
 verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 10 für Halogen-C₁-C₄-Alkyl- steht,
 oder
 für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
 unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
 substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der
 15 Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein
 Stickstoffatom an die Carbonyl-, Sulfinyl- beziehungsweise Sulfonyl-
 Gruppe in R¹ gebunden ist,
 R⁸ für Cyano, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder -C(=O)OR¹² steht,
 R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- oder C₃-C₈-Cycloalkyl- steht,
 20 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder ein-
 oder zweifach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Oxo oder C₁-C₃-
 Alkoxy- substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder
 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,
 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits
 25 unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
 substituiert ist mit
 C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis
 30 8-gliedriges Heterocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl-,
 Heterobicycloalkyl- oder verbrücktes Heterocycloalkyl- stehen, die
 unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
 substituiert sind mit Hydroxy, Fluor, Oxo, Cyano, C₁-C₃-Alkyl-,
 Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Cyclopropylmethyl-,
 35 C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, C₁-C₃-Alkylamino-(C₁-C₃-Alkyl)- oder
 C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,

R^{12} für C_1 - C_6 -Alkyl- oder Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl- steht,
sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

5

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in der

A für -NH- oder -N(Methyl)- steht,

X für -N- oder -CH- steht,

Y für -CH- steht,

10 n für 0,1 oder 2 steht,

R^1 für Halogen, Cyano, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht,

oder

für Isoxazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl- oder Thiadiazolyl-

steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder

15 verschieden substituiert sind mit Halogen, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl-,
Trifluormethyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Trifluormethoxy- oder $-NR^{10}R^{11}$,

oder

für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, das unsubstituiert ist oder

einfach substituiert ist mit C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl-, mit

20 der Maßgabe, dass das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein
Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist,

R^2 für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Cyano, Methyl-, Trifluormethyl-,
Methoxy-, Ethyl- oder Ethoxy- steht, und falls n für 2 steht, kann R^2 gleich
oder verschieden sein,

25 R^3 für Methyl- oder Ethyl- steht,

R^4 für Wasserstoff, Methyl- oder Ethyl- steht,

R^5 für Wasserstoff, Methyl- oder Ethyl- steht,

R^6 für C_2 - C_5 -Alkyl- steht,

oder

30 für Methyl- oder Ethyl- steht, das einfach substituiert ist mit

C_1 - C_3 -Alkoxy-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,

worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder

dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor,

Brom, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxy-, und

35 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits

unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-,

oder

- für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
oder
- 5 für Phenyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Fluor, Chlor, Methyl- oder 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
- 10 R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor,
- 15 Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
- 20 für Fluor-C₁-C₃-Alkyl- steht,
oder
für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der
- 25 Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-, Sulfinyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist, und
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit Hydroxy oder Oxo substituiertes C₁-C₃-Alkyl- oder für 5- bis
- 30 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,
worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
- 35 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl- oder verbrücktes Heterocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach,

gleich oder verschieden substituiert sind mit Hydroxy, Fluor, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Acetyl-, *tert*-Butoxycarbonyl- oder (H₃C)₂N-(C₁-C₃-Alkyl)-,

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

5

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
- | | | |
|----|----------------|---|
| | A | für -NH- steht, |
| 10 | X | für -N- oder -CH- steht, |
| | Y | für -CH- steht, |
| | n | für 0 oder 1 steht, |
| | R ¹ | für Halogen, Cyano, -S(=O)R ⁷ , -S(=O) ₂ R ⁷ oder -NR ¹⁰ R ¹¹ steht, |
| | | oder |
| 15 | | für Isoxazolyl-, Oxazolyl- oder Oxadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C ₁ -C ₃ -Alkyl-, |
| | | oder |
| 20 | | für Piperidinyl- oder Pyrrolidinyl- steht, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit C ₁ -C ₃ -Alkyl-, mit der Maßgabe, dass das Piperidinyl- und das Pyrrolidinyl- nicht über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist, |
| | R ² | für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht, |
| 25 | R ³ | für Methyl- steht, |
| | R ⁴ | für Methyl- oder Ethyl- steht, |
| | R ⁵ | für Wasserstoff steht, |
| | R ⁶ | für C ₃ -C ₅ -Alkyl- steht, |
| | | oder |
| 30 | | für Methyl steht, das einfach substituiert ist mit Phenyl- oder 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-, |
| | | worin das 4- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-, |
| | | oder |
| 35 | | für C ₃ -C ₈ -Cycloalkyl- oder 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C ₁ -C ₃ -Alkyl- oder C ₁ -C ₄ -Alkoxycarbonyl-, |

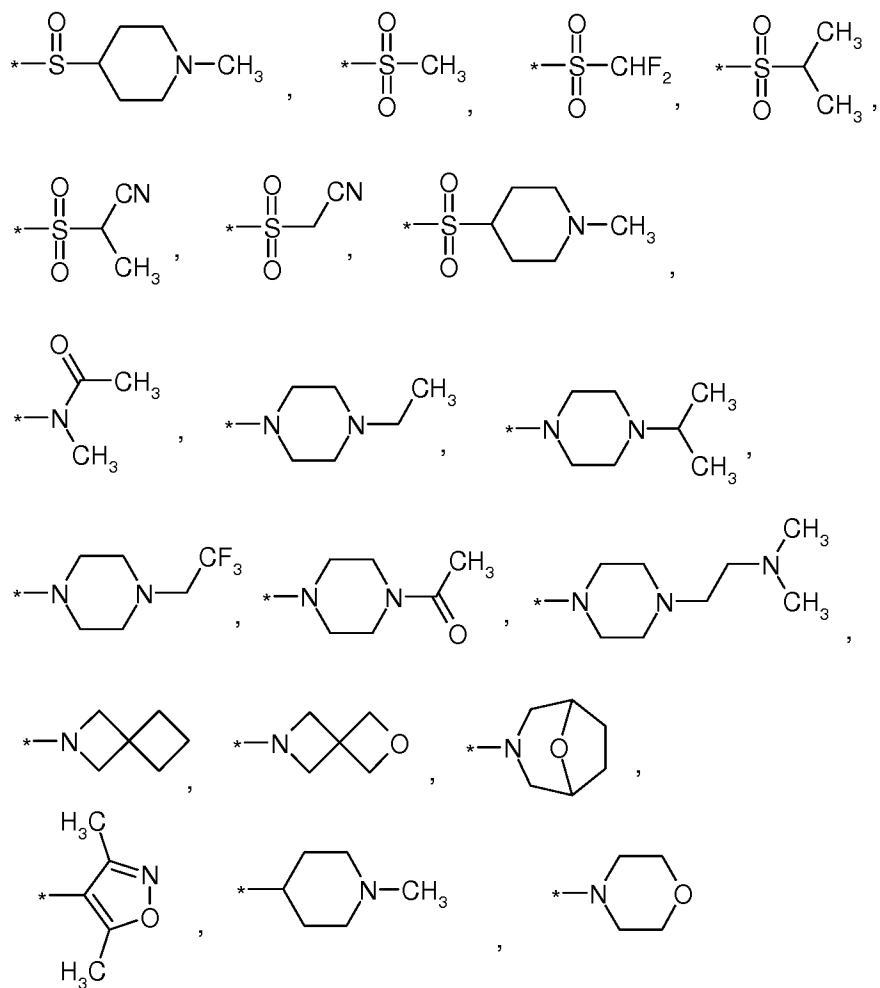
oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder
verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor oder Methyl-,
5 R^7 für C_1 - C_4 -Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
Cyano, Phenyl- oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach,
gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano,
Methyl- oder Methoxy-, und
worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits
10 unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C_1 - C_3 -Alkyl-,
oder
für Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl- steht,
oder
für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, das unsubstituiert ist oder
15 einfach substituiert ist mit C_1 - C_3 -Alkyl-, mit der Maßgabe, dass das 5- bis
6-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die
Carbonyl-, Sulfinyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R^1 gebunden ist,
und
 R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C_1 - C_3 -Alkyl- oder
20 Acetyl- stehen,
oder
 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis
6-gliedriges Heterocycloalkyl-, Heterospirocycloalkyl- oder verbrücktes
Heterocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert
25 sind mit C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-,
2,2,2-Trifluorethyl-, Acetyl-, *tert*-Butoxycarbonyl- oder
2-(N,N-Dimethylamino)ethyl-,
sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

30

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- | | |
|-------|--|
| A | für -NH- steht, |
| X | für -N- oder -CH- steht, |
| 35 Y | für -CH- steht, |
| n | für 0 oder 1 steht, |
| R^1 | für Halogen, Cyano, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$ oder $-NR^{10}R^{11}$ steht, |

- oder
für Isoxazolyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach
substituiert ist mit Methyl-,
oder
5 für Piperidinyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
Methyl-, mit der Maßgabe, dass das Piperidinyl- nicht über ein
Stickstoffatom an den Rest des Moleküls gebunden ist,
R² für Wasserstoff, Fluor, Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht,
R³ für Methyl- steht,
10 R⁴ für Methyl- steht,
R⁵ für Wasserstoff steht,
R⁶ für Isopropyl- steht,
oder
für Cycloheptyl- steht,
15 oder
für Tetrahydropyranyl- oder Piperidinyl- steht, die unsubstituiert sind oder
einfach substituiert sind mit Methyl-,
R⁷ für C₁-C₃-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
Cyano,
20 oder
für Difluormethyl- steht,
oder
für Piperidinyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
Methyl-, mit der Maßgabe, dass das Piperidinyl- nicht über ein
25 Stickstoffatom über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-, Sulfonyl-
beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist, und
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁-C₃-Alkyl- oder Acetyl- stehen,
oder
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 6-
30 gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach
substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Acetyl- oder
2-(N,N-Dimethylamino)ethyl-,
oder für 2-Azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl-, oder 8-Oxa-
3-azabicyclo[3.2.1]octyl-,
35 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der
- A für -NH- steht,
- X für -N- oder -CH- steht,
- 5 Y für -CH- steht,
- n für 0 oder 1 steht,
- R¹ für Brom, Cyano oder für



10

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

15

- R² für Wasserstoff, Fluor, Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxy- steht,
- R³ für Methyl- steht,
- R⁴ für Methyl- steht,
- R⁵ für Wasserstoff steht,
- R⁶ für Isopropyl- steht,

- 143 -

oder
 für Cycloheptyl- steht,
 oder
 für Tetrahydropyran-4-yl- oder *N*-Methyl-Piperidin-4-yl- steht,
 5 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1:

10 (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{{4-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl}amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

(3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{{4-(methylsulfonyl)phenyl}amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

15

(3*R*)-6-[(4-Bromphenyl)amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

20

(3*R*)-6-{{4-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl}amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

(3*R*)-6-{{4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)phenyl}amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

25

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

(3*R*)-1,3-Dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-({4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]phenyl}amino)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

30

5-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}pyridine-2-carbonitril

35

(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-{{4-(methylsulfonyl)phenyl}amino}-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

(3*R*)-1,3-Dimethyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-6-{{4-(methylsulfonyl)phenyl}amino}-3,4-

dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

(3R)-6-([2-Methoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

5

(3R)-4-Isopropyl-6-([4-(isopropylsulfonyl)phenyl]amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

(3R)-6-([4-[(Difluormethyl)sulfonyl]phenyl]amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

10

2-[(4-[(3R)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino)phenyl)sulfonyl]propionitril;

15

[(4-[(3R)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino)phenyl)sulfonyl]acetonitril;

(3R)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-([4-[(1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl]phenyl]amino)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

20

(3R)-6-([4-(2-Azaspiro[3.3]hept-2-yl)phenyl]amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

(3R)-1,3-Dimethyl-6-([4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)phenyl]amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

25

(3R)-1,3-Dimethyl-6-([4-[(1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]phenyl]amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

(3R)-1,3-Dimethyl-6-([4-[(1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl]phenyl]amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

30

(3R)-1,3-Dimethyl-6-([4-[(1-methylpiperidin-4-yl)sulfinyl]phenyl]amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

35

(3R)-1,3-Dimethyl-6-([2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;

- (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{[4-(morpholin-4-yl)-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;
- 5 *N*-(4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}phenyl)-*N*-methylacetamid;
- 6-[(4-{4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}phenyl)amino]-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;
- 10 6-{[2-Methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;
- 1,3-Dimethyl-6-{[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;
- 15 6-{[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;
- 20 (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;
- (3*S*)-1,3-Dimethyl-6-{[4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;
- 25 (3*R*)-6-{[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;
- (3*S*)-6-{[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;
- 30 (3*R*)-6-{[2-Fluor-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on, und
- 35 (3*S*)-6-{[2-Fluor-4-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

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

- 5 7. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 als Arzneimittel.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.
- 10
9. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 15
10. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.
- 20 11. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, zur Prophylaxe und/oder Therapie von hyperproliferativen Erkrankungen.
12. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 zur Prophylaxe und/ oder Therapie von viralen Infektionen, neurodegenerativen Erkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.
- 25
13. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/ oder Therapie von viralen Infektionen, neurodegenerativen Erkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.
- 30
14. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in Kombination mit ein oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen.
- 35

15. Verbindungen in Kombination gemäß Anspruch 14, zur Prophylaxe und/oder Therapie von hyperproliferativen Erkrankungen.
- 5
16. Verbindungen in Kombination gemäß Anspruch 14, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.
- 10 17. Verbindungen in Kombination gemäß Anspruch 14, zur Prophylaxe und/ oder Therapie von viralen Infektionen,neurodegenerativen Erkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.
- 15
- 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/063276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/5025 A61P35/00 A61P31/12 A61P25/28 A61P9/10 A61P15/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">X,P</td> <td style="padding: 5px;"> WO 2014/095774 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 26 June 2014 (2014-06-26) cited in the application Formel (I); claims; examples ----- </td> <td style="vertical-align: top; text-align: center; padding: 5px;">1-17</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> WO 2013/027168 A1 (PFIZER [US]; FISH PAUL VINCENT [GB]; COOK ANDREW SIMON [US]; PHILLIPS) 28 February 2013 (2013-02-28) Formel (I); claims; examples ----- </td> <td style="vertical-align: top; text-align: center; padding: 5px;">1-17</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X,P	WO 2014/095774 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 26 June 2014 (2014-06-26) cited in the application Formel (I); claims; examples -----	1-17	A	WO 2013/027168 A1 (PFIZER [US]; FISH PAUL VINCENT [GB]; COOK ANDREW SIMON [US]; PHILLIPS) 28 February 2013 (2013-02-28) Formel (I); claims; examples -----	1-17
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X,P	WO 2014/095774 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 26 June 2014 (2014-06-26) cited in the application Formel (I); claims; examples -----	1-17									
A	WO 2013/027168 A1 (PFIZER [US]; FISH PAUL VINCENT [GB]; COOK ANDREW SIMON [US]; PHILLIPS) 28 February 2013 (2013-02-28) Formel (I); claims; examples -----	1-17									
☐ 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 25 August 2015	Date of mailing of the international search report 02/09/2015										
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 Kirsch, Cécile										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/063276

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014095774 A1	26-06-2014	CA 2895404 A1	26-06-2014
		TW 201427981 A	16-07-2014
		UY 35205 A	31-07-2014
		WO 2014095774 A1	26-06-2014

WO 2013027168 A1	28-02-2013	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/063276

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D471/04 A61K31/5025 A61P35/00 A61P31/12 A61P25/28 A61P9/10 A61P15/00 ADD. Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC											
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data											
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie*</th> <th>Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th> <th>Betr. Anspruch Nr.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X,P</td> <td>WO 2014/095774 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 26. Juni 2014 (2014-06-26) in der Anmeldung erwähnt Formel (I); Ansprüche; Beispiele</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013/027168 A1 (PFIZER [US]; FISH PAUL VINCENT [GB]; COOK ANDREW SIMON [US]; PHILLIPS) 28. Februar 2013 (2013-02-28) Formel (I); Ansprüche; Beispiele</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>			Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	X,P	WO 2014/095774 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 26. Juni 2014 (2014-06-26) in der Anmeldung erwähnt Formel (I); Ansprüche; Beispiele	1-17	A	WO 2013/027168 A1 (PFIZER [US]; FISH PAUL VINCENT [GB]; COOK ANDREW SIMON [US]; PHILLIPS) 28. Februar 2013 (2013-02-28) Formel (I); Ansprüche; Beispiele	1-17
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.									
X,P	WO 2014/095774 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 26. Juni 2014 (2014-06-26) in der Anmeldung erwähnt Formel (I); Ansprüche; Beispiele	1-17									
A	WO 2013/027168 A1 (PFIZER [US]; FISH PAUL VINCENT [GB]; COOK ANDREW SIMON [US]; PHILLIPS) 28. Februar 2013 (2013-02-28) Formel (I); Ansprüche; Beispiele	1-17									
☐ 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 25. August 2015		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 02/09/2015									
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 Kirsch, Cécile									

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/063276

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2014095774 A1	26-06-2014	CA 2895404 A1	26-06-2014
		TW 201427981 A	16-07-2014
		UY 35205 A	31-07-2014
		WO 2014095774 A1	26-06-2014

WO 2013027168 A1	28-02-2013	KEINE	
