

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
26. Juni 2014 (26.06.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2014/095774 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/076784
- (22) Internationales Anmeldedatum:
17. Dezember 2013 (17.12.2013)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
12198623.6 20. Dezember 2012 (20.12.2012) EP
13182252.0 29. August 2013 (29.08.2013) EP
13191933.4 7. November 2013 (07.11.2013) EP
- (71) Anmelder: **BAYER PHARMA**
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178,
13353 Berlin (DE).
- (72) Erfinder: **SCHMEES, Norbert**; Bondickstr.61, 13469
Berlin (DE). **BADER, Benjamin**; Hillmannstr. 14, 13467
Berlin (DE). **HAENDLER, Bernard**; Am Biberbau 8,
13465 Berlin (DE). **STÖCKIGT, Detlef**; Clara-Zetkin-
Strasse 27, 14471 Potsdam (DE). **LEJEUNE, Pascale**;
Benekendorffstrasse 85a, 13469 Berlin (DE).
FERNÁNDEZ-MONTALVÁN, Amaury Ernesto;

Kopenhagener Str. 42, 10437 Berlin (DE). **STELLFELD, Timo**; Johannisberger Str. 67, 14197 Berlin (DE).
GALLENKAMP, Daniel; Kaulbachstr. 7, 42113
Wuppertal (DE).

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

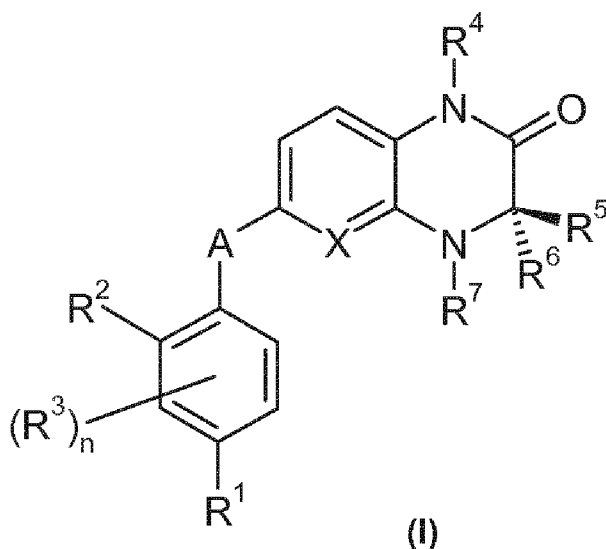
(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,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

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

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BET-PROTEIN-INHIBITING DIHYDROPYRIDOPYRAZINONES

(54) Bezeichnung : BET-PROTEININHIBITORISCHE DIHYDROPYRIDOPYRAZINONE



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

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitorische, insbesondere BRD4-inhibitorische Dihydropyridopyrazinone der allgemeinen Formel (I) in der A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und n die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, Intermediate zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, pharmazeutische Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyper-proliferativen Erkrankungen, insbesondere 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.



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)

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

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

BET-proteininhibitorische Dihydropyridopyrazinone

Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitorische, insbesondere BRD4-inhibitorische Dihydropyridopyrazinone, Intermediate zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, pharmazeutische Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyper-proliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen. Desweiteren betrifft diese Erfindung die Verwendung von BET-Proteininhibitoren in viralen Infektionen, in neurodegenerativen Erkrankungen, in inflammatorischen Krankheiten, in atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.

Die humane BET-Familie (bromodomain and extra C-terminal domain family) hat vier Mitglieder (BRD2, BRD3, BRD4 und BRDT), die zwei verwandte Bromodomänen und eine extraterminale Domäne enthalten (Wu und Chiang, J. Biol. Chem., 2007, 282:13141-13145). Die Bromodomänen sind Proteinregionen, die acetylierte Lysinreste erkennen. Solche acetylierten Lysine findet man oft am N-terminalen Ende von Histonen (z. B. Histon H3 oder Histon H4) und sind Merkmale für eine offene Chromatin-Struktur und aktive Gentranskription (Kuo und Allis, Bioessays, 1998, 20:615-626). Zusätzlich können Bromodomänen weitere acetylierte Proteine erkennen. Zum Beispiel bindet BRD4 an RelA, was zur Stimulierung von NF- κ B und transkriptioneller Aktivität von inflammatorischen Genen führt (Huang et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:1375-1387). BRD4 bindet auch an Cyclin T1 und bildet einen aktiven Komplex, der für die Transkriptionselongation wichtig ist (Schröder et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:1090-1099). Die extraterminale Domäne von BRD2, BRD3 und BRD4 interagiert mit mehreren Proteinen, die eine Rolle in der Chromatinmodulierung und der Regulation der Genexpression haben (Rahman et al., Mol. Cell. Biol., 2011, 31:2641-2652).

Mechanistisch spielen BET-Proteine eine wichtige Rolle im Zellwachstum und im Zellzyklus. Sie sind mit mitotischen Chromosomen assoziiert, was eine Rolle im epigenetischen Gedächtnis nahelegt (Dey et al., Mol. Biol. Cell, 2009, 20:4899-4909; Yang et al., Mol. Cell. Biol., 2008, 28:967-976). Eine Rolle von BRD4 in der post-mitotischen Reaktivierung der Gentranskription wurde nachgewiesen (Zhao et al., Nat. Cell. Biol., 2011, 13:1295-1304). BRD4 ist essentiell für die Transkriptionselongation und rekrutiert den Elongationskomplex P-TEFb, der aus CDK9 und Cyclin T1 besteht, was zur Aktivierung der RNA Polymerase II führt (Yang et al., Mol. Cell, 2005, 19:535-545; Schröder et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:1090-1099). Folglich wird die Expression von Genen stimuliert, die in der Zellproliferation involviert sind, wie zum Beispiel c-Myc, Cyclin D1 und Aurora B (You et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:5094-5103; Zuber et al., Nature, 2011, doi:10.1038). BRD2 ist in der Regulation von Targetgenen des Androgenrezeptors beteiligt (Draker et al., PLOS Genetics, 2012, 8, e1003047). BRD2 und BRD3 binden an transkribierte Gene in

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BET-Proteine sind auch an viralen Infektionen beteiligt. BRD4 bindet an das E2 Protein von
5 verschiedenen Papillomaviren und ist wichtig für das Überleben der Viren in latent infizierten Zellen (Wu et al., Genes Dev., 2006, 20:2383-2396; Vosa et al., J. Virol., 2006, 80:8909-8919). Auch das Herpesvirus, das für das Kaposi-Sarkom verantwortlich ist, interagiert mit verschiedenen BET-Proteinen, was für die Krankheitsbeständigkeit wichtig ist (Viejo-Borbolla et al., J. Virol., 2005, 79:13618-13629; You et al., J. Virol., 2006, 80:8909-8919). Durch Bindung an P-TEFb
10 spielt BRD4 auch eine wichtige Rolle in der Replikation von HIV-1 (Bisgrove et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2007, 104:13690-13695). Die Behandlung mit einem BRD4-Hemmer führt zu einer Stimulierung des ruhenden, nicht behandelbaren Reservoirs von HIV-1 Viren in T-Zellen (Banerjee et al., J. Leukoc. Biol., 2012, 92, 1147-1154). Diese Reaktivierung könnte neue Therapiewege für AIDS-Behandlung ermöglichen (Zinchenko et al., J. Leukoc. Biol., 2012, 92,
15 1127-1129). Eine kritische Rolle von BRD4 in der DNA Replikation von Polyomaviren wurde auch berichtet (Wang et al., PLoS Pathog., 2012, 8, doi:10.1371).

BET-Proteine sind zusätzlich an Inflammationsprozessen beteiligt. BRD2-hypomorphe Mäuse zeigen eine reduzierte Inflammation im Fettgewebe (Wang et al., Biochem. J., 2009, 425:71-83). Auch die Infiltration von Makrophagen in weißem Fettgewebe ist in BRD2-defizienten Mäusen
20 reduziert (Wang et al., Biochem. J., 2009, 425:71-83). Es wurde auch gezeigt, dass BRD4 eine Reihe von Genen reguliert, die in der Inflammation involviert sind. In LPS-stimulierten Makrophagen verhindert ein BRD4-Inhibitor die Expression von inflammatorischen Genen, wie zum Beispiel IL-1 oder IL-6 (Nicodeme et al., Nature, 2010, 468:1119-1123).

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

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

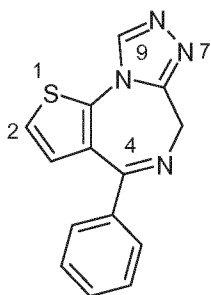
- 4 -

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

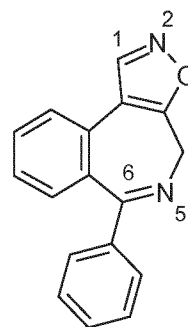
Es wurde nun gefunden, dass substituierte Dihydropyridopyrazinone die erwünschten Eigenschaften aufweisen, d.h. eine BET Protein, insbesondere eine BRD4 Protein inhibitorische Wirkung zeigen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit wertvolle Wirkstoffe zur prophylaktischen und therapeutischen Verwendung bei hyper-proliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen dar. Desweiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei viralen Infektionen, bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei inflammatorischen Krankheiten, bei atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle zur Anwendung kommen.

Stand der Technik

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:

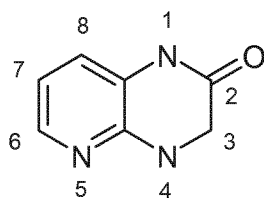


4-Phenyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo
[4,3-a][1,4]diazepin

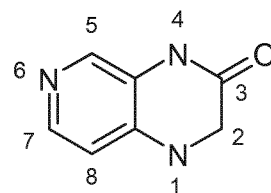


6-Phenyl-4H-[1,2]-isoxazolo
[5,4-d][2]benzazepin

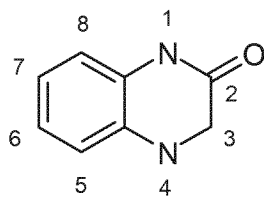
- 5 -



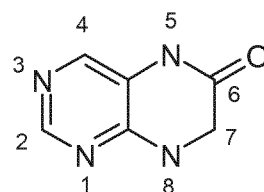
3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on



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



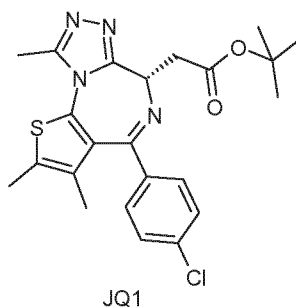
5 3,4-Dihydrochinoxalin-2(1H)-on



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
 10 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-
 15 *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.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich hingegen um substituierte 3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on-Derivate, die sich strukturell in vielfältiger Form von den oben diskutierten Chemotypen von BRD4-Inhibitoren unterscheiden. Aufgrund der wesentlichen Strukturunterschiede war nicht davon auszugehen, dass die hier beanspruchten Verbindungen auch BRD4-inhibitorisch wirksam sind. Es ist deshalb überraschend, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen trotz der erheblichen Strukturunterschiede eine gute inhibitorische Wirkung aufweisen.

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

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 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 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.

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 bicyclischer Chemotypen als Hemmer von Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α) sowie verschiedener Isoformen der Phosphodiesterase zur Behandlung unter anderem von entzündlichen

5 Erkrankungen.

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

10 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.

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

15 Therapie von Tumorerkrankungen.

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

25 Behandlung hyperproliferativer Erkrankungen.

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

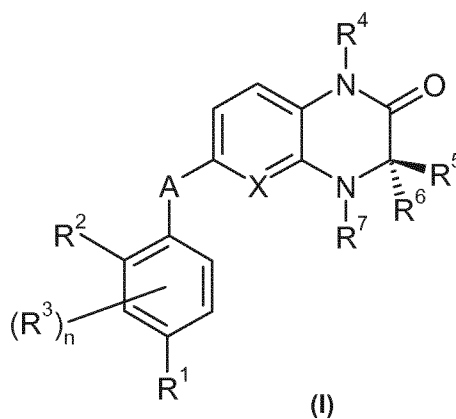
5 "Chemical Library"-Substanzen ohne Literaturreferenz indexiert [siehe 4-{{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-3-ethyl-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]benzamid, *CAS Registry-Nr.* 1026451-60-4, *N*-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-{{[(3*R*)-4-cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid, *CAS Registry-Nr.* 1026961-36-3, 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-

10 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 selektiv wirksamen Verbindungen zur

15 Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, insbesondere von hyperproliferativen Erkrankungen, und ganz besonders von Tumorerkrankungen.

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



20

in der

A für -NH- oder -O- steht,

X für -N- steht,

25 n für 0 oder 1 steht,

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

oder für Oxazolin-2-yl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl,

R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl,

- Halogen-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-Alkyl-, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio-, Halogen-C₁-C₄-Alkylthio-, oder -NR¹⁰R¹¹ steht,
- R³ für Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-Alkyl-,
- 5 Trifluormethyl- oder Cyano steht und mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten verknüpft sein kann,
- R⁴ für Methyl oder Ethyl steht,
- R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
- R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
- oder
- 10 R⁵ und R⁶ gemeinsam für C₂-C₅-Alkylen stehen,
- R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
- worin C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
- 15 verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Oxo, Cyano, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy- oder -NR¹⁰R¹¹,
- und worin der Phenylrest jeweils gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-,
- 20 und worin 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, Fluor, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-,
- R⁸ für C₁-C₆-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein-, zwei-, oder dreifach, gleich oder
- 25 verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, -NR¹⁰R¹¹, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₄-C₈-Cycloalkenyl, 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Spirocycloalkyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktem C₆-C₁₂-Cycloalkyl, verbrücktem C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₆-C₁₂-Bicycloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,
- 30 worin C₃-C₈-Cycloalkyl, C₄-C₈-Cycloalkenyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Spirocycloalkyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Cycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₆-C₁₂-Bicycloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl jeweils gegebenenfalls einfach substituiert sein
- 35 können mit Oxo, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-,

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

- 5 A für -NH- steht,
 X für -N- steht,
 n für 0 oder 1 steht,
 R¹ für -C(=O)NR⁸R⁹ oder für -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
 R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-
 10 Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylthio- oder Fluor-C₁-C₃-Alkylthio-
 steht,
 R³ für Fluor, Chlor, Methoxy-, Ethoxy- oder Cyano steht und mit jeder der noch freien
 Positionen des Aromaten verknüpft sein kann,
 R⁴ für Methyl oder Ethyl steht,
 15 R⁵ für C₁-C₃-Alkyl steht,
 R⁶ für Wasserstoff steht,
 R⁷ für C₂-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl
 oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
 worin C₂-C₆-Alkyl gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
 20 verschieden substituiert sein kann mit Fluor, C₁-C₃-Alkoxy- oder -NR¹⁰R¹¹,
 und worin der Phenylrest jeweils gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach,
 gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom,
 Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
 und worin 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls ein- oder
 25 zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, Fluor, C₁-
 C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,
 R⁸ für C₁-C₆-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein-, zwei-, oder dreifach, gleich oder
 verschieden, substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, C₁-C₃-
 Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -NR¹⁰R¹¹, 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl,
 30 Phenyl oder 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,
 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach
 substituiert sein kann mit Oxo, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,
 und worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls ein-
 oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor,
 35 Chlor, Cyano, Trifluormethyl-, Methyl oder Methoxy-,
 oder für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder
 verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, -NR¹⁰R¹¹, oder

- 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl,
 oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl,
 verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl steht, die
 gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können
 mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl-
 oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-,
 R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
 oder
 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 4-bis 8-
 gliedriges Heterocycloalkyl, C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₀-
 Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein-
 oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Cyano,
 Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-
 Alkoxy carbonyl-,
 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein-, zwei oder
 dreifach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C₁-
 C₄-Alkyl stehen,
 oder für C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl- stehen,
 oder
 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-
 gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich
 oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-
 Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkylmethyl-, Benzyl
 oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-,
 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

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

- A für -NH- steht,
 X für -N- steht,
 n für 0 oder 1 steht,
 R¹ für -C(=O)NR⁸R⁹ oder für -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
 R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy- oder Ethoxy- steht,
 R³ für Methoxy- steht und mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten
 verknüpft sein kann,
 R⁴ für Methyl steht,
 R⁵ für Methyl oder Ethyl steht,

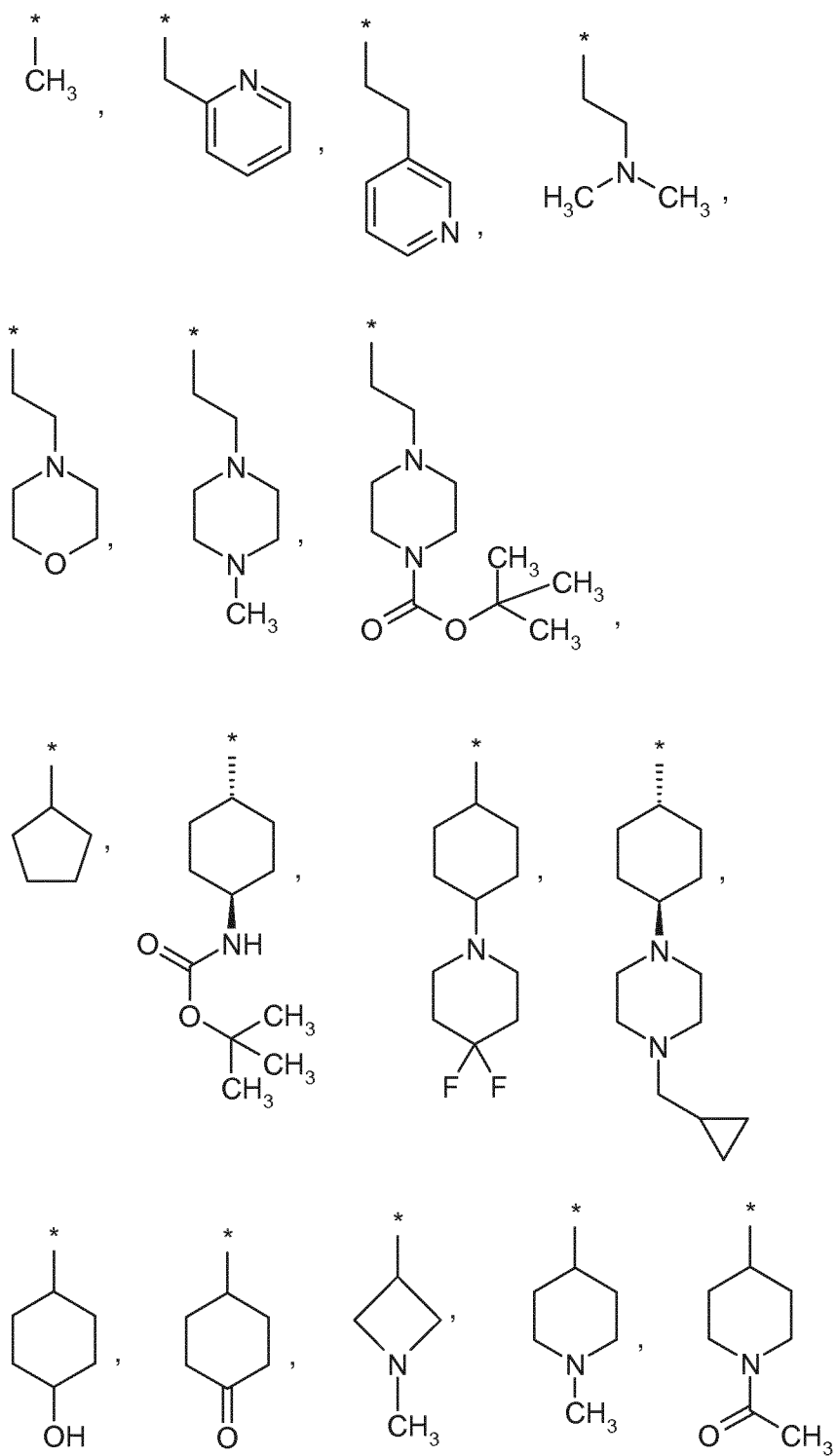
- R⁶ für Wasserstoff steht,
- R⁷ für C₂-C₅-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
- 5 worin C₂-C₅-Alkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkoxy-,
- und worin 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
- R⁸ für C₁-C₄-Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit -NR¹⁰R¹¹, 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedrigem
- 10 Heteroaryl,
- worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
- und worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor,
- 15 Chlor, Cyano, Trifluormethyl-, Methyl oder Methoxy-,
- oder für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, -NR¹⁰R¹¹, oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl,
- oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder
- 20 zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, C₁-C₃-Alkyl, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
- R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht,
- oder
- R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 5- bis 6-
- 25 gliedriges Heterocycloalkyl oder C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₅-Cycloalkyl, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
- R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder für C₁-C₄-
- 30 Alkoxycarbonyl- stehen,
- oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-
- gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich
- oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-
- 35 Alkyl-, C₃-C₅-Cycloalkyl, C₃-C₅-Cycloalkylmethyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
- sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

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

- | | |
|-----------------------------------|--|
| A | für -NH- steht, |
| X | für -N- steht, |
| 5 n | für 0 oder 1 steht, |
| R ¹ | für -C(=O)NR ⁸ R ⁹ oder für -S(=O) ₂ NR ⁸ R ⁹ steht, |
| R ² | für Wasserstoff, Fluor, Methyl, oder Methoxy- steht, |
| R ³ | für Methoxy- steht und mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten
verknüpft sein kann, |
| 10 R ⁴ | für Methyl steht, |
| R ⁵ | für Methyl oder Ethyl steht, |
| R ⁶ | für Wasserstoff steht, |
| R ⁷ | für C ₂ -C ₄ -Alkyl, C ₅ -C ₇ -Cycloalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydropyranyl,
Phenyl oder Benzyl steht, |
| 15 | worin C ₂ -C ₄ -Alkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit
Methoxy-,
und worin Pyrrolidinyl und Piperidinyl gegebenenfalls einfach substituiert
sein können mit Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder <i>tert.</i> -
Butoxycarbonyl-, |
| 20 R ⁸ | für C ₁ -C ₂ -Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit <i>N,N</i> -
Dimethylamino-, <i>N</i> -Ethyl- <i>N</i> -methylamino-, <i>N,N</i> -Diethylamino-, Pyrrolidinyl,
Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl oder Pyridinyl,
worin Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl gegebenenfalls
einfach substituiert sein können mit Methyl, Ethyl oder <i>tert.</i> -
Butoxycarbonyl-, |
| 25 | und worin Phenyl und Pyridinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein
können mit Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy-,
oder für C ₅ -C ₆ -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann
mit Hydroxy, Oxo, -NR ¹⁰ R ¹¹ , Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl,
Morpholinyl, |
| 30 | oder für Oxetanyl, Azetidiny, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranly oder Piperidinyl
steht, die gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl, Ethyl oder
Acetyl-, |
| R ⁹ | für Wasserstoff oder Methyl steht, |
| 35 | oder |
| R ⁸ und R ⁹ | gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für
Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, 1-Thia-6-azaspiro[3.3]hept-6- |

- yl- oder 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl- stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, Cyclopropyl, Piperidin-1-yl oder *tert.*-Butoxycarbonyl-,
- 5 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder *tert.*-Butoxycarbonyl- stehen,
- oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, 2,2,2-
- 10 Trifluorethyl-, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl- oder *tert.*-Butoxycarbonyl-, sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
- Überaus bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- 15 A für -NH- steht,
- X für -N- steht,
- n für 0 oder 1 steht,
- R¹ für -C(=O)NR⁸R⁹ oder für -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
- R² für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy- steht,
- 20 R³ für Methoxy- steht und mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten verknüpft sein kann,
- R⁴ für Methyl steht,
- R⁵ für Methyl steht,
- R⁶ für Wasserstoff steht,
- 25 R⁷ für *iso*-Propyl, 2-Methoxyethyl-, C₅-C₇-Cycloalkyl, Tetrahydropyran-4-yl, Piperidin-4-yl, Phenyl oder Benzyl steht,
- worin Piperidin-4-yl am darin enthaltenen Stickstoffatom gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit *tert.*-Butoxycarbonyl-,
- R⁸ für eine der folgenden Gruppen

- 16 -



5

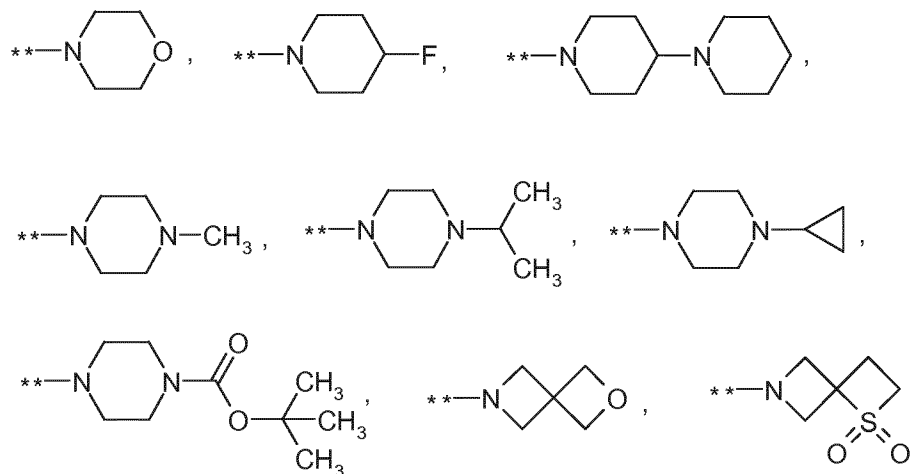
steht,

R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht,

oder

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

folgenden Gruppen



stehen,

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

In den Definitionen kennzeichnet "*" den Verknüpfungspunkt mit dem Stickstoffatom in -C(=O)NR⁸R⁹ beziehungsweise -S(=O)₂NR⁸R⁹.

10

In den Definitionen kennzeichnet "***" den Verknüpfungspunkt mit der in R¹ vorhandenen Carbonyl- beziehungsweise Sulfonylgruppe.

Weiterhin interessant sind auch solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

- A für -NH- oder -O- steht,
 X für -N- steht,
 5 R¹ für eine Gruppe steht, ausgewählt aus
 a) -C(=O)NR⁸R⁹,
 b) -S(=O)₂NR⁸R⁹,
 c) Oxazolin-2-yl, optional substituiert durch eine oder zwei C₁-C₃-Alkylgruppen,
 R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl,
 10 Halogen-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio-,
 Halogen-C₁-C₄-Alkylthio-, oder -NR¹⁰R¹¹ steht,
 R³ für Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluoromethyl- oder Cyano steht und
 mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten verknüpft sein kann,
 R⁴ für Methyl oder Ethyl steht,
 15 R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
 R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
 oder
 R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für
 C₃-C₆-Cycloalkyl stehen,
 20 R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl oder
 Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
 worin der Phenylrest optional ein-, zwei- oder dreimal, gleich oder verschieden
 substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-
 Alkynyl, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-,
 25 R⁸ für C₁-C₆-Alkyl steht, das optional und unabhängig voneinander ein-, zwei-, oder
 dreimal substituiert sein kann durch Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy-,
 Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, -NR¹⁰R¹¹, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-
 gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-
 Heterocycloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges
 30 Heteroaryl,
 worin 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl,
 C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₆-C₁₂-
 Heterobicycloalkyl jeweils gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome
 enthalten können sowie optional einmal substituiert sein können durch Oxo,
 35 und worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl optional ein- oder zweimal
 substituiert sein können durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl-, C₁-C₃-Alkyl oder
 C₁-C₃-Alkoxy-,

- oder für C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl steht,
 oder für C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₄-C₈-Cycloalkenyl steht, das optional ein- oder
 zweimal substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-
 C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -NR¹⁰R¹¹, oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl,
 5 oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges
 Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-
 Heterocycloalkyl, oder C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl steht, wobei in den genannten
 Resten jeweils gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten sein
 können, und wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweimal
 10 substituiert sein können durch Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-
 Alkoxy-, Trifluormethyl- oder -NR¹⁰R¹¹,
 oder für Wasserstoff steht,
 R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
 oder
 15 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 4-oder 8-
 gliedriges Heterocycloalkyl, 4-oder 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-
 Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₂-
 Heterobicycloalkyl stehen, wobei in den genannten Resten jeweils gegebenenfalls
 ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten sein können, und wobei die
 20 genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweimal substituiert sein können durch
 Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder -
 NR¹⁰R¹¹,
 n für 0 oder 1 steht,
 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder optional durch Hydroxy, Oxo oder
 25 Fluor substituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen,
 oder
 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4-8-gliedriges
 Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome
 enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
 30 substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₆-
 Cycloalkyl, Cyclopropylmethyl-, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

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

- 35 A für -NH- steht,
 X für -N- steht,
 R¹ für eine Gruppe steht, ausgewählt aus

- 20 -

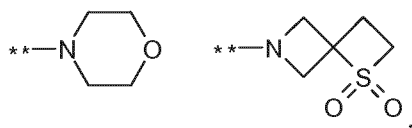
- a) $-C(=O)NR^8R^9$,
 b) $-S(=O)_2NR^8R^9$,
 c) Oxazolin-2-yl, optional substituiert durch eine oder zwei C_1 - C_3 -Alkylgruppen,
 5 R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -
 Alkoxy-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_3 -Alkylthio- oder Fluor- C_1 - C_3 -Alkylthio-
 steht,
 R^3 für Fluor, Chlor oder Cyano steht und mit jeder der noch freien Positionen des
 Aromaten verknüpft sein kann,
 R^4 für Methyl oder Ethyl steht,
 10 R^5 für C_1 - C_3 -Alkyl steht,
 R^6 für Wasserstoff steht,
 R^7 für C_2 - C_5 -Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl oder
 Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl- steht,
 worin der Phenylrest optional ein- oder zweimal, gleich oder verschieden
 15 substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy-,
 oder Trifluoromethyl-,
 R^8 für C_1 - C_6 -Alkyl steht, das optional und unabhängig voneinander ein-, zwei-, oder
 dreimal substituiert sein kann durch Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, C_1 - C_3 -Alkoxy-,
 Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-, $-NR^{10}R^{11}$, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl oder
 20 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl,
 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls ein oder mehrere
 weitere Heteroatome enthalten kann und optional einmal substituiert sein kann
 durch Oxo,
 oder für C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht, das optional ein- oder zweimal substituiert sein
 25 kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, $-NR^{10}R^{11}$, oder 4- bis 8-gliedrigem
 Heterocycloalkyl,
 oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, C_6 - C_8 -Heterospirocycloalkyl,
 verbrücktes C_6 - C_{10} -Heterocycloalkyl oder C_6 - C_{10} -Heterobicycloalkyl steht, wobei
 in den genannten Resten jeweils gegebenenfalls ein oder mehrere weitere
 30 Heteroatome enthalten sein können, und wobei die genannten Reste gegebenenfalls
 ein- oder zweimal substituiert sein können durch Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C_1 -
 C_3 -Alkyl oder $-NR^{10}R^{11}$,
 R^9 für Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl steht,
 oder
 35 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- oder 8-
 gliedriges Heterocycloalkyl, C_6 - C_8 -Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C_6 - C_{10} -
 Heterocycloalkyl oder C_6 - C_{10} -Heterobicycloalkyl stehen, wobei in den genannten

- Resten jeweils gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten sein können, und wobei die genannten Reste gegebenenfalls einmal substituiert sein können durch Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
- n für 0 oder 1 steht,
- 5 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder optional durch Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C₁-C₄-Alkyl stehen,
- oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4-7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome
- 10 enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl-, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,
- sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
- 15 Davon besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- A für -NH- steht,
- X für -N- steht,
- R¹ für eine Gruppe steht, ausgewählt aus
- a) -C(=O)NR⁸R⁹,
- 20 b) -S(=O)₂NR⁸R⁹,
- R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methoxy- oder Ethoxy- steht,
- R⁴ für Methyl steht,
- R⁵ für Methyl oder Ethyl steht,
- R⁶ für Wasserstoff steht,
- 25 R⁷ für C₃-C₅-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
- R⁸ für C₁-C₄-Alkyl oder für C₃-C₆-Cycloalkyl steht, die optional einmal substituiert sein können durch -NR¹⁰R¹¹ oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl,
- oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl steht,
- 30 worin C₃-C₆-Cycloalkyl oder 4-8-gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls einmal substituiert sein können durch Oxo, und worin das 4-8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann,
- R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht oder
- R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- oder 6-
- 35 gliedriges Heterocycloalkyl oder C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl stehen, wobei in den genannten Resten gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten sein können und wobei die genannten Reste gegebenenfalls einmal substituiert sein

- 22 -

- können durch Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
 n für 0 steht und
 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₄-Alkyl stehen,
 oder
 5 R¹⁰ und R¹¹, gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 5- bis 6-
 gliederiges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom
 enthalten kann, und das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C₁-C₃-
 Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl-, Benzyl oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
- 10 Davon insbesondere bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- A für -NH- steht,
 X für -N- steht,
 R¹ für eine Gruppe steht ausgewählt aus
 15 a) -C(=O)NR⁸R⁹,
 b) -S(=O)₂NR⁸R⁹,
- R² für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
 R⁴ für Methyl steht,
 R⁵ für Methyl steht,
 20 R⁶ für Wasserstoff steht,
 R⁷ für *iso*-Propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Tetrahydropyran-4-yl oder Benzyl steht,
 R⁸ für
-
- steht,
 25 R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht,
 oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für

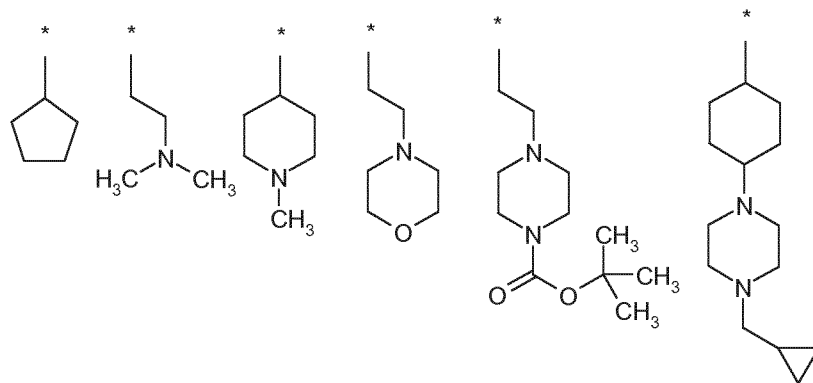


stehen und

- 5 n für 0 steht,
sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

Davon insbesondere bevorzugt sind weiterhin solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

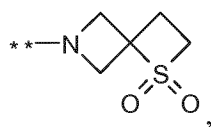
- 10 A für -NH- steht,
X für -N- steht,
 R^1 für eine Gruppe steht, ausgewählt aus
a) $-C(=O)NR^8R^9$,
b) $-S(=O)_2NR^8R^9$,
15 R^2 für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
 R^4 für Methyl steht,
 R^5 für Methyl steht,
 R^6 für Wasserstoff steht,
 R^7 für *iso*-Propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Tetrahydropyran-4-yl steht,
20 R^8 für



steht,

- R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht, oder
25 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für

- 24 -



stehen und

n für 0 steht,

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

In den Definitionen kennzeichnet "*" den Verknüpfungspunkt mit dem Stickstoffatom in -C(=O)NR⁸R⁹ beziehungsweise -S(=O)₂NR⁸R⁹.

10 In den Definitionen kennzeichnet "*" den Verknüpfungspunkt mit der in R¹ vorhandenen Carbonyl- beziehungsweise Sulfonylgruppe.

Auch weiterhin interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

A für -NH- oder -O- steht,

15 X für -N- steht,

R¹ für eine Gruppe steht, ausgewählt aus

a) -C(=O)NR⁸R⁹,

b) -S(=O)₂NR⁸R⁹,

c) Oxazolin-2-yl, optional substituiert durch eine oder zwei C₁-C₃-Alkylgruppen,

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

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

25 R⁴ für Methyl oder Ethyl steht,

R⁵ für C₁-C₃-Alkyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,

oder

R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für

30 C₃-C₆-Cycloalkyl stehen,

R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,

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

35

- R⁸ für C₁-C₆-Alkyl steht, das optional und unabhängig voneinander ein-, zwei-, oder dreimal substituiert sein kann durch Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, -NR¹⁰R¹¹, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, worin 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl jeweils gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten können sowie optional einmal substituiert sein können durch Oxo, und worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl optional ein- oder zweimal substituiert sein können durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl-, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy-,
- 15 oder für C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkinyl steht,
- oder für C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₄-C₈-Cycloalkenyl steht, das optional ein- oder zweimal substituiert sein kann durch Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder -NR¹⁰R¹¹,
- 20 oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl, oder C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl steht, wobei in den genannten Resten jeweils gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten sein können, und wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweimal
- 25 substituiert sein können durch Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder -NR¹⁰R¹¹,
- R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht, oder
- R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, stehen für 4- oder 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- oder 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl, wobei in den genannten Resten jeweils gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten sein können, und wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweimal substituiert sein können durch Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder -NR¹⁰R¹¹,
- 35 n für 0 oder 1 steht,
- R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder optional durch Hydroxy, Oxo oder

- Fluor substituiertes C₁-C₃-Alkyl stehen,
oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4-8-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome
5 enthalten kann und optional ein oder zwei Substituenten tragen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor oder C₁-C₃-Alkyl,
sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
- 10 Davon ferner interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- A für -NH- oder -O- steht,
X für -N- steht,
R¹ für eine Gruppe steht, ausgewählt aus
- 15 a) -C(=O)NR⁸R⁹,
b) -S(=O)₂NR⁸R⁹,
c) Oxazolin-2-yl, optional substituiert durch eine oder zwei C₁-C₃-Alkylgruppen,
- R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylthio- oder Fluor-C₁-C₃-Alkylthio-
steht,
- 20 R³ für Fluor, Chlor oder Cyano steht und mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten verknüpft sein kann,
- R⁴ für Methyl oder Ethyl steht,
R⁵ für C₁-C₃-Alkyl steht,
R⁶ für Wasserstoff steht,
- 25 R⁷ für C₂-C₅-Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
worin der Phenylrest optional ein- oder zweimal, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, oder Trifluoromethyl-,
- R⁸ für C₁-C₆-Alkyl, das optional und unabhängig voneinander ein-, zwei-, oder
30 dreimal substituiert sein kann durch Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -NR¹⁰R¹¹, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl,
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und optional einmal substituiert sein kann
35 durch Oxo,
oder für C₃-C₆-Cycloalkyl, das optional ein- oder zweimal substituiert sein kann durch Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, oder -NR¹⁰R¹¹,

- oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl steht, wobei in den genannten Resten jeweils gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten sein können, und wobei die genannten Reste gegebenenfalls
- 5 ein- oder zweimal substituiert sein können durch Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl oder -NR¹⁰R¹¹,
- R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht, oder
- R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- oder 8-
- 10 gliedriges Heterocycloalkyl, C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl stehen, wobei in den genannten Resten jeweils gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten sein können, und wobei die genannten Reste gegebenenfalls einmal substituiert sein können durch Oxo oder C₁-C₃-Alkyl,
- 15 n für 0 oder 1 steht,
- R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder optional durch Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C₁-C₃-Alkyl stehen, oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4-7-gliedriges
- 20 Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und optional ein oder zwei Substituenten tragen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy, Cyano, Fluor oder C₁-C₃-Alkyl,
- sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
- 25 Davon ferner besonders interessant sind auch solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- A für -NH- oder -O- steht,
- X für -N- steht,
- 30 R¹ für eine Gruppe steht, ausgewählt aus
- a) -C(=O)NR⁸R⁹,
- b) -S(=O)₂NR⁸R⁹,
- R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methoxy- oder Ethoxy- steht,
- R⁴ für Methyl steht,
- 35 R⁵ für Methyl oder Ethyl steht,
- R⁶ für Wasserstoff steht,
- R⁷ für C₃-C₅-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,

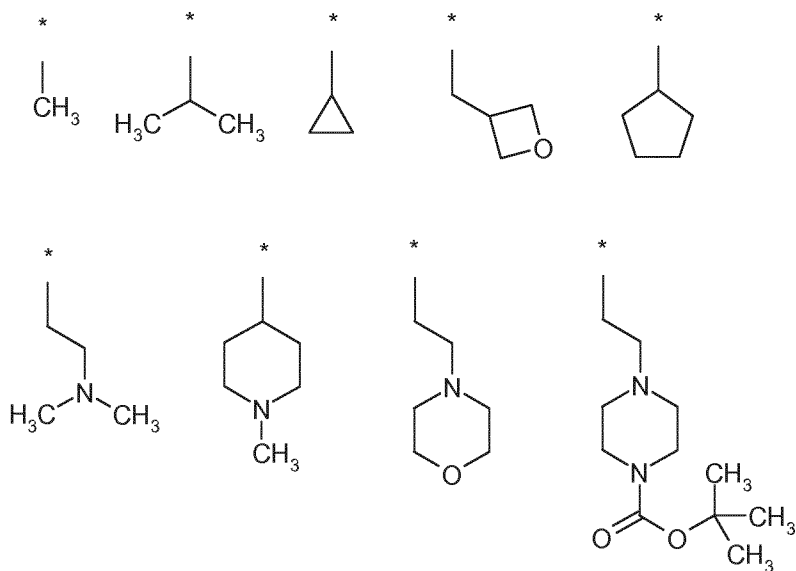
- 28 -

- R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl, das optional einmal substituiert sein kann durch $-NR^{10}R^{11}$ oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, oder für C_3 - C_6 -Cycloalkyl, oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl steht,
 worin C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder 4-8-gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls einmal
 5 substituiert sein können durch Oxo, und worin das 4-8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann,
 R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht oder
 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl oder C_6 - C_8 -Heterospirocycloalkyl stehen, wobei in den
 10 genannten Resten gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten sein können und wobei die genannten Reste gegebenenfalls einmal substituiert sein können durch Oxo oder C_1 - C_3 -Alkyl,
 n für 0 steht und
 R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,
 15 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

Davon ferner noch interessanter sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

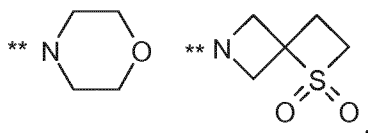
- A für -NH- oder -O- steht,
 X für -N- steht,
 20 R^1 für eine Gruppe steht ausgewählt aus
 a) $-C(=O)NR^8R^9$,
 b) $-S(=O)_2NR^8R^9$,
 R^2 für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
 R^4 für Methyl steht,
 25 R^5 für Methyl steht,
 R^6 für Wasserstoff steht,
 R^7 für *iso*-Propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Benzyl steht,
 R^8 für

- 29 -



steht,

- 5 R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht,
 oder
 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für



stehen und

- 10 n für 0 steht,
 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

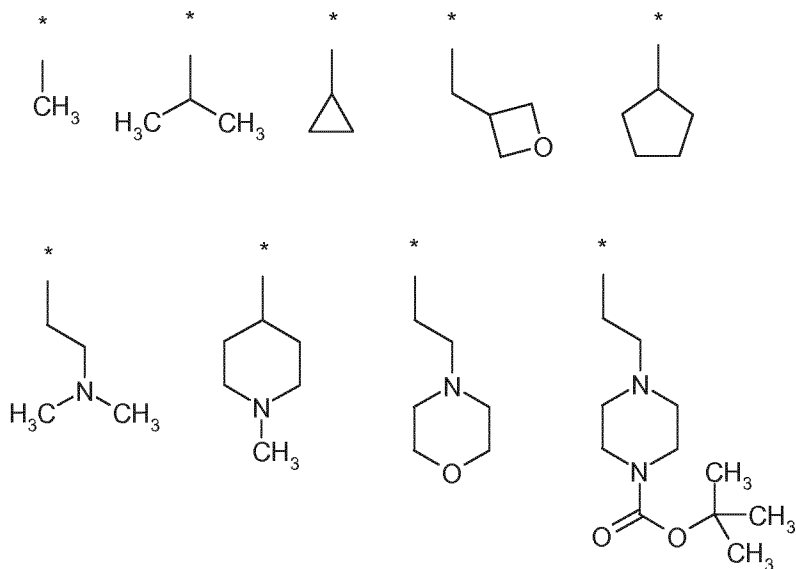
Davon ferner besonders interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- A für -NH- steht,
 15 X für -N- steht,
 R^1 für eine Gruppe steht, ausgewählt aus
 a) $-C(=O)NR^8R^9$,
 b) $-S(=O)_2NR^8R^9$,
 R^2 für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
 20 R^4 für Methyl steht,
 R^5 für Methyl steht,
 R^6 für Wasserstoff steht,
 R^7 für *iso*-Propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Benzyl steht,

- 30 -

R⁸

für



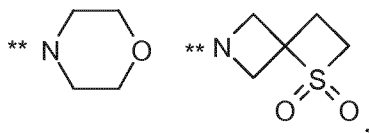
steht,

R⁹

für Wasserstoff oder Methyl steht, oder

5 R⁸ und R⁹

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für



stehen und

n

für 0 steht,

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

10

Davon ferner ebenfalls insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

A für -O- steht,

X für -N- steht,

15 R¹

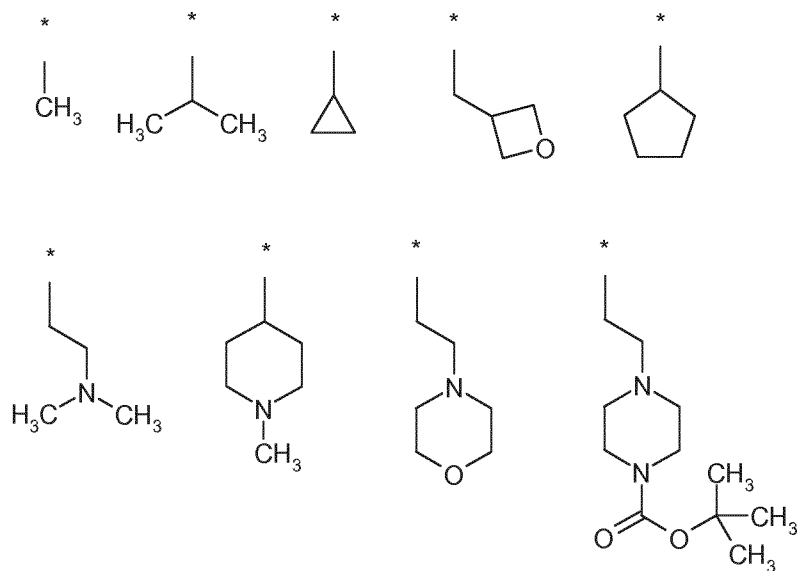
für eine Gruppe steht, ausgewählt aus

a) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$,b) $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$,R² für Wasserstoff oder Methoxy- steht,R⁴ für Methyl steht,20 R⁵

für Methyl steht,

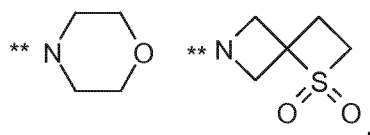
R⁶ für Wasserstoff steht,R⁷ für *iso*-Propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Benzyl steht,R⁸ für

- 31 -



steht,

- 5 R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht, oder
 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für



stehen und

- n für 0 steht,
 10 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

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

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

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

20

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

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

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy- oder Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy- steht.

- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Alkoxy- steht.
- 5

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Alkoxy- steht, und in denen n für die Zahl 0 steht.

- 10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy- steht, und in denen n für die Zahl 0 steht.

15

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

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

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

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

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

25

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

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

30

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

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Methoxy- steht, und in denen n für die Zahl 0 steht.
- 35

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Methyl steht, und in denen n für die Zahl 0 steht.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Wasserstoff steht, und in denen n für die Zahl 0 steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy- steht, R^4 und R^5 jeweils für Methyl stehen, R^6 für Wasserstoff steht, und in denen n für die Zahl 0 steht.

10

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy- steht, R^4 und R^5 jeweils für Methyl stehen, R^6 für Wasserstoff steht, und in denen n für die Zahl 0 steht.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Methoxy- steht, R^4 und R^5 jeweils für Methyl stehen, R^6 für Wasserstoff steht, und in denen n für die Zahl 0 steht.

20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Methyl steht, R^4 und R^5 jeweils für Methyl stehen, R^6 für Wasserstoff steht, und in denen n für die Zahl 0 steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Wasserstoff steht, R^4 und R^5 jeweils für Methyl stehen, R^6 für Wasserstoff steht, und in denen n für die Zahl 0 steht.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^3 für C_1 - C_3 -Alkoxy- steht.

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

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

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

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

35

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^4 und R^5 jeweils für Methyl stehen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^4 und R^5 jeweils für Methyl stehen, und in denen n für die Zahl 0 steht.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^4 für Methyl steht und R^6 für Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^4 und R^5 jeweils für Methyl stehen und R^6 für Wasserstoff steht.

10

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^4 und R^5 jeweils für Methyl stehen, R^6 für Wasserstoff steht, und in denen n für die Zahl 0 steht.

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

15

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

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

- 20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^5 für Methyl steht und in denen R^6 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^6 für Wasserstoff steht.

- 25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_3 - C_5 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl oder Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_3 - C_5 -Alkyl steht.

- 30 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl steht.

- 35 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl- steht.

- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_2 - C_5 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl oder Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl- steht, worin C_2 - C_5 -Alkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C_1 - C_3 -Alkoxy, und worin 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit
- 5 C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl-.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_2 - C_5 -Alkyl steht, worin C_2 - C_5 -Alkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C_1 - C_3 -Alkoxy-.
- 10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_3 - C_7 -Cycloalkyl steht.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl steht, worin 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl-.
- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Phenyl steht.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_2 - C_4 -Alkyl, C_5 - C_7 -Cycloalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl oder Benzyl steht,
- 20 worin C_2 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methoxy-, und worin Pyrrolidinyl und Piperidinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder *tert.*-Butoxycarbonyl-.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_2 - C_4 -Alkyl steht,
- 25 worin C_2 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methoxy-,
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_5 - C_7 -Cycloalkyl steht.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Tetrahydropyranyl steht,
- 30 worin Pyrrolidinyl und Piperidinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder *tert.*-Butoxycarbonyl-.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Tetrahydropyranyl steht,
- 35 worin Pyrrolidinyl und Piperidinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit *tert.*-Butoxycarbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Pyrrolidinyl oder Piperidinyl steht,

worin Pyrrolidinyl und Piperidinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit

- 5 Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder *tert.*-Butoxycarbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Pyrrolidinyl oder Piperidinyl steht,

worin Pyrrolidinyl und Piperidinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit *tert.*-

- 10 Butoxycarbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Tetrahydropyranyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Phenyl oder Benzyl steht.

- 15

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

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Benzyl steht.

- 20

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für *iso*-Propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Tetrahydropyran-4-yl oder Benzyl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für *iso*-Propyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Tetrahydropyran-4-yl steht.

- 25

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

- 30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für 2-Methoxyethyl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Cyclopentyl steht.

- 35

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Cyclohexyl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Cycloheptyl steht.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Tetrahydropyran-4-yl steht.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Piperidin-4-yl steht, worin Piperidin-4-yl am darin enthaltenen Stickstoffatom gegebenenfalls einfach substituiert
10 sein kann mit Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder *tert.*-Butoxycarbonyl-.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁷ für Piperidin-4-yl steht, worin Piperidin-4-yl am darin enthaltenen Stickstoffatom gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit *tert.*-Butoxycarbonyl-.

15

- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ für C₁-C₄-Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit -NR¹⁰R¹¹, 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit
20 Oxo, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
und worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl-, Methyl oder Methoxy-,
oder für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
25 substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, -NR¹⁰R¹¹, oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl,
oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, C₁-C₃-Alkyl, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-.

- 30 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ für C₁-C₄-Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit -NR¹⁰R¹¹, 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
35 und worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl-, Methyl oder Methoxy-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für C_3 - C_8 -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, $-NR^{10}R^{11}$, oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, C_1 - C_3 -Alkyl, $-NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl-.

- 10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl oder für C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht, die optional einmal substituiert sein können durch $-NR^{10}R^{11}$ oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl,
oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl steht,
worin C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder 4-8-gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls einmal substituiert sein
15 können durch Oxo, und worin das 4-8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe steht, die optional einmal substituiert sein kann durch $-NR^{10}R^{11}$ oder eine 4-8-gliedrige

- 20 Heterocycloalkylgruppe, die gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und optional einmal substituiert sein kann durch Oxo.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für eine C_3 - C_6 -Cycloalkylgruppe steht, die gegebenenfalls einmal substituiert sein kann durch $-NR^{10}R^{11}$ oder Oxo.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für eine C_3 - C_6 -Cycloalkylgruppe steht, die gegebenenfalls einmal substituiert sein kann durch $-NR^{10}R^{11}$.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für eine C_3 - C_6 -Cycloalkylgruppe steht, die gegebenenfalls einmal substituiert sein kann durch Oxo.

30

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für eine C_3 - C_6 -Cycloalkylgruppe steht.

- 35 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für eine 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppe steht, die gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten

kann und optional einmal substituiert sein kann durch Oxo.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ für eine 4- bis 7-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppe steht, die gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten

5 kann und optional einmal substituiert sein kann durch Oxo.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ für eine 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppe steht, die gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und optional einmal substituiert sein kann durch Oxo.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ für eine C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl-Gruppe steht, die gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und optional einmal substituiert sein kann durch Oxo.

15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ für eine C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl-Gruppe steht, die gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und optional einmal substituiert sein kann durch Oxo.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ für eine verbrückte C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl-Gruppe steht, die gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und optional einmal substituiert sein kann durch Oxo.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ für C₁-C₂-Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit *N,N*-Dimethylamino-, *N*-Ethyl-*N*-methylamino-,
25 *N,N*-Diethylamino-, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl oder Pyridinyl, worin Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl, Ethyl oder *tert.*-Butoxycarbonyl-, und worin Phenyl und Pyridinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy-,

30 oder für C₅-C₆-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, -NR¹⁰R¹¹, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, oder für Oxetanyl, Azetidiny, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranly oder Piperidinyl steht, die gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl, Ethyl oder Acetyl-,

35 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ für C₁-C₂-Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit *N,N*-Dimethylamino-, *N*-Ethyl-*N*-methylamino-, *N,N*-Diethylamino-, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl oder Pyridinyl,

worin Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl, Ethyl oder *tert.*-Butoxycarbonyl-,
und worin Phenyl und Pyridinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für C_1 - C_2 -Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit *N,N*-Dimethylamino-, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl oder Pyridinyl,

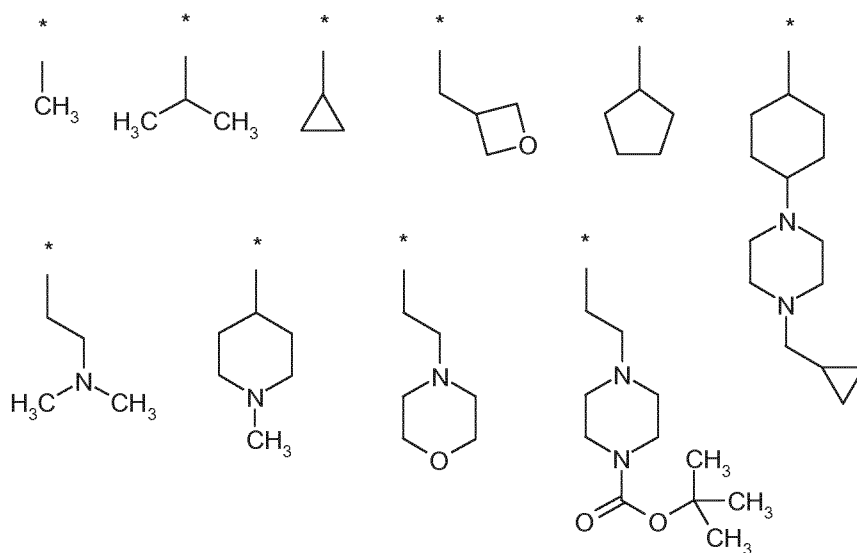
worin Piperazinyl und Morpholinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl
10 oder *tert.*-Butoxycarbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für C_5 - C_6 -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, -
15 $NR^{10}R^{11}$, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für Oxetanyl, Azetidiny, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl oder Piperidinyl steht, die gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl, Ethyl oder Acetyl-.

20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für eine Gruppe steht ausgewählt aus



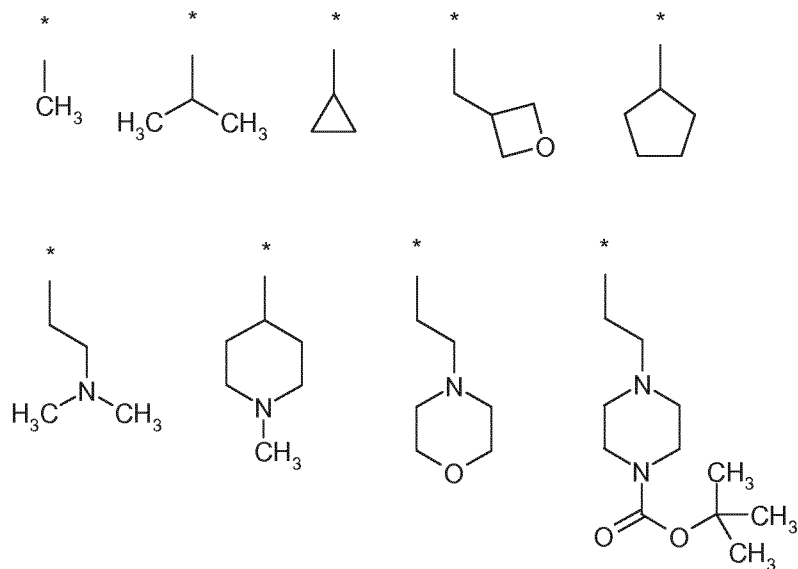
worin "*" den Verknüpfungspunkt mit dem Stickstoffatom in $-C(=O)NR^8R^9$
beziehungsweise $-S(=O)_2NR^8R^9$ kennzeichnet.

25

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

- 41 -

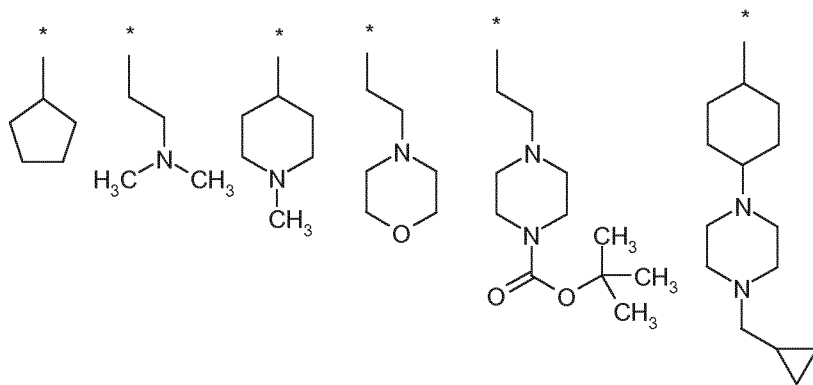
steht ausgewählt aus



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

5

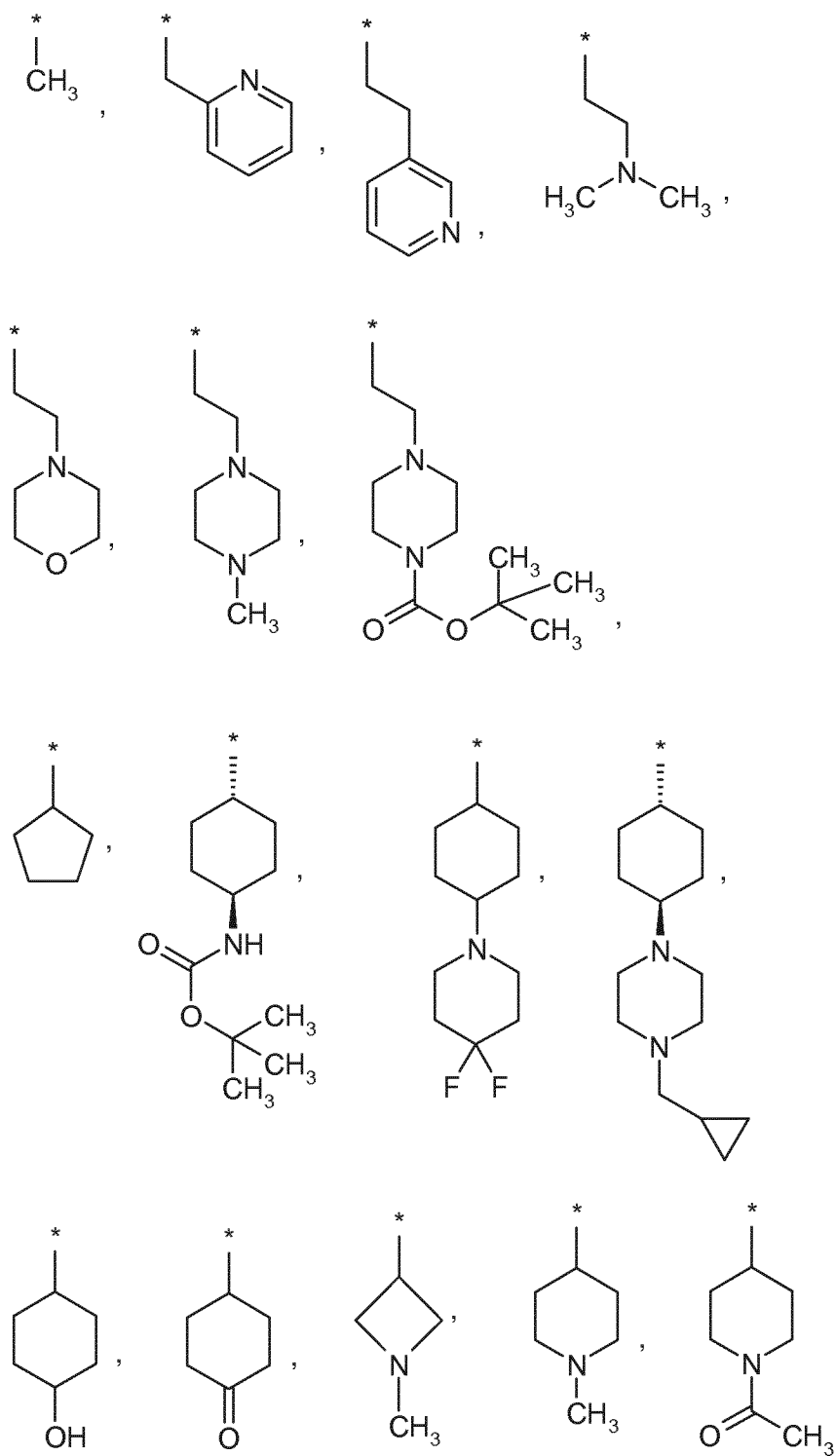
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für eine Gruppe steht ausgewählt aus



worin "*" den Verknüpfungspunkt mit dem Stickstoffatom in $-C(=O)NR^8R^9$

10 beziehungsweise $-S(=O)_2NR^8R^9$ kennzeichnet.

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



5

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

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

steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁹ für Wasserstoff steht.

- 5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁹ für Methyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ und R⁹, gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl oder C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden

- 10 substituiert sein können mit Oxo, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₅-Cycloalkyl, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ und R⁹, gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das

- 15 gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₅-Cycloalkyl, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ und R⁹, gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl stehen, das

- 20 gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₅-Cycloalkyl, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ und R⁹, gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, Morpholinyl,

- 25 1-Thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl- oder 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl- stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, Cyclopropyl, Piperidin-1-yl oder *tert.*-Butoxycarbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ und R⁹, gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4-bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das

- 30 gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und optional einmal substituiert sein kann durch Oxo oder C₁-C₃-Alkyl.

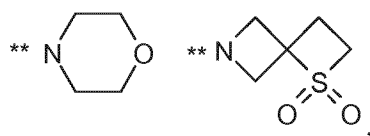
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ und R⁹, gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5-oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das

- 35 gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und optional einmal substituiert sein kann durch Oxo oder C₁-C₃-Alkyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen NR^8R^9 für 6-bis 8-gliedriges Heterospirocycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und optional einmal substituiert sein kann durch Oxo oder $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl.

5

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

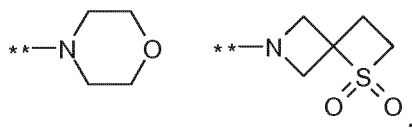


10

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

15

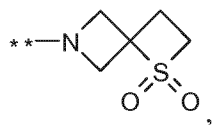
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 und R^9 , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für eine Gruppe stehen ausgewählt aus



20

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

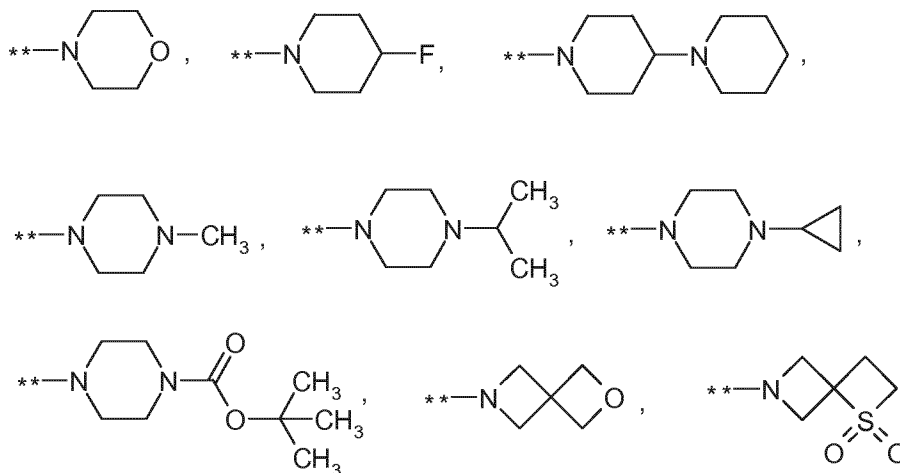
25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 und R^9 , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für eine Gruppe



30 stehen, worin "*" den Verknüpfungspunkt mit der in R^1 vorhandenen Carbonyl- beziehungsweise

Sulfonylgruppe kennzeichnet.

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



5

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

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

10

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^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder optional durch Hydroxy oder Fluor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl stehen.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder optional durch Hydroxy oder Fluor substituiertes C_1 - C_3 -Alkyl stehen.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl stehen, oder für C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxy carbonyl- stehen.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein-, zwei oder dreifach, gleich oder

verschieden mit Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C₁-C₄-Alkyl stehen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl- stehen.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder für C₁-C₄-Alkoxy carbonyl- stehen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl- stehen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder *tert.*-Butoxy carbonyl- stehen.

15

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

20

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder *tert.*-Butoxy carbonyl- stehen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹¹ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht.

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

30

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

35

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ für C₁-C₄-Alkoxy carbonyl- steht und R¹¹ für Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl oder *tert.*-Butoxycarbonyl- stehen.

- 5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} für C_1 - C_4 -Alkyl steht und R^{11} für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} für C_1 - C_2 -Alkyl steht und R^{11} für Wasserstoff steht.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} für Methyl steht und R^{11} für Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} für *tert.*-

- 15 Butoxycarbonyl- steht und R^{11} für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} für C_1 - C_3 -Alkyl steht und R^{11} für C_1 - C_3 -Alkyl steht.

- 20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} für C_1 - C_2 -Alkyl steht und R^{11} für C_1 - C_2 -Alkyl steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} für Methyl steht und R^{11} für Methyl steht.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C_1 - C_3 -Alkyl, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkylmethyl-,

- 30 Benzyl oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder

35 zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Cyano, Fluor, C_1 - C_3 -Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl-, Benzyl oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten kann und optional einen oder zwei Substituenten tragen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor oder C₁-C₃-Alkyl.

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 gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₅-Cycloalkyl, C₃-C₅-Cycloalkylmethyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-.

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 gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl-, Benzyl oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, 2,2,2-Trifluorethyl-, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

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

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

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

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

4-{{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

4-{{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]benzamid;

- 5 4-{2-[(4-{{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoyl)amino]ethyl}piperazin-1-*tert*-butyl carboxylat;

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid;

10

N-Cyclopentyl-4-{{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid;

- (3*R*)-4-Cyclopentyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 15

(3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-4-isopropyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

- 20 (3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-4-isopropyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

(3*R*)-4-Cyclopentyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

25

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

- 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- 30

4-{{[(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}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

- 35 *N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{[(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}-3-methoxybenzamid;

N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-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} benzolsulfonamid;

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

4- {[*(3R)*-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino} -*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;

10

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

- 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} -*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzolsulfonamid;

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

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

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} -*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

25

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} -*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid;

- 30 *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-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} benzolsulfonamid;

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} -*N*-(pyridin-2-ylmethyl) benzolsulfonamid;

- 35 *(3R)*-6-({3-Methoxy-4-[4-methylpiperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl) amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on;

- 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}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;
- (3*R*)-4-Cyclohexyl-6-[(2-methoxy-4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}phenyl)amino]-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- (3*R*)-4-Cyclohexyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- 4-{{(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;
- (3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-6-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}phenyl)amino]-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-{{2-methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl}phenyl}amino}-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- 4-{{(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxybenzamid;
- 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}-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid;
- (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({2-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl}amino}-3-methylbenzamid;
- 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}-3-methoxy-*N*-(4-oxocyclohexyl)benzamid;

N-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{[(3*R*)-4-cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid;

(3*R*)-4-Cycloheptyl-6-[(2-methoxy-4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl} phenyl)amino]-
5 1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-{[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

10 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)benzamid;

(3*R*)-4-Benzyl-6-({4-[(4-fluoropiperidin-1-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl} amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

15 4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl} benzamid;

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

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{[(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}-3-methoxybenzamid;

25 4-{[(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}-3-methoxy-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid;

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{[(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} benzamid;

30 4-{[(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}-*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzamid;

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

4-{[(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}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;

N-[4-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)cyclohexyl]-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}benzamid;

5

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

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}-3-methyl-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

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}-3-methoxy-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;

15

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

N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzamid;

20

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}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

tert-Butyl {*trans*-4-[(4-{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-

25
tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoyl)amino] cyclohexyl} carbamat;

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}-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamid;

30

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}-3-methoxy-*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzamid;

N-[4-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)cyclohexyl]-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}-3-methoxybenzamid;

35

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-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}-3-methylbenzamid;

- 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}-3-methoxy-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 5 (3R)-6-({*trans*-4-[(4-Cyclopropyl)piperazin-1-yl]carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- 4-{{(3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 10 4-{{(3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 4-{{(3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-
- 15 {*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl) piperazin-1-yl]cyclohexyl} benzamid;
- (3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-6-{{[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- 20 4-{{(3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl) piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxybenzamid;
- 4-{{(3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)cyclohexyl]benzamid;
- 25 4-{{(3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;
- (3R)-4-Cyclohexyl-6-{{[2-methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- 30 (3R)-4-Cyclohexyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- (3R)-4-Benzyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- 35

tert-Butyl 4-(4-{{(3*R*)-4-benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino} benzoyl)piperazin-1-carboxylat;

N-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{{(3*R*)-4-benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxybenzamid;

N-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{{(3*R*)-4-benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}benzamid;

4-{{(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamid;

(3*R*)-4-Benzyl-6-[(2-methoxy-4-{{4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl}carbonyl}phenyl)amino]-1,3-dimethyl-3,4-dihydro pyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

4-{{(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;

4-{{(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;

(3*R*)-4-Benzyl-6-{{2-methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl}amino}-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

(3*R*)-4-Cycloheptyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

4-{{(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;

N-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{{(3*R*)-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino} benzamid;

4-{{(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;

N-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{{(3*R*)-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-

tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid;

4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-
N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;

5

4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-
N-(4-hydroxycyclohexyl)benzamid;

4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-
 10 methoxy-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;

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

15 (3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-{[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-
 3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;

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

20

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

N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-
 25 (propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido [2,3-b]pyrazin-6-yl]amino} benzamid;

4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-
N-(4-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamid;

30 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-
N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

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

35

4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-
N,N-dimethylbenzolsulfonamid;

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

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

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

10

4-{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[4-(2-methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzamid;

15

4-[(3*R*)-6-{[4-(Dimethylsulfamoyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-4(1*H*)-yl]piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester;

20 4-[(1,3-Dimethyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl)amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

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

25

4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid;

4-{[(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}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

30

N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[(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}-3-methoxybenzolsulfonamid und

35

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

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

Definitionen:

5

Unter C₁-C₆-Alkyl, bzw. einer C₁-C₆-Alkyl-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, gesättigter, monovalenter Kohlenwasserstoffrest zu verstehen, wie z.B. ein Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, *iso*-Propyl-, *iso*-Butyl-, *sec*-Butyl-, *tert*-Butyl-, *iso*-Pentyl-, 2-Methylbutyl-, 1-Methylbutyl-, 1-Ethylpropyl-, 1,2-Dimethylpropyl-, *neo*-Pentyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, 4-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 1-Methylpentyl-, 2-Ethylbutyl-, 1-Ethylbutyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 1,3-Dimethylbutyl- oder 1,2-Dimethylbutyl-Rest.

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.

15

Unter C₂-C₅-Alkylen, bzw. einer C₂-C₅-Alkylen-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, gesättigter, bivalenter Kohlenwasserstoffrest zu verstehen, wie z.B. ein Ethylen-, Propylen-, Butylen-, Pentylen-, *iso*-Propylen-, *iso*-Butylen-, *sec*-Butylen-, *tert*-Butylen-, *iso*-Pentylen-, 2-Methylbutylen-, 1-Methylbutylen-, 1-Ethylpropylen-, 1,2-Dimethylpropylen-, *neo*-Pentylen- oder 1,1-Dimethylpropylen-Rest.

20

Unter C₂-C₆-Alkenyl, bzw. einer C₂-C₆-Alkenyl-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, monovalenter Kohlenwasserstoffrest mit einer oder zwei C=C-Doppelbindungen zu verstehen, wie z.B. ein Ethenyl-, (*E*)-Prop-2-enyl-, (*Z*)-Prop-2-enyl-, Allyl- (Prop-1-enyl-), Allenyl- Buten-1-yl-, oder Buta-1,3-dienyl-Rest. Bevorzugt ist C₃-C₆-Alkenyl beziehungsweise C₂-C₄-Alkenyl, besonders bevorzugt sind Ethenyl und Allyl.

25

Unter C₂-C₆-Alkinyl, bzw. einer C₂-C₆-Alkinyl-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 ist C₃-C₆-Alkinyl beziehungsweise C₂-C₄-Alkinyl, besonders bevorzugt sind Ethinyl und Propargyl.

30

Unter C₁-C₄-Alkoxy-, bzw. einer C₁-C₄-Alkoxy-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, gesättigter Alkyletherrest -O-Alkyl zu verstehen, wie z.B. ein Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder *tert*-Butoxy-Rest.

35

Vorzugsweise ist unter C₁-C₄-Alkoxy-, bzw. einer C₁-C₄-Alkoxy-Gruppe C₁-C₃-Alkoxy-, besonders

bevorzugt ein ein Methoxy- oder Ethoxy-Rest zu verstehen.

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

5 Propylthio-, Isopropylthio-, oder *tert.*-Butylthio-Rest.

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

Unter einem Heteroatom ist zu verstehen -O-, NH-, =N- oder -S-, einschließlich seiner oxidierten

10 Formen -S(=O)- und -S(=O)₂- sowie einem aus -S(=O)₂- abgeleiteten Sulfoximin -S(=O)(=NH)-.

Das Heteroatom -NH- kann gegebenenfalls substituiert sein durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-

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

15 Bevorzugt sind ein Sauerstoff- oder ein Stickstoffatom.

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

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

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

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

25

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

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

30 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-.

Besonders bevorzugt sind perfluorierte Alkylreste wie Trifluormethyl- oder Pentafluorethyl-.

35

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

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

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

Unter einem C₁-C₄-Alkylcarbonyl-Rest ist eine C₁-C₄-Alkyl-C(=O)-Gruppe zu verstehen. Bevorzugt ist Acetyl- oder Propanoyl-.

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

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

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, enthalten. Diese Ringsysteme können über 5, 6 oder 7 Ringatome verfügen, oder im Fall von kondensierten beziehungsweise benzokondensierten Ringsystemen auch über Kombinationen aus
35 5- und 6-gliedrigen Ringsystemen, 5- und 5-gliedrigen Ringsystemen oder auch aus 6- und 6-gliedrigen Ringsystemen verfügen. Als Beispiel seien aufgeführt Ringsysteme wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl,

Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Oxazinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Imidazopyridinyl oder auch Benzoxazinyl.

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

- Unter C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, bzw. C₅-C₈-Cycloalkyl ist ein monocyclisches, 10 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 oder Cyclooctyl.

- Unter C₄-C₆-Cycloalkenyl, C₄-C₈-Cycloalkenyl, bzw. C₅-C₈-Cycloalkenyl ist ein monocyclisches, 15 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 oder Cycloocta-2,5-dienyl.

- 20 Unter Heterocycloalkyl ist ein 4- bis 8-gliedriges monocyclisches, gesättigtes Ringsystem zu verstehen, welches über 1 bis 3 Heteroatome wie voranstehend definiert, in beliebiger Kombination verfügt. Bevorzugt sind 4- bis 7-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppen, besonders bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppen. Beispielhaft zu nennen sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Oxetanyl, Azetidiny, Azepanyl, Morpholinyl, 25 Thiomorpholinyl oder Piperazinyl.

- Unter Heterocycloalkenyl ist ein 4- bis 8-gliedriges monocyclisches, ein- oder mehrfach ungesättigtes, nicht-aromatisches Ringsystem zu verstehen, welches über 1 bis 3 Heteroatome wie voranstehend definiert, in beliebiger Kombination verfügt. Bevorzugt sind 4- bis 7-gliedrige 30 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, 4H-[1,3,4]Thiadiazinyl, 2,5-Dihydrofuranyl, 2,3-Dihydrofuranyl, 2,5-Dihydrothiophenyl, 2,3-Dihydrothiophenyl, 4,5-Dihydrooxazolyl, oder 4H-[1,4]Thiazinyl.

- 35 Unter C₅-C₁₁-Spirocycloalkyl bzw. C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination, ist eine Fusion aus zwei gesättigten Ringsystemen zu verstehen, die sich ein gemeinsames Atom teilen.

Beispiele sind Spiro[2.2]pentyl, Spiro[2.3]hexyl, Azaspiro[2.3]hexyl, Spiro[3.3]heptyl, Azaspiro[3.3]heptyl, Oxaazaspiro[3.3]heptyl, Thiaazaspiro[3.3]heptyl, Oxaspiro[3.3]heptyl, Oxazaspiro[5.3]nonyl, Oxazaspiro[4.3]octyl, Oxazaspiro[5.5]undecyl, Diazaspiro[3.3]heptyl, Thiazaspiro[3.3]heptyl, Thiazaspiro[4.3]octyl, Azaspiro[5.5]decyl, sowie die weiteren homologen Spiro[3.4]-, Spiro[4.4]-, Spiro[5.5]-, Spiro[6.6]-, Spiro[2.4]-, Spiro[2.5]-, Spiro[2.6]-, Spiro[3.5]-, Spiro[3.6]-, Spiro[4.5]-, Spiro[4.6]- und Spiro[5.6]-Systeme inklusive der durch Heteroatome modifizierten Varianten gemäß Definition. Bevorzugt ist C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl.

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

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von der allgemeinen Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von der allgemeinen Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten

- 5 Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von der allgemeinen Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

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

- 25 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.

- 30 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 bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können am Kohlenstoffatom, an welches die Substituenten R^5 und R^6 gebunden sind (C-3), ein

5 Asymmetriezentrum aufweisen. Sie können daher als reine Enantiomere, Racemate aber auch als Diastereomere oder deren Gemische vorliegen, wenn einer oder mehrere der in der Formel (I) beschriebenen Substituenten ein weiteres Asymmetrieelement enthält, beispielsweise ein chirales Kohlenstoffatom. Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb auch Diastereomere und ihre

10 jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen lassen sich die reinen Stereoisomere in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an chiraler bzw. achiraler Phase.

In der Regel inhibieren die erfindungsgemäßen Enantiomere unterschiedlich stark die Targetproteine und sind unterschiedlich aktiv in den untersuchten Krebszelllinien. Das aktivere

15 Enantiomer ist bevorzugt, welches oft dasjenige ist, an dem das durch das an R^5 und R^6 gebundene Kohlenstoffatom repräsentierte Asymmetriezentrum (*R*)-konfiguriert ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Enantiomerengemische der (*3R*)-konfigurierten erfindungsgemäßen Verbindungen mit ihren (*3S*)-Enantiomeren, insbesondere die

20 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.

25 Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse

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

35 sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus

kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagenzien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

10

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

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

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 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 Weichgelatinekapseln), in Dragees, in Granulaten, in Pellets, in Pulvern, in Emulsionen, in Suspensionen, in Aerosolen oder in Lösungen.

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, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

35 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

Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt 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
- 10 (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (beispielsweise Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (beispielsweise anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.
- 15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.
- 20 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 Galenik gebräuchlichen Hilfsstoffen in die gewünschte Applikationsform überführt.
- 25 Als Hilfsstoffe können dabei beispielsweise Trägersubstanzen, Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel, Ab- und Adsorptionsmittel, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel, Cosolventien, Emulgatoren, Lösungsvermittler, Geschmackskorrigentien, Färbemittel, Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer zum Einsatz kommen. Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical
- 30 Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.
- Die pharmazeutischen Formulierungen können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Pillen, Suppositorien, Kapseln, transdermale Systeme oder in halbfester Form, zum Beispiel als Salben, Cremes, Gele, Suppositorien, Emulsionen oder in flüssiger Form, zum Beispiel als
- 35 Lösungen, Tinkturen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

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

Oligo-, und/oder Polysaccharide), Proteine, Aminosäuren, Peptide, Fette, Wachse, Öle, Kohlenwasserstoffe sowie deren Derivate sein, wobei die Hilfsstoffe natürlichen Ursprungs sein können oder synthetisch bzw. partial synthetisch gewonnen werden können.

- 5 Für die orale oder perorale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.
Für die parenterale Applikation kommen insbesondere Suspensionen, Emulsionen und vor allem Lösungen in Frage.

- 10 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
15 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.

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

- 20 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 Mammakarzinome und entzündliches Mammakarzinom.

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

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

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

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

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

- 5 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

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

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

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

- 15 Als Sarkome sind beispielsweise behandelbar Weichteilsarkome und Osteosarkome.

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

- 20 Als Leukämien sind beispielsweise behandelbar akute myeloische Leukämien, chronische myeloische Leukämien, akute lymphatische Leukämien, chronische lymphatische Leukämien und Haarzellleukämien.

Vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien,

Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen,

- 25 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.

Besonders vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden zur

- 30 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.

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

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

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

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

- pilaris; erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedliche Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.; bullöse Dermatosen; Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises; Pruritus; seborrhoisches Ekzem; Rosacea; Pemphigus vulgaris; Erythema exsudativum multiforme; Balanitis; Vulvitis; Haarausfall wie Alopecia areata; kutane T-Zell Lymphome.
- 5
- 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,
10 beispielsweise viral, toxisch, arzneimittelinduziert; chronisch aggressive und/oder chronisch intermittierende Hepatitis.
 - Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: regionale Enteritis (Morbus Crohn); Colitis ulcerosa; Gastritis; Refluxoesophagitis; Gastroenteritiden anderer Genese, beispielsweise glutensensitive
15 Enteropathie (einheimische Sprue).
 - Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: Analekzem; Fissuren; Hämorrhoiden; idiopathische Proktitis.
 - Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: allergische Keratitis, Uveitis, Iritis; Konjunktivitis; Blepharitis; Neuritis nervi
20 optici; Chlorioditis; Ophthalmia sympathica.
 - Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen, allergischen 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
25 Prozessen einhergehen: Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem; multiple Sklerose; akute Encephalomyelitis; Meningitis; verschiedene Formen von Krampfanfällen, 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
30 einhergehen: akute lymphatische Leukämie; maligne Lymphome; Lymphogranulomatosen;

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.
- 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; 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 Erbrechen.
- Schmerzen bei entzündlicher Genese, z.B. Lumbago.

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch für die Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten wie zum Beispiel multiple Sklerose, Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson.

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

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

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der
- 5 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,
- 10 Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

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

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

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

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myelischen Leukämien, Prostatakarzinomen,
- 25 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.

- 30 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, 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
- 5 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,
- 10 Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und kolorektalen Karzinomen.

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

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen in Form von Tabletten enthaltend eine der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien,
- 20 Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, 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
- 25 Karzinomen.

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

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen 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.

- 5 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
- 10 Therapie der zuvor genannten Erkrankungen.

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationen mit Hemmern von P-TEFb und/oder CDK9 sind wegen den möglichen synergistischen Effekten ebenfalls besonders geeignet.

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

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

25

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

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen:

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.

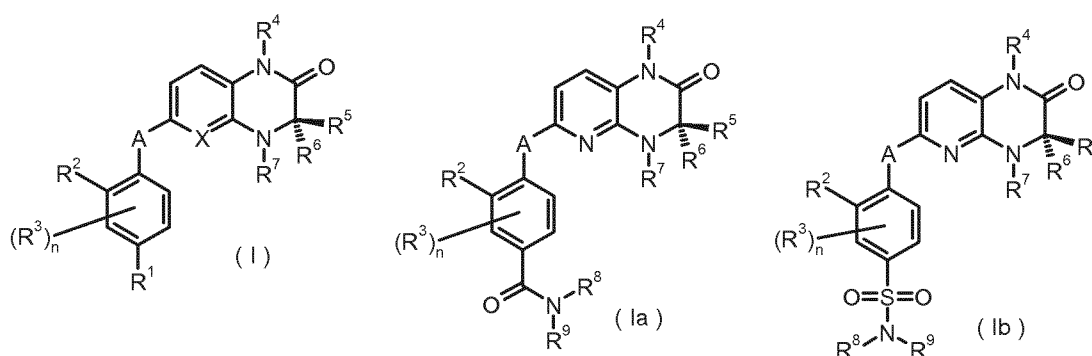
	ACN	Acetonitril
10	ausge.	Ausgewählte
	Bsp	Beispiel
	(+)-BINAP	(<i>R</i>)-(+)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
	(±)-BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (racemisch)
	Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
15	Cbz	Carbamazepin
	CDCl ₃	Deuteriochloroform
	CHAPS	3-{Dimethyl[3-(4-{5,9,16-trihydroxy-2,15-dimethyltetracyclo[8.7.0.0 ^{2,7} .0 ^{11,15}]heptadecan-14-yl}pentanamido)propyl]-azaniumyl}propan-1-sulfonat
20	DAD	Dioden Array Detektor
	dba	Dibenzylidenaceton
	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
	DMSO-d ₆	deutiertes Dimethylsulfoxid
25	DMSO	Dimethylsulfoxid
	EE	Essigester

	Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
	HATU	(7-Aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphat
	HBTU	<i>O</i> -Benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-uronium-hexafluor-phosphat
5	KOtBu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
	KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
	LCMS	Flüssigchromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
	LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
	PyBOB	(Benzotriazol-1-yl)-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat)
10	RP-HPLC	Reversed Phase Hochdruckflüssigkeitschromatographie
	RT	Raumtemperatur
	THF	Tetrahydrofuran
	T3P	2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxid
	TFA	Trifluoressigsäure
15	TBTU	(Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluoroborat
	UPLC	Ultra high performance Chromatographie
	Xanthphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen

Allgemeine Beschreibung der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I

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

10

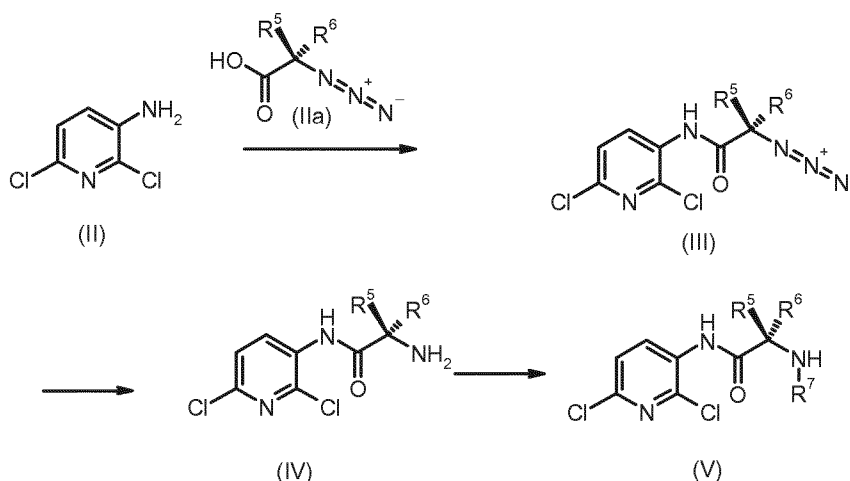


Schema 1: Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie deren Untergruppen (Ia) und (Ib).

Zusätzlich zu den nachfolgend besprochenen 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) beschrieben 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 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ vor oder nach den gezeigten Synthesestufen durchgeführt werden. Beispiele für solche Umwandlungen sind die Einführung oder Abspaltung von Schutzgruppen, Reduktion oder Oxidation funktioneller Gruppen, Halogenierung, Metallierung, metallkatalysierte Kupplungsreaktionen, Substitutionsreaktionen oder weitere dem 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^5 und R^6 vorliegen, sind chiral und können als Enantiomerengemische, beispielsweise Racemate, oder als reine Enantiomeren auftreten. Die genannten Enantiomerengemische lassen sich durch die dem Fachmann geläufigen
- 5 Trennmethoden, beispielsweise präparativer HPLC an einer chiralen stationären Phase, in die Enantiomeren separieren.

- Schema 2 illustriert den Aufbau von Amiden der Formel (V) aus einfachen Pyridinderivaten wie 3-Amino-2,6-dichlorpyridin ((II), CAS-Nr. 62476-56-6). Für die Herstellung von Verbindungen der
- 10 Formel (III) aus (II) kann eine Vielzahl an Methoden zur Herstellung von Amiden ausgehend von den Azido-Carbonsäuren der Formel (IIa), in denen R^5 und R^6 definiert sind wie für die allgemeine Formel (I), verwendet werden. So können die für den Fachmann bekannten Kupplungsreagenzien wie TBTU, HATU oder DCC eingesetzt werden. Ebenfalls eignet sich die Umsetzung der zum Einsatz kommenden Azido-Carbonsäuren mit einem anorganischen Säurechlorid wie
- 15 Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid oder Oxalylechlorid und anschließender Zugabe des Pyridinamins. Die Herstellung der benötigten Azido-Carbonsäuren ist in der Literatur beschrieben (Chem Eur J (2010), **16**, p7572 ff, D. Tietze et al.; J Org Chem (2010), **75**, p6532ff, Katritzky et al.). Die Handhabung der Carbonsäureazide ist mit größter Vorsicht durchzuführen, da diese sich explosionsartig zersetzen können. Ebenso sollte man auf Lagerung der zur Azid-Einführung
- 20 benötigten Reagenzien verzichtet werden. Diese Aspekte werden bei Katritzky et al. diskutiert. Zur Reduktion der Azidogruppe in (III), die zu Aminen der Formel (IV) führt, kann man die Reaktion mit Trialkyl- oder Triarylphosphinen nach Staudinger durchführen (Tetrahedron (2012), **68**, p697ff, Laschat et al.). Geeignet ist z.B. Trimethylphosphin. Die Isolation der Amine (IV) kann als freie Base oder, vorteilhaft, in Salzform, etwa als Hydrochlorid, erfolgen. Dazu wird das rohe
- 25 Amin der Formel (IV) in einem unpolaren Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether gelöst, und durch Zugabe einer Säure, beispielsweise von Chlorwasserstoff, als Salz ausgefällt. Die weitere Umsetzung zu Verbindungen der Formel (V) unter Einführung des Restes R^7 , 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).
- 30 Dabei wird das primäre Amin (IV), als freie Base oder in Salzform, mit einem zur Einführung von R^7 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 (V) transformiert.

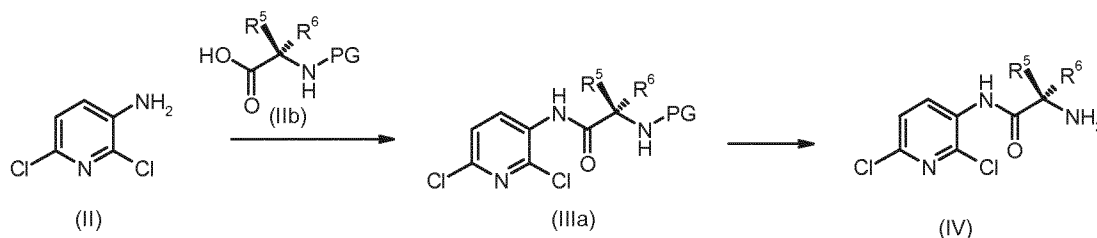


Schema 2: Herstellung sekundärer Amin-Derivate der Formel (V) aus 3-Aminopyridinen der Formel (II)

5

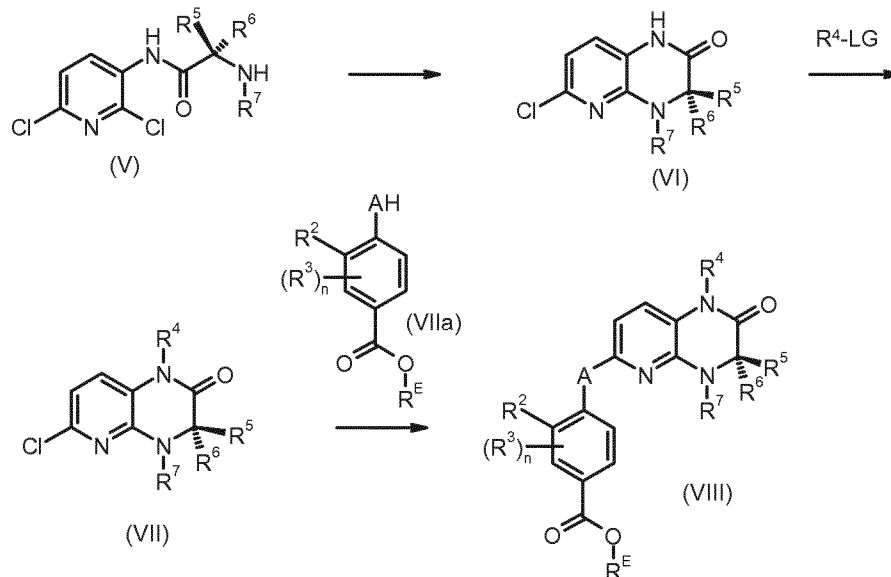
Ein alternativer Weg zu Verbindungen der Formel (IV) ist in Schema 3 beschrieben. Hierzu werden Stickstoffatom-geschützte Aminosäuren der Formel (IIb), in denen R^5 und R^6 definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), und in denen PG für eine Schutzgruppe wie z.B. Boc, Cbz oder auch Fmoc steht, 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 (IIb) sind dem Fachmann bekannt und kommerziell erhältlich. Die erhaltenen Verbindungen der Formel (IIIa) werden dann durch Abspaltung der Schutzgruppe PG am Amin durch geeignete Methoden zu den Verbindungen der Formel (IV) 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).

20



Schema 3: Alternativer Synthesezugang zu Verbindungen der Formel (IV).

- Wie in Schema 4 gezeigt, lassen sich die sekundären Amine der Formel (V) durch Cyclisierung zu Dihydropyridopyrazinonen der Formel (VI) umsetzen. Dazu kann man Verbindungen der Formel (V) in Anwesenheit einer geeigneten Base, beispielsweise einem Trialkylamin wie Triethylamin oder *N,N*-Diisopropylethylamin, unter erhöhter Temperatur umsetzen (siehe dazu auch
- 5 WO2010/96426 A2, Example 16). Die nachfolgende Alkylierung zu Verbindungen (VII) kann durch Umsetzung mit R^4 -LG, worin R^4 definiert ist wie in der allgemeinen Formel (I) und worin LG für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Iodid, steht, in Gegenwart einer geeigneten Base wie Natriumhydrid, nach für den Fachmann bekannten Bedingungen erfolgen. Die weitere Umsetzung der resultierenden Verbindungen der Formel (VII) zu den Esterderivaten (VIII) kann erfolgen
- 10 durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (VIIa), in denen A, R^2 , R^3 und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel I, und in denen R^E für C_1 - C_6 -Alkyl steht, in einer Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion nach Buchwald und Hartwig (siehe beispielsweise J. Organomet. Chem. (1999), **576**, p125ff). Als Palladiumquelle eignen sich hier z.B. Palladium(II)acetat oder Palladium-(dba)-Komplexe, wie zum Beispiel $Pd_2(dba)_3$ (CAS-Nr. 51364-51-3 bzw. 52409-22-0).
- 15 Der Umsatz hängt dabei stark von den verwendeten Liganden ab. Die im Experimentalteil aufgeführten Beispiele ließen sich so beispielsweise durch die Verwendung von (+)-BINAP oder Xanthphos erhalten (vgl. auch US2006/009457 A1).



20

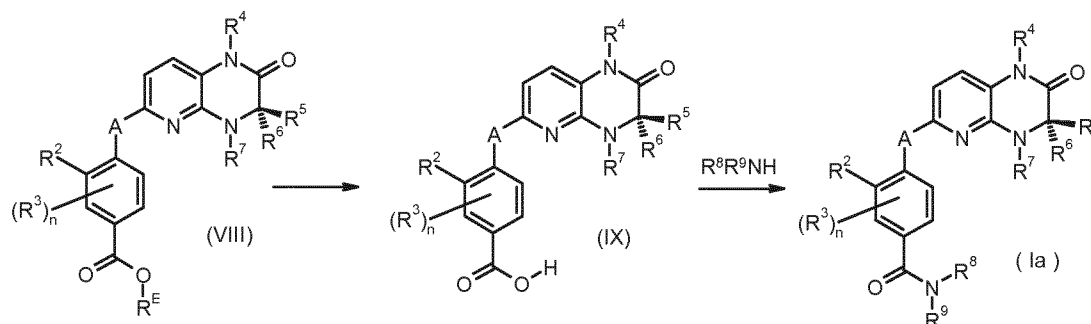
Schema 4: Umsetzung von Verbindungen der Formel (V) zu Estern der Formel (VIII)

- Die Herstellung von Carboxamiden der allgemeinen Formel (Ia) kann entsprechend Schema 5
- 25 mittels Hydrolyse der jeweiligen Ester der Formel (VIII) zu den entsprechenden Carbonsäuren der Formel (IX) nach für den Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Diese Umsetzungen lassen sich

bevorzugt unter Verwendung von Alkalihydroxiden wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wässrigen alkoholischen Lösungen, gegebenenfalls unter Zusatz eines cyclischen Ethers wie beispielsweise Tetrahydrofuran, durchführen.

Die so erhaltenen Carbonsäuren (IX) lassen sich in die erfindungsgemäßen Carboxamide der

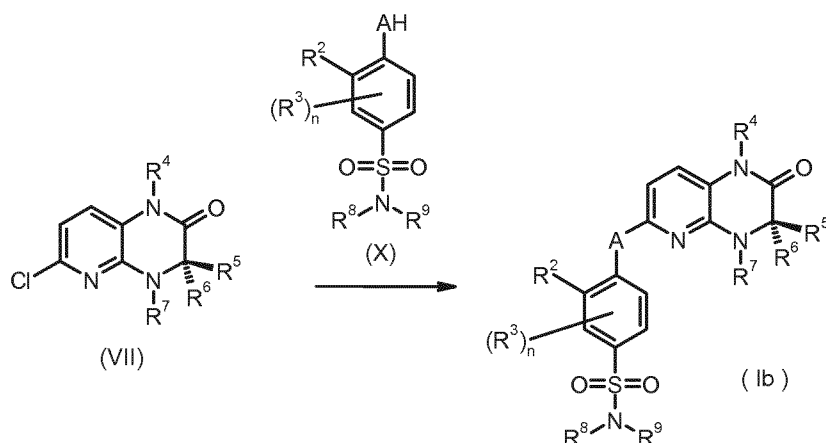
- 5 allgemeinen Formel (Ia) überführen durch Umsetzung beispielsweise mit den in den Ausführungsbeispielen angegebenen, in der Regel kommerziell erhältlichen Aminen der Formel R^8R^9NH , in denen R^8 und R^9 definiert sind wie für die allgemeine Formel (I), unter zusätzlicher Aktivierung mit einer Methode, wie sie dem Fachmann allgemein bekannt ist. Als mögliche Methoden seien hier genannt die Verwendung von TBTU, HATU, HBTU, PyBOB oder T3P unter
- 10 Zusatz einer geeigneten Base. Die Umwandlung der Carbonsäuren in ihre Amide wird allgemein beschrieben in Referenzbüchern wie „*Compendium of Organic Synthetic Methods*“, Band I-VI (Wiley Interscience) oder „*The Practice of Peptide Synthesis*“, Bodansky (Springer Verlag). Die voranstehend beschriebenen Reaktionswege erlauben, dass bei dem Einsatz einer enantiomerenreinen Azidocarbonsäure der Formel (IIa) oder einer enantiomerenreinen, am
- 15 Stickstoff geschützten Aminosäure der Formel (IIb) zu Beginn der Sequenz eine Epimerisierung oder Racemisierung des stereogenen Zentrums am Kohlenstoffatom, welches an R^5 und R^6 gebunden ist, weitestgehend unterdrückt werden kann.



Schema 5: Umsetzung von Ester-Derivaten der Formel (VIII) zu erfindungsgemäßen Carboxamiden der Formel (Ia).

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel (Ib) mit einer Sulfonamid-

- 25 Gruppe an der Stelle von R^1 kann erfolgen gemäß Schema 6. Hierbei können Verbindungen der Formel (VII) in analoger Weise wie in Schema 4 für die Umsetzung von (VII) zu (VIII) diskutiert, mit Verbindungen der Formel (X), in denen A, R^2 , R^3 , R^8 , R^9 und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), in einer Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion nach Buchwald und Hartwig direkt zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ib) umgesetzt werden.



Schema 6: Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ib) aus Verbindungen der Formeln (VII) und (X).

5

Die Herstellung von Zwischenstufen der Formel (VIa), in denen R^7 für gemäß der Definition der allgemeinen Formel (I) gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, ist in Schema 7 beschrieben. 3-Amino-2,6-dichlorpyridin ((II), CAS-Nr. 62476-56-6) wird umgesetzt mit Verbindungen der Formel (XI), in denen R^5 und R^6 definiert sind wie für die allgemeine Formel (I), und in denen LG und LG' unabhängig voneinander jeweils für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Chlor oder Brom, stehen, wie z.B. 2-Brompropionylbromid (CAS 563-76-8). Dabei wird unter für den Fachmann bekannten Bedingungen mit einem geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und unter Zusatz einer Base wie Triethylamin, Di-*iso*-propylethylamin oder Pyridin umgesetzt. Die Base kann auch als Lösungsmittel eingesetzt werden. Dabei werden Verbindungen der Formel (XII) erhalten. Diese Intermediate (XII) werden mit Anilinen der Formel R^7-NH_2 , in denen R^7 gemäß der Definition der allgemeinen Formel (I) für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, umgesetzt zu Verbindungen der Formel (XIII). Diese Reaktion kann durch Umsetzung in verschiedenen Lösungsmitteln wie Toluol oder Acetonitril und unter Zusatz einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Di-*iso*-propylethylamin oder Triethylamin bei erhöhter Temperatur erfolgen (Org. Lett. (2008), **10**, S. 2905 ff, S. P. Marsden et al.). Dihydropyridopyrazinone der Formel (VIa), bei der R^7 gemäß der Definition der allgemeinen Formel (I) für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, werden erhalten durch Cyclisierung der Verbindungen der Formel (XIII) in Anwesenheit einer geeigneten Base wie zum Beispiel Triethylamin, Di-*iso*-propylethylamin 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 (VIa) lassen sich gemäß den Schemata 4, 5 und 6 die entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) herstellen, in denen R^7 für gemäß der Definition

10

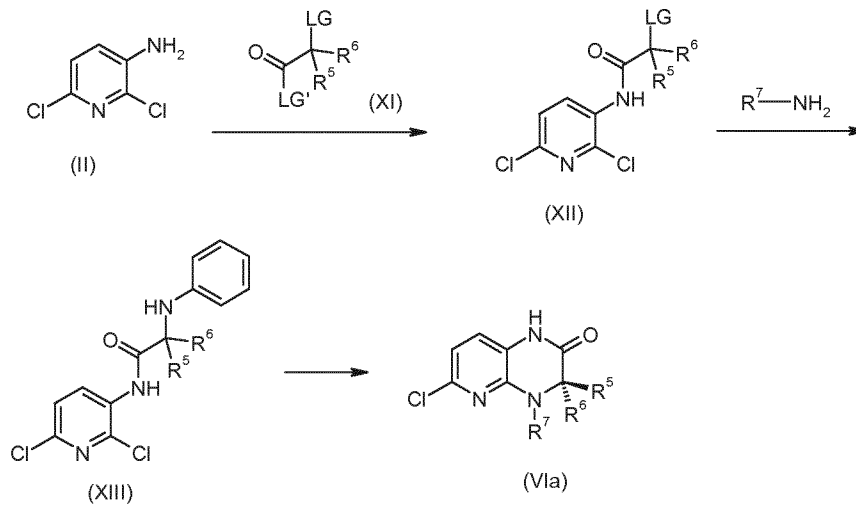
15

20

25

der allgemeinen Formel (I) gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht. Dabei werden die Verbindungen der Formel (I) als Racemate erhalten, sofern R^5 und R^6 voneinander verschieden sind. Diese können gegebenenfalls mit den für den Fachmann geläufigen Trennmethode, beispielsweise präparativer HPLC an einer chiralen stationären Phase, in die Enantiomeren

5 separiert werden.

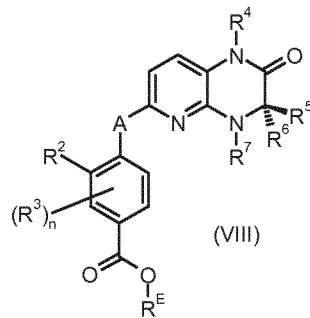


Schema 7: Herstellung von Zwischenprodukten der Formel (VIa) aus 3-Amino-2,6-dichlorpyridin

10 (II).

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

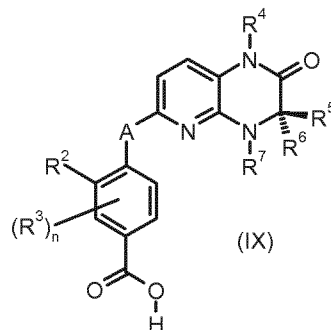
5



in der A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und R^E für C_1 - C_6 -Alkyl steht, die bevorzugt zur Herstellung der erfindungsgemäßen

10 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet werden können.

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



15

in der A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, die ebenfalls bevorzugt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet werden können.

20

Insbesondere wertvolle Zwischenverbindungen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die folgenden Verbindungen:

4-{[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester;

25

4-{[(3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-

methoxybenzoessäuremethylester;

4-{{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäuremethylester;

5

4-{{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäuremethylester;

4-{{[(3*R*)-4-Isopropyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäuremethylester;

10

4-{{[(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}-3-methoxybenzoessäuremethylester;

15 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäuremethylester;

4-{{[(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}-benzoessäuremethylester;

20

4-{{[(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}-3-methylbenzoessäuremethylester;

4-{{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäuremethylester;

25

4-{{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäuremethylester;

30 4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäuremethylester;

4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäuremethylester;

35

4-{{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäureethylester;

- 4-{{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäure;
- 5 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäure;
- 4-{{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäure;
- 10 4-{{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäure;
- 4-{{[(3*R*)-4-Isopropyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäure;
- 15 4-{{[(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}-3-methoxybenzoessäure;
- 20 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäure;
- 4-{{[(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}-benzoessäure;
- 25 4-{{[(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}-3-methylbenzoessäure;
- 4-{{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäure;
- 30 4-{{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäure;
- 35 4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäure;

- 89 -

4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure und

4-{{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure.

5

Ausführungsbeispiele

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

5

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

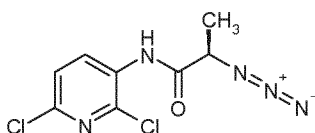
IUPAC-Namen wurden erstellt mit Hilfe der Nomenklatursoftware ACD Name batch, Version

10 12.01, von Advanced Chemical Development, Inc., und bei Bedarf angepaßt, beispielsweise an die deutschsprachige Nomenklatur.

Herstellung der Intermediate

15 Intermediat 1:

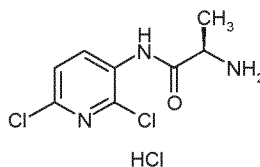
(2*R*)-2-Azido-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)propanamid



20 Eine Lösung von 6.6 g (2*R*)-2-Azidopropansäure (Chem. Eur. J. (2010), **16**, p. 7572 - 7578) in 250 ml *N,N*-Dimethylacetamid wurde bei -10°C mit 5.02 ml Thionylchlorid tropfenweise versetzt. Es wurde 30 min. bei -10°C gerührt und dann 10.6 g 3-Amino-2,6-dichlorpyridin (CAS 2013-03-13) zugegeben. Es wurde langsam auf RT erwärmt und noch weitere 3 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten

25 organischen Phasen wurden mit Wasser und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) gereinigt. Man erhielt 10.6 g (2*R*)-2-Azido-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)propanamid.

30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.47 (d, 3H); 4.27 (q, 1H); 7.61 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 10.08 (bs, 1H).

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

5

Unter Argon wurde eine Lösung von 10.0 g Intermediat 1 in 150 ml THF bei RT langsam mit 50 ml einer Lösung von Trimethylphosphin (1M in THF) versetzt. Es wurde 14 Stunden bei RT gerührt und dann mit Wasser versetzt. Der Ansatz wurde vollständig im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde zweimal mit Dichlormethan

10 extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen und mit HCl (Lösung in Diethylether) versetzt. Das dabei entstandene Kristallisat wurde abgesaugt und im Trockenschrank unter Vakuum getrocknet. Man erhielt 11.4 g *N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid Hydrochlorid. Das Produkt war rein genug für weitere Umsetzungen.

15

Alternative Herstellung von Intermediat 2:

Eine Lösung von 50 g 3-Amino-2,6-dichlorpyridin (CAS 2013-03-13) 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

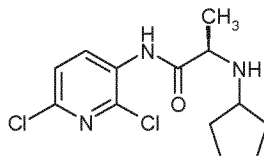
20 auf Eiswasser gegeben und vorsichtig mit Kaliumcarbonat versetzt, bis die Lösung basisch war.

Der Ansatz wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid Lösung 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

25 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

30 und im Trockenschrank getrocknet. Man erhielt 45.6 g *N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid Hydrochlorid.

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).

Intermediat 3:***N2-Cyclopentyl-N1-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid***

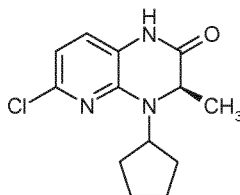
5

Unter einer Argonatmosphäre wurde eine Lösung von 10 g Intermediat 2, 4.04 g Cyclopentanon und 6.06 g Natriumacetat in 400 ml Dichlormethan bei 0°C mit 23.5 g Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Nach 24 Stunden wurde der Ansatz vorsichtig auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) gereinigt. Man erhielt 8.4 g *N2-Cyclopentyl-N1-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid*.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.27 (d, 3H); 1.31-1.41 (m, 2H); 1.42-1.55 (m, 2H); 1.59-1.73 (m, 3H); 1.73-1.83 (m, 1H); 3.06 (qi, 1H); 3.27 (q, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.67 (d, 1H).

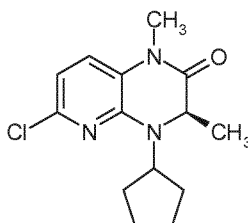
Intermediat 4:***(3R)-6-Chlor-4-cyclopentyl-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on***

20



Eine Lösung von 8.4 g Intermediat 3 und 37.8 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 200 ml DMF wurde 96 Stunden bei 170°C Badtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden im Vakuum eingeeengt. Es wurde mit Toluol versetzt und nochmals im Vakuum vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) gereinigt. Man erhielt 6.7 g *(3R)-6-Chlor-4-cyclopentyl-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on*.

30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.15 (d, 3H); 1.47-1.83 (sm, 6H); 1.84-1.98 (m, 2H); 4.12 (q, 1H); 4.19 (qi, 1H); 6.67 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 10.61 (s, 1H).

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

5

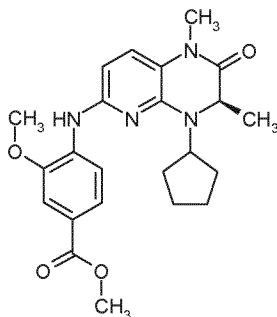
Eine Lösung von 6.7 g Intermediat 4 und 2.35 ml Methyljodid in 180 ml DMF wurde bei 0°C portionsweise mit 1.51 g Natriumhydrid (60% in Weißöl) versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei 0°C wurde der Ansatz auf Eiswasser gegossen und mit gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung neutral gestellt. Der Ansatz wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 2:1) gereinigt. Man erhielt 7.1 g (3R)-6-Chlor-4-cyclopentyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.11 (d, 3H); 1.48-1.62 (m, 2H); 1.63-1.82 (m, 4H); 1.87-1.98 (m, 2H); 3.23 (s, 3H); 4.21 (qi, 1H); 4.27 (q, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.31 (d, 1H).

Intermediat 6:

20 **4-[(3R)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester**



25 Eine Suspension von 1.5 g Intermediat 5, 1.94 g 4-Amino-3-methoxybenzoesäuremethylester (CAS 41608-64-4), 0.24 g Palladium(II)acetat, 8.7 g Caesiumcarbonat und 0.67 g (+)-BINAP in 120 ml Toluol wurde 2.5 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 110°C gerührt. Die Reaktionslösung

- 94 -

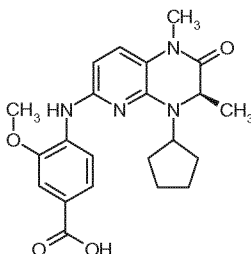
wurde abfiltriert, der Rückstand mit Ethylacetat nachgewaschen und die vereinten organischen Phase vollständig im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5 μ m 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 1.08 g 4-{{(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.58-1.77 (m, 6H); 1.92-2.06 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 4.21 (q, 1H); 4.37 (qi, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.52 (dd, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.45 (d, 1H).

10

Intermediat 7:

4-{{(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxybenzoesäure

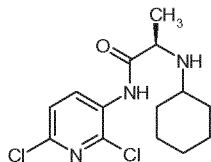


15

Eine Lösung von 1.08 g Intermediat 6 in 8 ml THF und 60 ml Methanol wurde bei RT mit 25 ml 1N Lithiumhydroxidlösung versetzt und bei 50°C für 14 Stunden gerührt. Es wurde mit 1N Salzsäure auf pH = 7 eingestellt und zweimal mit Chloroform / Methanol (9:1) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Man erhielt 1.1 g 4-{{(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxybenzoesäure.

UPLC-MS: Rt = 1.19 min ($M^+ + 1 = 411$)

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

Intermediat 8:***N*2-Cyclohexyl-*N*1-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-*D*-alaninamid**

5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 3 wurde *N*2-Cyclohexyl-*N*1-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-*D*-alaninamid ausgehend von 1.5 g Intermediat 2, 707 mg Cyclohexanon, 909 mg Natriumacetat und 3.5 g Natriumtriacetoxyborhydrid in 80 ml Dichlormethan bei 0°C hergestellt. Man erhielt 1.3 g *N*2-Cyclohexyl-*N*1-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-*D*-alaninamid als Rohprodukt, welches ohne weitere

10 Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden konnte.

UPLC-MS: $R_t = 1.49$ min ($M^+ + 1 = 316, 318, 320$)

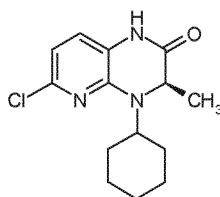
Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;

Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ameisensäure (99%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-

15 99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210-400 nm.

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

20

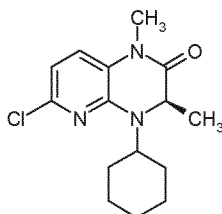


In Analogie zur Synthese von Intermediat 4 wurde (3*R*)-6-Chlor-4-cyclohexyl-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 1.3 g Intermediat 8 und 5.59 ml *N,N*-

25 Diisopropylethylamin in 100 ml DMF durch 120 Stunden Erhitzen bei 170°C Badtemperatur hergestellt. Man erhielt 1.08 g (3*R*)-6-Chlor-4-cyclohexyl-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.14$ (d, 3H); 1.15-1.97 (5m, 10H); 4.03-4.13 (m, 1H); 4.15

30 (q, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 10.58 (s, 1H).

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

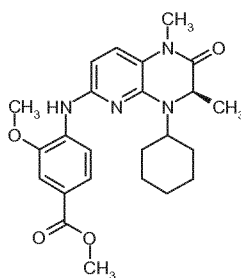
5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde (3R)-6-Chlor-4-cyclohexyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 1.08 g Intermediat 9, 232 mg Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 0.36 ml Methyljodid in 50 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch

10 Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 3:1) erhielt man 1.06 g (3R)-6-Chlor-4-cyclohexyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.17 (tt, 1H); 1.24-1.43 (m, 2H); 1.45-1.85 (m, 6H); 1.94 (bd, 1H); 3.22 (s, 3H); 4.11 (tt, 1H); 4.31 (q, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.31 (d, 1H).

15

Intermediat 11:**4-{[(3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester**

20

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-{[(3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester ausgehend

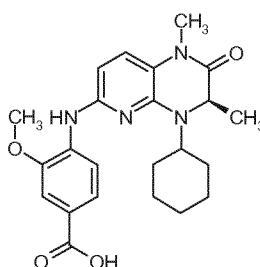
25 von 450 mg Intermediat 10, 555 mg 4-Amino-3-methoxybenzoesäuremethylester, 69 mg Palladium(II)acetat, 2.5 g Caesiumcarbonat und 0.19 g (+)-BINAP in 15 ml Toluol durch 2.5 Stunden Rühren unter einer Argonatmosphäre bei 110°C hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 620 mg 4-{[(3R)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-

2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.14-1.56 (m, 4H); 1.58-1.74 (m, 3H); 1.76-1.94 (m, 2H); 2.09 (bd, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 4.11-4.29 (m, 2H); 6.63 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.50 (dd, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.59 (d, 1H).

Intermediat 12:

4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure

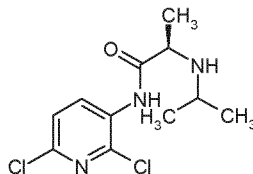


In Analogie zur Herstellung von Intermediat 7 wurde 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure ausgehend von 620 mg Intermediat 11 und 14 ml 1N wässriger Lithiumhydroxidlösung in 5 ml THF und 50 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 710 mg 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure, welche ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

UPLC-MS: Rt = 1.22 min (M⁺+1 = 425)

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

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

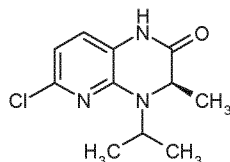
Intermediat 13:***N2-(1-Methylethyl)-N1-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid***

5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 3 wurde *N2-(1-Methylethyl)-N1-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid* ausgehend von 0.5 g Intermediat 2, 0.27 ml Aceton, 303 mg Natriumacetat und 1.18 g Natriumtriacetoxyborhydrid in 40 ml Dichlormethan bei 0°C hergestellt. Man erhielt 420 mg *N2-(1-Methylethyl)-N1-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid*. Dieses wurde direkt in die

10 Synthese der nächsten Stufe eingesetzt.

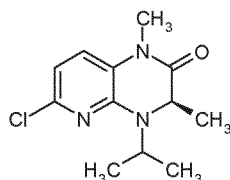
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.02 (d, 3H); 1.05 (d, 3H); 1.27 (d, 3H); 2.77 (sp, 1H); 3.30 (q, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.67 (d, 1H).

15 **Intermediat 14:*****(3R)-6-Chlor-3-methyl-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on***

20 In Analogie zur Synthese von Intermediat 4 wurde *(3R)-6-Chlor-3-methyl-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on* ausgehend von 420 mg Intermediat 13 und 2.1 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 40 ml DMF durch 72 Stunden Erhitzen bei 170°C Badtemperatur hergestellt. Man erhielt 320 mg *(3R)-6-Chlor-3-methyl-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-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).

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

5

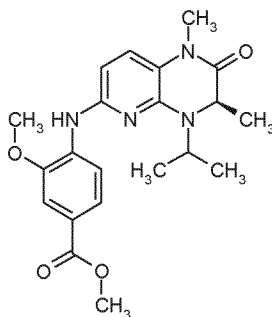
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde (3R)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 320 mg Intermediat 14, 80 mg

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 16:**4-{[(3R)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester**

20

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-{[(3R)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester

ausgehend von 725 mg Intermediat 15, 1.04 g 4-Amino-3-methoxybenzoesäuremethylester, 128

25 mg Palladium(II)acetat, 4.65 g Caesiumcarbonat und 356 mg (+)-BINAP in 40 ml Toluol unter einer Argonatmosphäre hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 442 mg 4-{[(3R)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester.

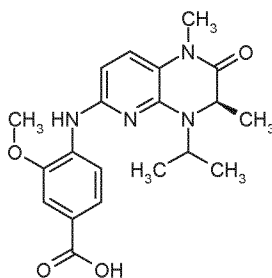
- 100 -

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.33 (d, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 4.26 (q, 1H); 4.58 (sp, 1H); 6.62 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.50 (d, 1H).

5

Intermediat 17:

4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure



10

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 7 wurde 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure ausgehend von 442 mg Intermediat 16 und 5.5 ml 2N Lithiumhydroxidlösung in 5 ml THF und 15 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 407 mg 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure, welche ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

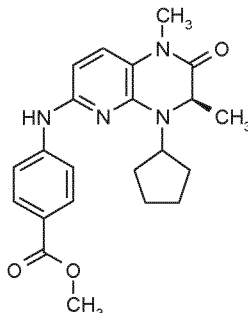
15

UPLC-MS: Rt = 1.11 min (M⁺+1 = 385)

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

Intermediat 18:

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



5

Eine Suspension von 1.335 g Intermediat 5, 1.443 g 4-Aminobenzoesäuremethylester (CAS 619-45-4), 214 mg Palladium(II)acetat, 7.774 g Caesiumcarbonat und 594 mg (+)-BINAP in 75 ml Toluol wurde 3 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 110°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert, der Rückstand mit Ethylacetat nachgewaschen und die vereinten organischen

10 Phase vollständig im Vakuum eingengt. 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 938 mg 4-[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester.

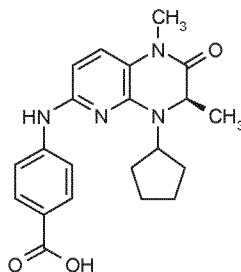
15 UPLC-MS: Rt = 1.34 min ($M^+ + 1 = 395$)

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

20

Intermediat 19:

4-[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure



25

Eine Lösung von 938 mg Intermediat 18 in 10 ml THF und 30 ml Methanol wurde bei RT mit 11.9

- 102 -

ml 2N Lithiumhydroxidlösung versetzt und bei 55°C für 6 Stunden gerührt. Es wurde mit 1N Salzsäure auf pH = 7 eingestellt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Man erhielt 1.09 g 4-[[*(3R)*-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-

5 tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure als Rohprodukt, welches ohne Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt wurde.

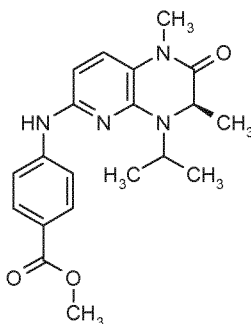
UPLC-MS: Rt = 1.10 min ($M^+ + 1 = 381$)

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

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

Intermediat 20:

15 4-[[*(3R)*-4-Isopropyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester



Eine Suspension von 800 mg Intermediat 15, 953 mg 4-Aminobenzoesäuremethylester, 142 mg

20 Palladium(II)acetat, 5,14 g Caesiumcarbonat und 393 mg (+)-BINAP in 44 ml Toluol wurde 3 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 110°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert, der Rückstand mit Ethylacetat nachgewaschen und die vereinten organischen Phase vollständig im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-

25 Gradient). Man erhielt 404 mg 4-[[*(3R)*-4-Isopropyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester.

UPLC-MS: Rt = 1.26 min ($M^+ + 1 = 369$)

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

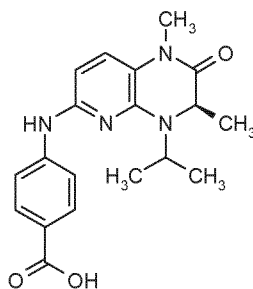
30 Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ameisensäure (99%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210-

- 103 -

400 nm.

Intermediat 21:

4-{{[(3*R*)-4-Isopropyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure



Eine Lösung von 404 mg Intermediat 20 in 6 ml THF und 18 ml Methanol wurde bei RT mit 5.5 ml 2N Lithiumhydroxidlösung versetzt und bei 55°C für 6 Stunden gerührt. Es wurde mit 1N Salzsäure auf pH = 7 eingestellt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Man erhielt 427 mg 4-{{[(3*R*)-4-Isopropyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure als Rohprodukt, welches ohne Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt wurde.

15

UPLC-MS: Rt = 1.04 min ($M^+ + 1 = 355$)

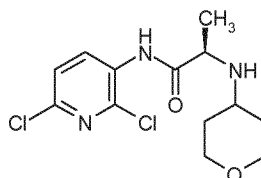
Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;

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

20 400 nm.

Intermediat 22:

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



25

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 3 wurde *N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-*N*2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-D-alaninamid ausgehend von 5 g Intermediat 2, 2.4 g Tetrahydro-4H-pyran-4-on,

3 g Natriumacetat und 11.8 g Natriumtriacetoxyborhydrid in 267 ml Dichlormethan bei 0°C hergestellt. Man erhielt 5 g *N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-*N*2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-D-alaninamid.

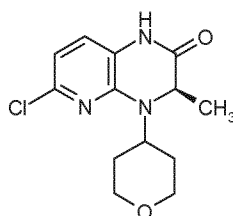
5 Vergrößerter Ansatz:

Eine Suspension von 20 g Intermediat 2 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 Natriumhydrogencarbonat Lösung 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.

- 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).

Intermediat 23:

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



- 25 In Analogie zur Synthese von Intermediat 4 wurde (3*R*)-6-Chlor-3-methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 5 g Intermediat 22 und 20.3 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 109 ml DMF nach 15 Stunden bei 175°C Badtemperatur erhalten. Man erhielt 1.9 g (3*R*)-6-Chlor-3-methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.

30 Vergrößerter Ansatz:

Eine Lösung von 7.8 g Intermediat 22 und 31.7 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 170 ml DMF wurde in 4 einzelnen, verschlossenen Druckgefäße verteilt und 10 Stunden bei 175°C Badtemperatur geheizt. Die Lösungen wurde nach Abkühlen auf RT wieder vereint, mit Ethylacetat

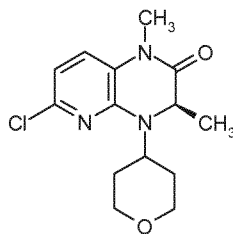
- 105 -

verdünnt und dreimal mit halbgesättigter Natriumchlorid Lösung extrahiert. Die 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.

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).

Intermediat 24:

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



In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde (3*R*)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 4.65 g Intermediat 23, 941 mg Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 1.46 ml Methyljodid in 198 ml DMF hergestellt. Nach wässriger Aufarbeitung erhielt man 4.64 g (3*R*)-6-Chlor-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.

Nachsynthese-Ansatz:

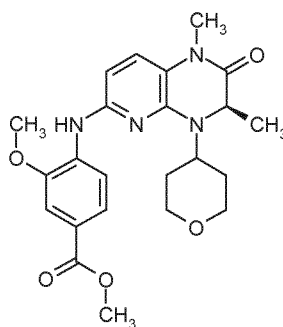
Eine Lösung von 3.2 g Intermediat 23, 647 mg Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 1.01 ml Methyljodid in 137 ml DMF wurde 16 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung 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.

- 106 -

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).

5 **Intermediat 25:**

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}-3-methoxybenzoesäuremethylester



10

Eine Suspension von 2.2 g Intermediat 24, 2.56 g 4-Amino-3-methoxybenzoesäuremethylester (CAS 41608-64-4), 0.317 g Palladium(II)acetat, 11.5 g Caesiumcarbonat und 0.88 g (+)-BINAP in 158 ml Toluol wurde 5 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Die

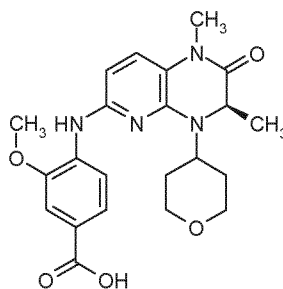
- 15 Reaktionslösung wurde auf Wasser gegeben, zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vollständig im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) gereinigt. Man erhielt 2 g 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}-3-methoxybenzoesäuremethylester.
- 20

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 3H); 1.73 (d, 1H); 1.86 (dq, 1H); 2.02 (dq, 1H); 2.16 (d, 1H); 3.33 (s, 3H); 3.62 (qd, 2H); 3.92 (s, 3H); 3.99 (s, 3H); 4.08-4.17 (m, 2H); 4.33 (q, 1H); 4.59
- 25 (tt, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 8.37 (d, 1H).

Intermediat 26:

**4-{[(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}-3-methoxybenzoesäure**

5



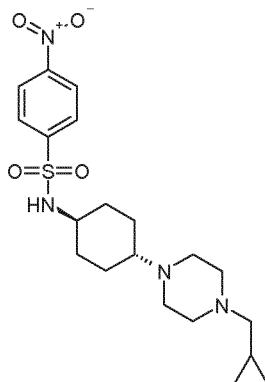
Eine Lösung von 1.35 g Intermediat 25 und 30.6 ml 1N wässriger Lithiumhydroxidlösung in 10 ml THF und 72 ml Methanol wurde 5 Stunden bei 60°C gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser
10 verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die abgetrennt wässrige Phase wurde durch Zugabe von verdünnter Salzsäure auf pH < 4 gestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 1.18 g 4-{[(3*R*)-
1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-
15 yl]amino}-3-methoxybenzoesäure.

UPLC-MS: Rt = 1.01 min ($M^+ + 1 = 427$)

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

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.62 (bd, 1H); 1.79 (qd, 1H); 1.90-2.03 (m, 2H);
25 3.21 (s, 3H); 3.39-3.53 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 3.94-4.06 (m, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.38 (tt, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.52 (dd, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.48 (d, 1H); 12.21 (bs, 1H).

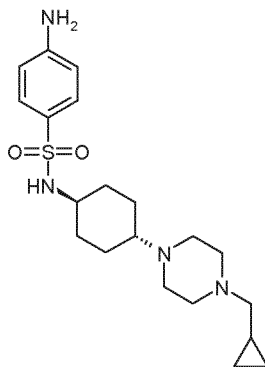
Intermediat 27:**4-Nitro-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid**

5

Eine Lösung von 1.5 g 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid (CAS 98-74-8) und 1.68 g *trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexanamin (CAS 876461-31-3, hergestellt analog WO2012049153) in 37.5 ml Dichlormethan wurden bei 0°C mit 3.58 ml Triethylamin versetzt und 16 Stunden gerührt, wobei die Temperatur langsam auf RT angehoben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt. Man erhielt 575 mg 4-Nitro-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid.

15

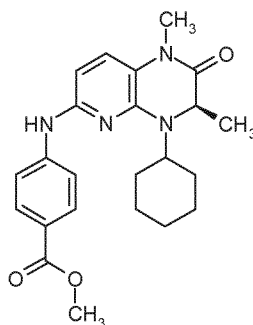
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.02-0.07 (m, 2H); 0.37-0.47 (m, 2H); 0.70-0.83 (m, 1H); 1.04-1.25 (m, 4H); 1.58-1.74 (m, 4H); 2.03-2.16 (m, 3H); 2.28-2.47 (m, 7H); 2.87-3.02 (m, 1H); 8.01-8.10 (m, 3H); 8.40 (d, 2H).

Intermediat 28:**4-Amino-N-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid**

- 5 Eine Suspension von 560 mg Intermediat 28 und 56 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) in 13 ml Methanol wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei RT für 10 Stunden geschüttelt. Es wurde durch Kieselgur abfiltriert und die Lösung im Vakuum vollständig eingeeengt. Man erhielt 500 mg 4-Amino-N-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid.
- 10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.01-0.06 (m, 2H); 0.38-0.46 (m, 2H); 0.71-0.82 (m, 1H); 1.01-1.17 (m, 4H); 1.57-1.73 (m, 4H); 2.00-2.13 (m+d, 3H); 2.28-2.46 (m, 7H); 2.67-2.78 (m, 1H); 3.16 (d, 1H); 5.86 (s, 2H); 6.58 (d, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.41 (d, 2H).

Intermediat 29:

- 15 4-{{(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}benzoesäuremethylester



20

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-{{(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}benzoesäuremethylester ausgehend von 450 mg Intermediat 10, 463 mg 4-Aminobenzoessäuremethylester, 69 mg Palladium(II)acetat, 2.5 g Caesiumcarbonat und 191 mg (+)-BINAP in 15 ml Toluol nach 2.5 Stunden Rühren unter einer

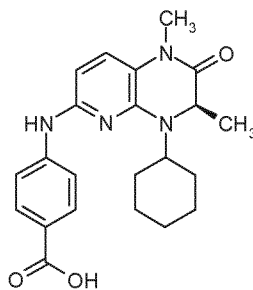
- 110 -

Argonatmosphäre bei 110°C hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 400 mg 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.15-1.32 (m, 1H); 1.31-1.57 (m, 3H); 1.57-1.78 (m, 3H); 1.78-1.97 (m, 2H); 2.06-2.19 (m, 1H); 3.21 (s, 3H); 3.79 (s, 3H); 4.13-4.31 (m, 2H); 6.30 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.73-7.86 (m, 4H); 9.35 (s, 1H).

Intermediat 30:

- 10 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure



- 15 In Analogie zur Herstellung von Intermediat 7 wurde 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure ausgehend von 400 mg Intermediat 29 und 9.8 ml wässriger 1N Lithiumhydroxidlösung in 3.5 ml THF und 35 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 390 mg 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure.

20

UPLC-MS: Rt = 1.14 min (M⁺+1 = 395)

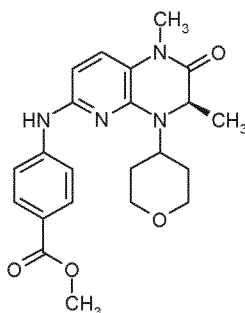
Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;

Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ameisensäure (99%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-

- 25 99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210-400 nm.

Intermediat 31:

4-{[(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}-benzoesäuremethylester



5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 25 wurde 4-{[(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}-benzoesäuremethylester ausgehend von 1.8 g Intermediat 24, 1.75 g 4-Amino-benzoesäuremethylester, 260 mg

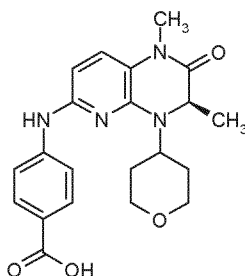
- 10 Palladium(II)acetat, 9.4 g Caesiumcarbonat und 720 mg (+)-BINAP in 129 ml Toluol nach 5 Stunden Rühren unter einer Argonatmosphäre bei 120°C hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) erhielt man 1.2 g 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-benzoesäuremethylester.

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 3H); 1.70 (d, 1H); 1.86 (dq, 1H); 2.02 (dq, 1H); 2.13 (d, 1H); 3.33 (s, 3H); 3.54-3.69 (m, 2H); 3.91 (s, 3H); 4.11 (dt, 2H); 4.33 (q, 1H); 4.60 (bs, 1H); 6.34 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.98 (d, 2H).

20 **Intermediat 32:**

4-{[(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}-benzoesäure



- 25 In Analogie zur Herstellung von Intermediat 26 wurde 4-{[(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}-benzoesäure ausgehend von

- 112 -

1.15 g Intermediat 31 und 28 ml 1N wässriger Lithiumhydroxidlösung in 8.8 ml THF und 66 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 850 mg 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}-benzoesäure.

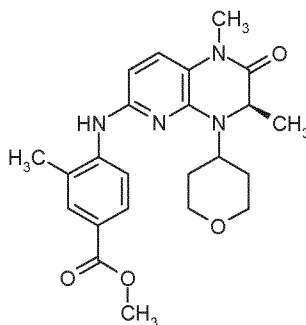
5

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.63 (bd, 1H); 1.82 (dq, 1H); 1.92-2.05 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.48 (dq, 2H); 3.95-4.09 (m, 2H); 4.26 (q, 1H); 4.40 (tt, 1H); 6.33 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 9.28 (s, 1H); 12.31 (bs, 1H).

10

Intermediat 33:

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}-3-methylbenzoesäuremethylester



15

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 25 wurde 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}-3-methylbenzoesäuremethylester ausgehend von 848 mg Intermediat 24, 900 mg 4-Amino-3-

20

methylbenzoesäuremethylester (CAS 18595-14-7), 122 mg Palladium(II)acetat, 4.4 g Caesiumcarbonat und 339 mg (+)-BINAP in 61 ml Toluol nach 4 Stunden Rühren unter einer Argonatmosphäre bei 120°C hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 575 mg 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}-3-methylbenzoesäuremethylester.

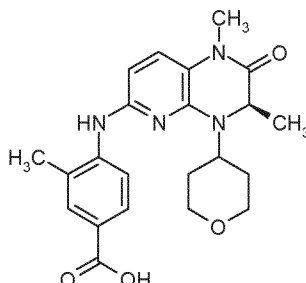
25

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 3H); 1.68 (d, 1H); 1.84 (dq, 1H); 2.00 (dq, 1H); 2.08 (d, 1H); 2.35 (s, 3H); 3.32 (s, 3H); 3.56 (t, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.05-4.18 (m, 2H); 4.31 (q, 1H); 4.56 (t, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.34 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.80-7.99 (m, 3H).

30

Intermediat 34:

4-{[(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}-3-methylbenzoesäure



5

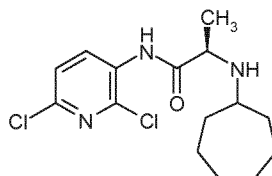
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 26 wurde 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methylbenzoesäure ausgehend von 550 mg Intermediat 33 und 12.3 ml wässriger 1*N* Lithiumhydroxidlösung in 3.9 ml THF und 29 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 440 mg 4-{[(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}-3-methylbenzoesäure.

UPLC-MS: $R_t = 0.97$ min ($M^+ + 1 = 411$)

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

20 **Intermediat 35:**

*N*2-Cycloheptyl-*N*1-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-*D*-alaninamid



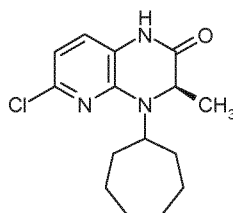
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 3 wurde *N*2-Cycloheptyl-*N*1-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-*D*-alaninamid ausgehend von 1.5 g Intermediat 2, 809 mg Cycloheptanon, 909 mg Natriumacetat und 3.5 g Natriumtriacetoxyborhydrid in 80 ml Dichlormethan bei 0°C hergestellt. Man erhielt 1.4 g *N*2-Cycloheptyl-*N*1-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-*D*-alaninamid.

- 114 -

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).

5 **Intermediat 36:**

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



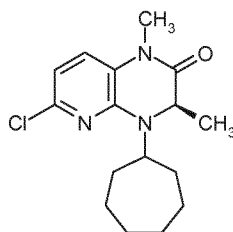
- 10 In Analogie zur Synthese von Intermediat 4 wurde (3*R*)-6-Chlor-4-cycloheptyl-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 1.4 g Intermediat 35 und 5.77 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 70 ml DMF durch 72 Stunden Erhitzen bei 170°C Badtemperatur hergestellt. Man erhielt 1.18 g (3*R*)-6-Chlor-4-cycloheptyl-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on.

15

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

Intermediat 37:

- 20 **(3*R*)-6-Chlor-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on**



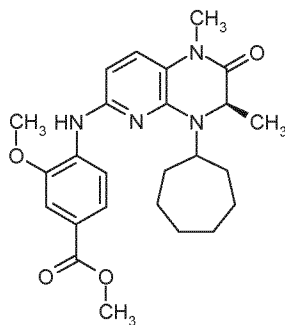
- In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde (3*R*)-6-Chlor-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 1.18 g Intermediat 36, 241 mg Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 0.38 ml Methyljodid in 50 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 3:1) erhielt man 1.11 g (3*R*)-6-Chlor-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on.
- 25

- 115 -

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.13 (d, 3H); 1.38-1.63 (m, 6H); 1.63-1.84 (m, 4H); 1.83-2.03 (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 38:

- 5 4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester



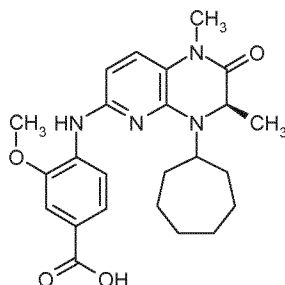
10

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester ausgehend von 500 mg Intermediat 37, 589 mg 4-Amino-3-methoxybenzoesäuremethylester, 73 mg Palladium(II)acetat, 2.7 g Caesiumcarbonat und 202 mg (+)-BINAP in 15 ml Toluol durch Rühren für 2.5 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 110°C hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 540 mg 4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.39-1.81 (m, 10H); 1.81-2.11 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 4.19-4.35 (m, 2H); 6.63 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.54 (d, 1H).

Intermediat 39:

4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure



5

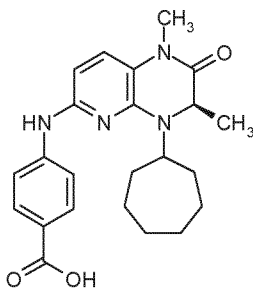
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 7 wurde 4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure ausgehend von 540 mg Intermediat 38 und 11.9 ml 1N Lithiumhydroxidlösung in 5 ml THF und 40 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 523 mg 4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure.

UPLC-MS: Rt = 1.27 min ($M^+ + 1 = 439$)

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

20 **Intermediat 40:**

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



25 In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure wie folgt hergestellt: Ausgehend

- 117 -

- von 500 mg Intermediat 37, 491 mg 4-Aminobenzoesäuremethylester, 73 mg Palladium(II)acetat, 2.7 g Caesiumcarbonat und 202 mg (+)-BINAP in 15 ml Toluol wurde die Titelverbindung durch Rühren für 2.5 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 110°C hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 630 mg 4-{{[(3R)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester (¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.39-1.82 (m, 10H); 1.81-2.14 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.79 (s, 3H); 4.18-4.39 (m, 2H); 6.30 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.71-7.86 (m, 4H); 9.33 (s, 1H)). Dieser wurde in Analogie zur Herstellung von Intermediat 7 mit 14.9 ml wässriger 1N Lithiumhydroxidlösung in 5 ml THF und 40 ml Methanol umgesetzt.
- Man erhielt 609 mg 4-{{[(3R)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure.

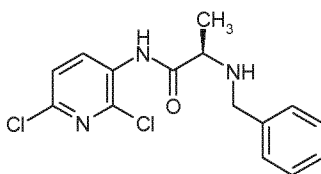
UPLC-MS: Rt = 1.19 min (M⁺+1 = 409)

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

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

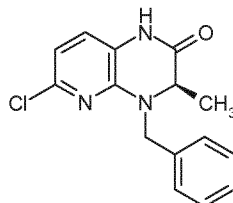
Intermediat 41:

- N*2-Benzyl-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-*D*-alaninamid**



- In Analogie zur Herstellung von Intermediat 3 wurde *N*2-Benzyl-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-*D*-alaninamid ausgehend von 1.5 g Intermediat 2, 765 mg Benzaldehyd, 909 mg Natriumacetat und 3.5 g Natriumtriacetoxyborhydrid in 80 ml Dichlormethan bei 0°C hergestellt. Man erhielt 1.5 g *N*2-Benzyl-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)-*D*-alaninamid.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.29 (d, 3H); 3.29 (q, 1H); 3.76 (s, 2H); 7.23 (t, 1H); 7.32 (t, 2H); 7.39 (d, 2H); 7.58 (d, 1H); 8.59 (d, 1H).

Intermediat 42:**(3*R*)-4-Benzyl-6-chlor-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on**

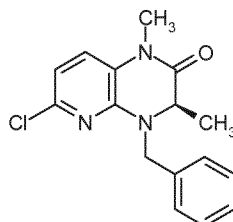
5

In Analogie zur Synthese von Intermediat 4 wurde (3*R*)-4-Benzyl-6-chlor-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 1.4 g Intermediat 41 und 5.88 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 100 ml DMF durch 72 Stunden Erhitzen bei 170°C Badtemperatur hergestellt. Man erhielt 1.14 g (3*R*)-4-Benzyl-6-chlor-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on.

10

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.18 (d, 3H); 3.95 (q, 1H); 4.29 (d, 1H); 5.10 (d, 1H); 6.71 (d, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.23-7.33 (m, 1H); 7.33-7.41 (m, 4H); 10.70 (s, 1H).

15

Intermediat 43:**(3*R*)-4-Benzyl-6-chlor-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on**

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde (3*R*)-4-Benzyl-6-chlor-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 1.14 g Intermediat 42, 238 mg Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 0.37 ml Methyljodid in 50 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 3:1) erhielt man 1.15 g (3*R*)-4-Benzyl-6-chlor-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on.

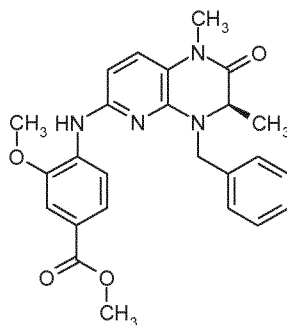
25

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.15 (d, 3H); 3.24 (s, 3H); 4.08 (q, 1H); 4.28 (d, 1H); 5.11 (d, 1H); 6.82 (d, 1H); 7.22-7.42 (m, 6H).

Intermediat 44:

4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester

5



In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-
 10 1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester ausgehend
 von 500 mg Intermediat 43, 600 mg 4-Amino-3-methoxybenzoesäuremethylester, 74 mg
 Palladium(II)acetat, 2.7 g Caesiumcarbonat und 206 mg (+)-BINAP in 15 ml Toluol nach 2.5
 Stunden Rühren unter einer Argonatmosphäre bei 110°C hergestellt. Nach Reinigung durch
 Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 500 mg 4-{[(3*R*)-4-
 15 Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-
 methoxybenzoesäuremethylester.

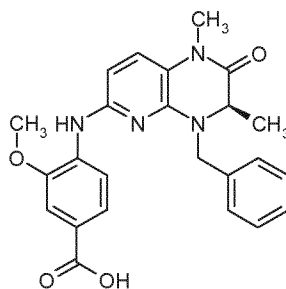
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.14 (d, 3H); 3.25 (s, 3H); 3.79 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.08 (q,
 1H); 4.34 (d, 1H); 5.13 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.21-7.43 (m, 8H); 8.11 (d, 1H); 8.26 (s, 1H).

20

Intermediat 45:

4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure

5



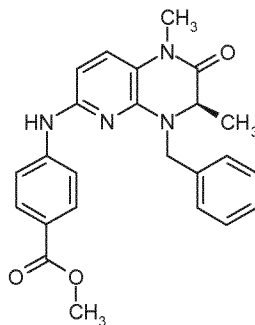
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 7 wurde 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure ausgehend von 500 mg
10 Intermediat 44 und 11.2 ml wässriger 1N Lithiumhydroxidlösung in 5 ml THF und 50 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 484 mg 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäure.

UPLC-MS: $R_t = 1.16$ min ($M^+ + 1 = 433$)

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

Intermediat 46:

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



5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester ausgehend von 500 mg Intermediat 43, 501 mg 4-Amino-benzoesäuremethylester, 74 mg Palladium(II)acetat, 2.7 g Caesiumcarbonat und 206 mg (+)-BINAP in 15 ml Toluol durch Rühren für 2.5 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 110°C hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 500 mg 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester.

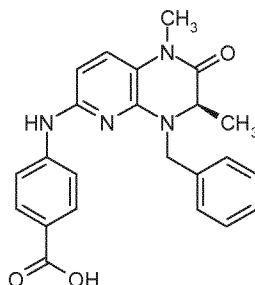
15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.15 (d, 3H); 3.25 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.09 (q, 1H); 4.37 (d, 1H); 5.16 (d, 1H); 6.33 (d, 1H); 7.22-7.40 (m, 6H); 7.52 (d, 2H); 7.69 (d, 2H); 9.26 (s, 1H).

20

Intermediat 47:

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



5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 7 wurde 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure ausgehend von 500 mg

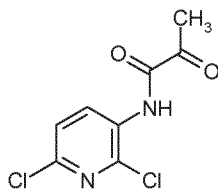
- 10 Intermediat 46 und 12 ml wässriger 1N Lithiumhydroxidlösung in 5 ml THF und 50 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 483 mg 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure.

UPLC-MS: Rt = 1.08 min ($M^+ + 1 = 403$)

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

20 **Intermediat 48:**

N-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-2-oxopropanamid



- 25 Eine Lösung von 17.6 g Brenztraubensäure in 150 ml DMF wurde langsam bei 0°C mit 14.6 ml Thionylchlorid versetzt. Es wurde 15 Minuten gerührt und dann 16.3 g 2,6-Dichlorpyridin-3-amin (CAS 62476-56-6) zugegeben. Man ließ 16 Stunden bei RT rühren und goss auf 300 ml Eiswasser.

- 123 -

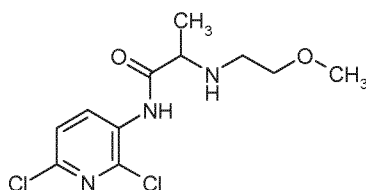
Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 9.8 g *N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-2-oxopropanamid.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.44 (s, 3H); 7.65 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 10.03 (bs, 1H).

5

Intermediat 49:

***N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-*N*2-(2-methoxyethyl)alaninamid**



10

Eine Lösung von 1.7 g Intermediat 48 und 603 mg 2-Methoxyethylamin in 52 ml 1,2-Dichlorethan und 0.42 ml Essigsäure wurde bei RT mit 2.16 g Natriumtriacetoxymethylborhydrid versetzt. Es wurde 16 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde in Wasser eingerührt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 2.13 g *N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-*N*2-(2-methoxyethyl)alaninamid.

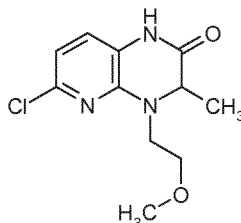
15

20 UPLC-MS: Rt = 0.62 min (M⁺+1 = 292/294/296)

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

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

25

Intermediat 50:**6-Chlor-4-(2-methoxyethyl)-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on**

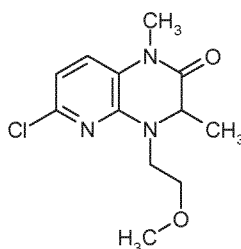
5

In Analogie zur Synthese von Intermediat 4 wurde 6-Chlor-4-(2-methoxyethyl)-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 2.9 g Intermediat 49 und 13.8 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 5 ml DMF durch 72 Stunden Erhitzen bei 170°C Badtemperatur hergestellt. Man erhielt 1.0 g 6-Chlor-4-(2-methoxyethyl)-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

10

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.21 (d, 3H); 3.19-3.31 (m+s, 4H); 3.45-3.59 (m, 2H); 3.99 (dt, 1H); 4.14 (q, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 10.62 (bs, 1H).

15

Intermediat 51:**6-Chlor-4-(2-methoxyethyl)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on**

20

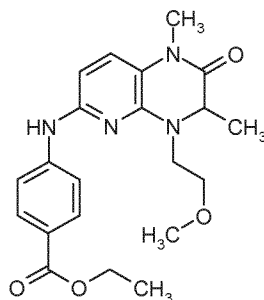
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde 6-Chlor-4-(2-methoxyethyl)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 1.0 g Intermediat 50, 256 mg Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 0.37 ml Methyljodid in 9 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 730 mg 6-Chlor-4-(2-methoxyethyl)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

25

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H); 3.19-3.31 (m+2s, 7H); 3.45-3.60 (m, 2H); 4.02 (dt, 1H); 4.28 (q, 1H); 6.77 (d, 1H); 7.29 (d, 1H).

Intermediat 52:

4-{{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäureethylester



5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 6 wurde 4-{{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäureethylester ausgehend von 2 g Intermediat 51, 2.37 g 4-Aminobenzoesäureethylester, 316 mg Palladium(II)acetat, 11.5 g Caesiumcarbonat und 877 mg (+)-BINAP in 158 ml Toluol durch Rühren für 5 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 2.3 g 4-{{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäureethylester.

15 UPLC-MS: Rt = 1.21 min ($M^+ + 1 = 399$)

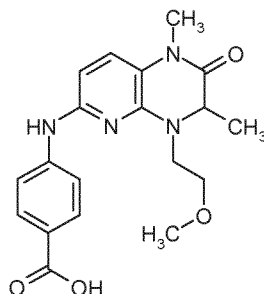
Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;

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

20

Intermediat 53:

4-{{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure



5

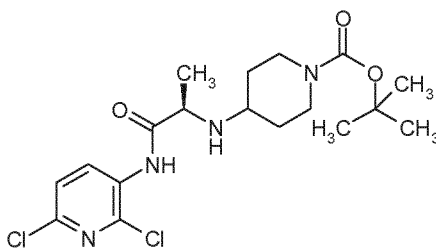
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 7 wurde 4-{{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure ausgehend von 2.3 g Intermediat 52 und 14.4 ml wässriger 2N Natriumhydroxidlösung in 109 ml Ethanol hergestellt. Man erhielt
 10 0.9 g 4-{{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäure.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ = 1.14 (d, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.53-3.67 (m, 2H); 4.05 (dt, 1H); 4.20 (q, 1H); 6.29 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.79 (d,
 15 2H); 9.25 (s, 1H); 12.34 (bs, 1H).

Intermediat 54:

4-((2*R*)-1-[(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl)amino)piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester

20



In Analogie zur Herstellung von Intermediat 3 wurde 4-((2*R*)-1-[(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl)amino)piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester ausgehend von 2 g Intermediat 2,
 25 2.02 g 1-Boc-4-piperidin-1-on (CAS 79099-07-3), 1.21 g Natriumacetat und 4.7 g Natriumtriäthoxyborhydrid in 60 ml Dichlormethan bei 0°C hergestellt. Man erhielt 4.1 g 4-((2*R*)-1-[(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl)amino)piperidin-1-kohlensäure-*tert*-

- 127 -

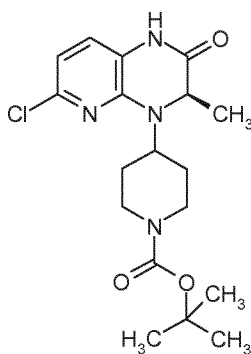
butylester als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.10.1.25 (m, 2H); 1.27 (d, 3H); 1.38 (s, 9H); 1.74 (bd, 1H); 1.89 (bd, 1H); 2.67-2.83 (bs, 2H); 3.39 (q, 1H); 3.80-3.90 (m, 2H); 7.58 (d, 1H); 8.66 (d, 1H).

5

Intermediat 55:

4-[(3*R*)-6-Chlor-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-4(1*H*)-yl]piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester



10

In Analogie zur Synthese von Intermediat 4 wurde 4-[(3*R*)-6-Chlor-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-4(1*H*)-yl]piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester ausgehend von 1.02 g Intermediat 54 und 3.4 ml *N,N*-Diisopropylethylamin in 5 ml DMF durch 18 Stunden Erhitzen bei 170°C Badtemperatur hergestellt. Man erhielt 577 mg 4-[(3*R*)-6-Chlor-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-4(1*H*)-yl]piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester.

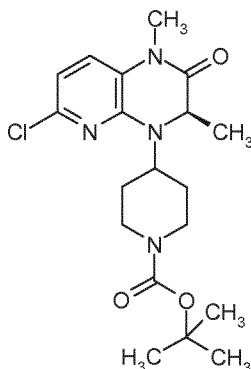
15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.14 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.53-1.62 (m, 1H); 1.65-1.77 (m, 1H); 1.82-1.93 (m, 2H); 2.68-2.90 (bs, 2H); 3.98-4.10 (m, 2H); 4.10-4.20 (m, 2H); 6.69 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 10.58 (s, 1H).

20

Intermediat 56:

4-[(3*R*)-6-Chlor-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-4(1*H*)-yl]piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester



5

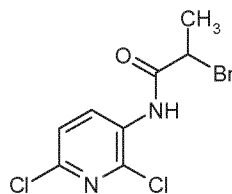
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde 4-[(3*R*)-6-Chlor-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-4(1*H*)-yl]piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester ausgehend von 573 mg Intermediat 55, 98 mg Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 0.14 ml Methyljodid in 6.6 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 460 mg 4-[(3*R*)-6-Chlor-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-4(1*H*)-yl]piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.11 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.55-1.63 (m, 1H); 1.70 (qd, 1H); 1.81-1.93 (m, 2H); 2.71-2.91 (bs, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.99-4.11 (m, 2H); 4.19 (tt, 1H); 4.30 (q, 1H); 6.80 (d, 1H); 7.33 (d, 1H).

20

Intermediat 57:

2-Brom-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)propanamid



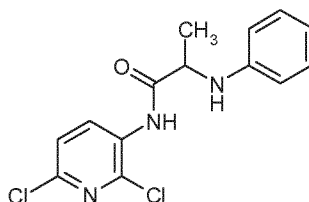
Eine Lösung von 8.5 g 3-Amino-2,6-dichlorpyridin (CAS 62476-59-9) in 200 ml THF und 12.7 ml Pyridin wurde bei RT langsam mit 20.3 g 2-Brompropionsäurebromid (CAS 563-76-8) versetzt. Man ließ 72 Stunden bei RT rühren. Dann wurde Wasser zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingengt.

25

- 129 -

Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan) gereinigt. Man erhielt 8.2 g 2-Brom-*N*-(2,6-dichlorpyridin-3-yl)propanamid.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.76 (d, 3H); 4.94 (q, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 10.17 (s, 1H).

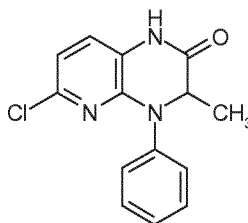
Intermediat 58:***N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-*N*2-phenylalaninamid**

10

Eine Lösung von 2.7 g Intermediat 57 und 759 mg Anilin in 27 ml Toluol und 2.7 ml Di-*iso*-propylethylamin wurde 3 Stunden bei 140 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde Wasser zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan) gereinigt. Man erhielt 3.1 g *N*-(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)-*N*2-phenylalaninamid, welches eine ausreichende Reinheit für die weitere Umsetzung besaß.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.44 (d, 3H); 4.12 (qi, 1H); 6.11 (d, 1H); 6.64 (d, 2H); 6.99 (t, 1H); 7.10 (t, 2H); 7.56 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 9.79 (s, 1H).

20

Intermediat 59:**6-Chlor-3-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on**

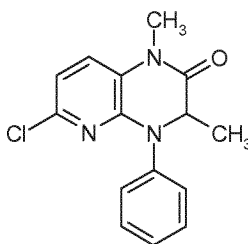
25

In Analogie zur Synthese von Intermediat 4 wurde 6-Chlor-3-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 1.8 g Intermediat 58 und 12.3 ml *N,N*-Dicyclohexylmethylamin in 10 ml DMF durch 18 Stunden Erhitzen bei 170°C Badtemperatur

- 130 -

hergestellt. Man erhielt 350 mg 6-Chlor-3-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.29 (d, 3H); 4.48 (q, 1H); 6.84 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.22 (t, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.41 (t, 2H); 10.82 (s, 1H).

Intermediat 60:**6-Chlor-1,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on**

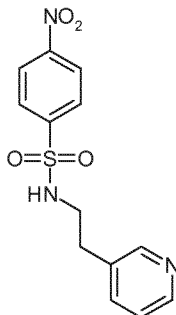
10

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 5 wurde 6-Chlor-1,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 500 mg Intermediat 59 (aus zwei Ansätzen erhalten), 120 mg Natriumhydrid (60% in Weissöl) und 0.171 ml Methyljodid in 9 ml DMF hergestellt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) erhielt man 380 mg 6-Chlor-1,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.29 (d, 3H); 3.32 (s, 3H); 4.60 (q, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.41 (t, 2H); 7.50 (d, 1H).

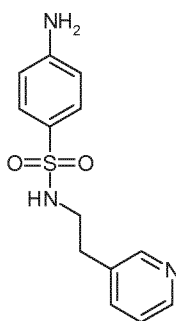
20

Intermediat 61:**4-Nitro-*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzolsulfonamid**

5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 27 wurde 4-Nitro-*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzolsulfonamid ausgehend von 1.04 g 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid und 600 mg 2-(Pyridin-3-yl)ethanamin (CAS 20173-24-4) mit 2.5 ml Triethylamin in 26 ml Dichlormethan hergestellt. Man erhielt 730 mg 4-Nitro-*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzolsulfonamid, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.71 (t, 2H); 3.09 (t, 2H); 7.26 (dd, 1H); 7.58 (bd, 1H); 7.99 (d, 2H); 8.10 (bs, 1H); 8.34-8.41 (m, 4H).

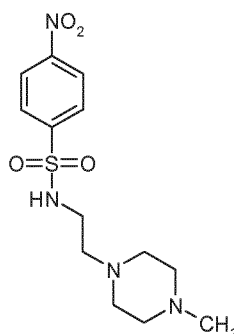
15 **Intermediat 62:****4-Amino-*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzolsulfonamid**

20 In Analogie zur Herstellung von Intermediat 28 wurde 4-Amino-*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzolsulfonamid durch Reduktion von 730 mg Intermediat 61 mit Wasserstoff an 93 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) in 22 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 600 mg 4-Amino-*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzolsulfonamid, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

25

- 132 -

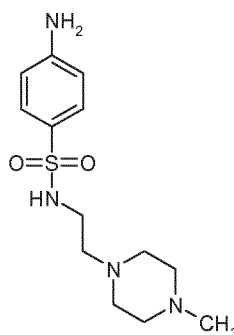
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.67 (t, 2H); 2.89 (q, 2H); 5.93 (bs, 2H); 6.59 (d, 2H); 7.22 (t, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.39 (d, 2H); 7.58 (bd, 1H); 8.34-8.43 (m, 2H).

Intermediat 63:**5 N-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]-4-nitrobenzolsulfonamid**

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 27 wurde N-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]-4-nitrobenzolsulfonamid ausgehend von 3.5 g 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid und 2.36 g 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethanamin (CAS 934-98-5) mit 8.4 ml Triethylamin in 87.5 ml Dichlormethan hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) erhielt man 4.79 g N-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]-4-nitrobenzolsulfonamid.

15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.09 (s, 3H); 2.15-2.31 (m+t, 8H); 2.92 (t, 2H); 8.05 (d, 2H); 8.41 (d, 2H).

Intermediat 64:**20 4-Amino-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid**

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 28 wurde 4-Amino-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid durch Reduktion von 4.79 g Intermediat 63 mit Wasserstoff an 474 mg

25

- 133 -

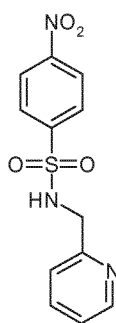
Palladium (10% auf Aktivkohle) in 143 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 4.49 g 4-Amino-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.11 (s, 3H); 2.17-2.32 (m, 10H); 2.74 (q, 2H); 5.90 (s, 2H); 6.60 (d, 2H); 6.88 (t, 1H); 7.41 (d, 2H).

Intermediat 65:

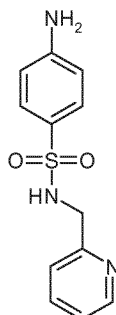
4-Nitro-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzolsulfonamid

10



- In Analogie zur Herstellung von Intermediat 27 wurde 4-Nitro-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzolsulfonamid ausgehend von 3.9 g 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid und 2 g 2-(Pyridin-3-yl)methanamin (CAS 3731-51-9) mit 9.4 ml Triethylamin in 98 ml Dichlormethan hergestellt. Man erhielt 1.57 g 4-Nitro-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzolsulfonamid, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.
- 15

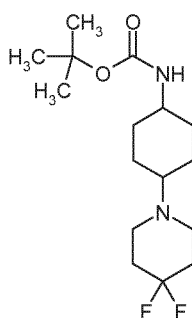
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.18 (s, 2H); 7.21 (dd, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.70 (dt, 1H); 8.00 (d, 2H); 8.35 (d, 2H); 8.38 (bd, 1H); 8.68 (bs, 1H).
- 20

Intermediat 66:**4-Amino-N-(pyridin-2-ylmethyl)benzolsulfonamid**

5

In Analogie zur Herstellung von Intermediat 28 wurde 4-Amino-N-(pyridin-2-ylmethyl)benzolsulfonamid durch Reduktion von 1.47 g Intermediat 65 mit Wasserstoff an 212 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) in 49 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 1.3 g 4-Amino-N-(pyridin-2-ylmethyl)benzolsulfonamid, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.97 (s, 2H); 5.94 (s, 2H); 6.58 (d, 2H); 7.24 (dd, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.68-7.79 (m, 2H); 8.43 (bd, 1H).

15 **Intermediat 67:*****tert*-Butyl-[4-(4,4-difluorpiperidin-1-yl)cyclohexyl]carbamate, *cis*-/*trans*- Isomerenmischung**

- 20 Eine Lösung von 2.26 g 4,4-Difluorpiperidin Hydrochlorid (CAS 144230-52-4) und 2 g *tert*-Butyl-(4-oxocyclohexyl)carbamate (CAS 179321-49-4) in 50 ml Dichlormethan und 1.77 ml Triethylamin wurde bei RT portionsweise mit 4.48 g Natriumtriaceoxyborhydrid und wenig Essigsäure versetzt. Es wurde 14 Stunden gerührt und danach mit 50 ml Methanol versetzt. Es wurde 1 Stunde gerührt und mit Dichlormethan verdünnt. Der Ansatz wurde mit 1N Natronlauge, Wasser und gesättigter
- 25 Natriumchlorid Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

- 135 -

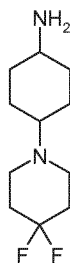
vollständig im Vakuum entfernt. Man erhielt 3.1 g *tert*-Butyl-[4-(4,4-difluorpiperidin-1-yl)cyclohexyl]carbammat als *cis*-/*trans*- Isomerengemisch.

UPLC-MS: $R_t = 0.68$ min ($M^+ + 1 = 319$)

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

10 **Intermediat 68:**

4-(4,4-Difluorpiperidin-1-yl)cyclohexanamin, *cis*-/*trans*-Isomerenmischung



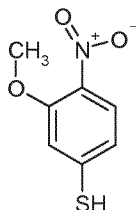
- 15 3.1 g Intermediat 67 in 90 ml Dichlormethan wurden mit 11.3 ml Trifluoressigsäure versetzt und 5 Stunden bei Siedehitze gerührt. Der Ansatz wurde danach vollständig im Vakuum eingengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Es wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Dichlormethan-Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel
- 20 vollständig im Vakuum entfernt. Man erhielt 920 mg 4-(4,4-Difluorpiperidin-1-yl)cyclohexanamin als *cis*-/*trans*- Isomerengemisch.

UPLC-MS: $R_t = 0.91+0.87$ min ($M^+ + 1 = 219$): *cis* und *trans* Isomer

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

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

- 136 -

Intermediat 69:**3-Methoxy-4-nitrobenzothiol**

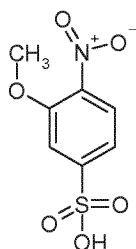
5

Eine Mischung von 10 g 5-Fluor-2-nitroanisol, 1.4 g Schwefel, 10.1 g Natriumsulfid Nonahydrat und 2.34 g Natriumhydroxid in 200 ml Ethanol wurde 2 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Nach Abkühlung wurde mit 100 ml Salzsäure (10%ig in Wasser) versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (10%ig in Wasser) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Man erhielt 10.74 g der Titelverbindung als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.92 (s, 3H); 7.25 (d, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.92 (d, 1H).

15

Intermediat 70:**3-Methoxy-4-nitrobenzolsulfonsäure**

20

Eine Lösung von 10.74 g Intermediat 69 und 45.6 ml Wasserstoffperoxid Lösung (30%ige Lösung in Wasser) in 91.3 ml Essigsäure wurde 2 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Nach Abkühlung wurde die Lösung mit wässriger Natronlauge alkalisch gestellt und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die wässrige Phase wurde in eiskalte Salzsäure eingerührt und der pH < 7 eingestellt. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der

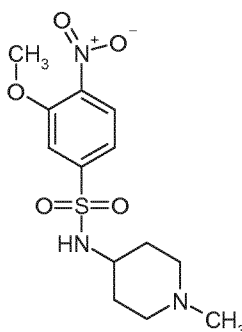
25

- 137 -

Rückstand wurde aus Ethylacetat / Dichlormethan gefällt und abfiltriert. Man erhielt 1.45 g 3-Methoxy-4-nitrobenzolsulfonsäure.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.93 (s, 3H); 7.32 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.85 (d, 1H).

5

Intermediat 71:**3-Methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)-4-nitrobenzolsulfonamid**

10

Eine Lösung von 800 mg Intermediat 70 in 1.5 ml Thionylchlorid wurde 5 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Das verbliebene Thionylchlorid wurde anschließend im Vakuum entfernt. Der verbliebene Feststoff, aus rohem 3-Methoxy-4-nitrobenzolsulfonsäurechlorid bestehend, wurde mit 454 mg 4-Amino-1-methylpiperidin und 1.45 ml Triethylamin in 20 ml Dichlormethan 1 Stunde bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat / Ethanol Gradient) erhielt man 500 mg 3-Methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)-4-nitrobenzolsulfonamid.

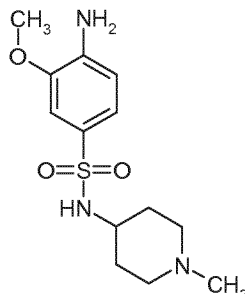
20

UPLC-MS: R_t = 0.65 min ($M^+ + 1$ = 330)

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

Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B,

25 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 μl ; DAD scan: 210-400 nm.

Intermediat 72:**4-Amino-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzolsulfonamid**

5

Eine Suspension von 500 mg Intermediat 71 und 50 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) in 50 ml Ethanol wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 4 Tage bei RT geschüttelt. Es wurde durch Kieselgur abfiltriert und die Lösung im Vakuum vollständig eingengt. Man erhielt 340 mg 4-Amino-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzolsulfonamid.

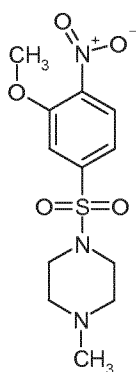
10

UPLC-MS: Rt = 0.48 min ($M^+ + 1 = 300$)

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

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

15

Intermediat 73:**1-[(3-Methoxy-4-nitrophenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazin**

20

Eine Lösung von 800 mg Intermediat 70 in 1.5 ml Thionylchlorid wurde 5 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Das verbliebene Thionylchlorid wurde anschließend im Vakuum entfernt. Der verbliebene Feststoff, aus rohem 3-Methoxy-4-nitrobenzolsulfonsäurechlorid bestehend, wurde mit 400 mg 1-Methylpiperazin und 1.45 ml Triethylamin in 20 ml Dichlormethan 1 Stunde bei RT

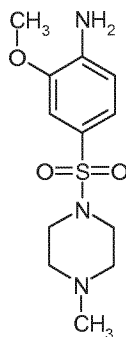
- 139 -

gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 1.1 g 1-[(3-Methoxy-4-nitrophenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazin als Rohprodukt, welches ohne weitere Aufreinigung in der
5 nächsten Stufe eingesetzt werden konnte.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.15 (s, 3H); 2.32-2.42 (m, 4H); 2.95-3.05 (m, 4H); 4.03 (s, 3H); 7.46 (dd, 1H); 7.50 (d, 1H); 8.12 (d, 1H).

10 **Intermediat 74:**

1-[(4-Amino-3-methoxyphenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazin



15

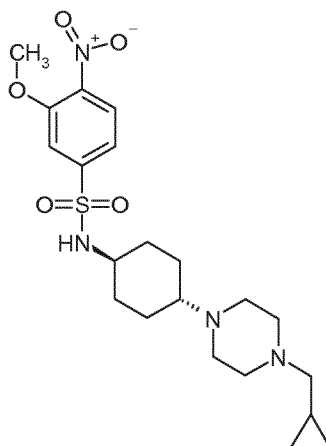
Eine Suspension von 1.1 g Intermediat 73 und 100 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) in 50 ml Ethanol wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 4 Tage bei RT geschüttelt. Es wurde durch Kieselgur abfiltriert und die Lösung im Vakuum vollständig eingeeengt. Man erhielt 580 mg 1-[(4-Amino-3-methoxyphenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazin.

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.14 (s, 3H); 2.30-2.41 (m, 4H); 2.76-2.89 (m, 4H); 3.82 (s, 3H); 5.72 (bs, 2H); 6.72 (d, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.07 (dd, 1H).

Intermediat 75:

***N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxy-4-nitrobenzolsulfonamid**



5

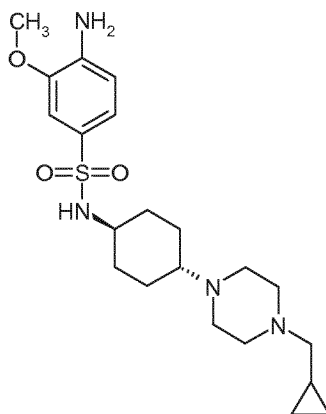
Eine Lösung von 800 mg Intermediat 70 in 1.5 ml Thionylchlorid wurde 5 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Das verbliebene Thionylchlorid wurde anschließend im Vakuum entfernt. Der verbliebene Feststoff, aus rohem 3-Methoxy-4-nitrobenzolsulfonsäurechlorid bestehend, wurde mit 943 mg *trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexanamin (CAS 876461-31-3, hergestellt analog WO2012049153) und 1.44 ml Triethylamin in 20 ml Dichlormethan 4 Stunde bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat / Ethanol Gradient) erhielt man 560 mg *N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxy-4-nitrobenzolsulfonamid.

UPLC-MS: Rt = 0.74 min ($M^+ + 1 = 453$)

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

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

- 141 -

Intermediat 76:**4-Amino-N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxybenzolsulfonamid**

5

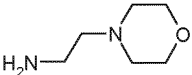
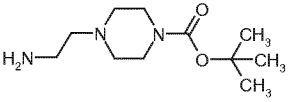
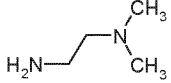
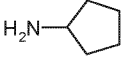
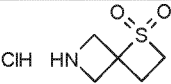
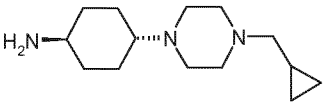
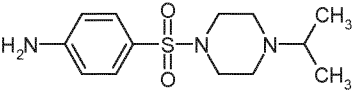
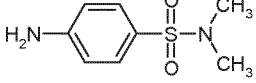
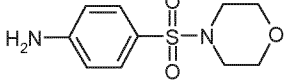
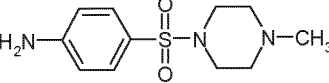
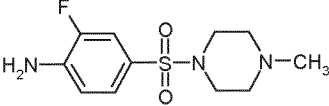
Eine Suspension von 560 mg Intermediat 75 und 56 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) in 50 ml Ethanol wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei RT für 4 Tage gerührt. Es wurde durch Kieselgur abfiltriert und die Lösung im Vakuum vollständig eingeeengt. Man erhielt 460 mg 4-Amino-N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxybenzolsulfonamid.

UPLC-MS: Rt = 0.56 min ($M^+ + 1 = 423$)
Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;
Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210-400 nm.

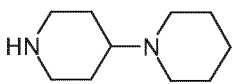
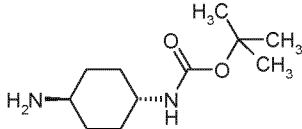
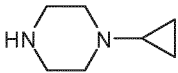
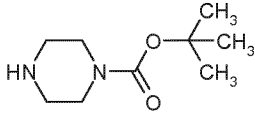
20

Zur Herstellung der nachstehend genannten Ausführungsbeispiele wurden weiterhin die in der nachfolgenden Tabelle 1 gezeigten Amine verwendet, die entweder kommerziell verfügbar sind oder gegebenenfalls nach oder in Analogie zu den zitierten Vorschriften herstellen lassen.

5 **Tabelle 1:**

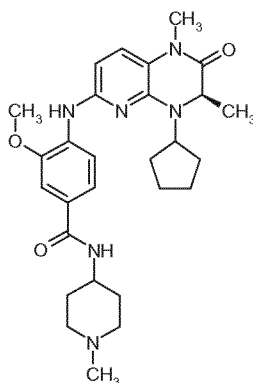
Amin-Nr.	Struktur	CAS-Nummer	Herstellvorschrift
1		41838-46-4	
2		2038-03-1	
3		192130-34-0	
4		108-00-9	
5		1003-03-8	
6		1352546-75-8	
7		876461-31-3	analog WO2012049153
8		524719-43-5	analog US20030225106
9		1709-59-7	
10		21626-70-0	
11		21623-68-7	
12		486422-39-3	J. Med. Chem. (2012), 55, S. 9107ff

Amin-Nr.	Struktur	CAS-Nummer	Herstellvorschrift
13		1062245-55-9	WO2008052847, Beispiel 66, steps a+b
14		77837-46-8	J. Am. Chem. Soc. (2006), 128 , S. 8320ff
15		97630-54-1	Eur. Pat. Appl. 138720 (1985)
16		4318-42-7	
17		959957-92-7	
18	 Oxalat 2:1	1045709-32-7	
19		3731-51-9	
20		109-01-3	
21		87976-86-1	
22		160357-94-8	
23		6850-65-3	
24	 HCl	57395-89-8	
25		20173-24-4	
26		934-98-5	

Amin-Nr.	Struktur	CAS-Nummer	Herstellvorschrift
27	 <chem>C1CCNCC1c2ccccc2N3CCCCC3</chem>	4897-50-1	
28	 <chem>CC(C)(C)C(C)(C)C(=O)O[C@H](C1CC[C@H](C1)N)C2CCCCC2N</chem>	177906-48-8	
29	 <chem>C1CCNCC1C2CC2</chem>	20327-23-5	
30	 <chem>CC(C)(C)C(C)(C)C(=O)N1CCNCC1</chem>	57260-71-6	

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen**Beispiel 1:**

4-{{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid



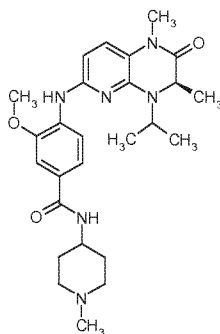
Eine Lösung von 1.0 g Intermediat 7, 695 mg 4-Amino-1-methylpiperidin (Amin Nr. 1), 1.68 g
 10 Kaliumcarbonat und 1.96 g TBTU in 100 ml DMF wurde 2 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz
 wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat
 Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde im Vakuum vollständig eingeeengt und der
 Rückstand durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm,
 Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) . Man erhielt 400 mg 4-
 15 {{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-
 methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.50-1.80 (m, 10H); 1.85-2.05 (m, 4H); 2.71-
 2.83 (m, 2H); 3.21 (s, 1H); 3.65-3.79 (m, 1H); 4.20 (q, 1H); 4.38 (qi, 1H); 6.59 (d, 1H); 7.27 (d,
 20 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.45 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.35 (d, 1H);

Beispiel 2:

4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid

5

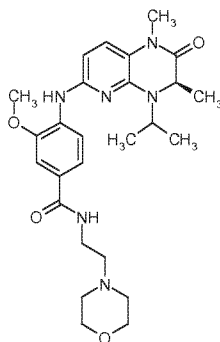


In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid ausgehend von 100 mg Intermediat 17, 74 mg 4-Amino-1-methylpiperidin (Amin Nr. 1), 209 mg TBTU und 180 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ameisensäure)-Gradient) wurden 35 mg 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.25 (d, 3H); 1.32 (d, 3H); 1.59-1.73 (m, 2H); 1.81-1.90 (m, 2H); 2.45 (s, 3H); 3.03-3.14 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.79-3.91 (m, 1H); 4.29 (q, 1H); 4.52-4.64 (m, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.42-7.47 (m, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.28 (d, 1H);

Beispiel 3:

4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]benzamid



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]benzamid ausgehend von 100 mg Intermediat 17, 84 mg 2-(Morpholin-4-yl)-ethanamin (Amin Nr. 2), 209 mg TBTU und 180 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ameisensäure)-Gradient) wurden 5 mg 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]benzamid erhalten.

15

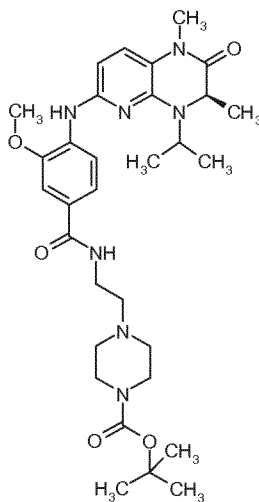
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ausgewählte Signale): δ = 1.10 (d, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.34 (d, 3H); 2.37-2.48 (m, 6H); 3.21 (s, 3H); 3.53-3.62 (m, 4H); 4.26 (q, 1H); 4.59 (sp, 1H); 6.57 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.40-7.46 (m, 2H); 8.06 (s, 1H); 8.23 (t, 1H); 8.41 (d, 1H);

20

- 148 -

Beispiel 4:

4-{2-[(4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoyl)amino]ethyl}piperazin-1-*tert*-butyl carboxylat



5

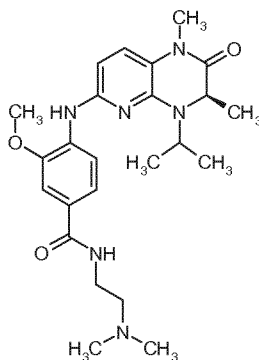
In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-{2-[(4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoyl)amino]ethyl}piperazin-1-*tert*-butyl carboxylat ausgehend von 100 mg Intermediat 17, 149 mg 4-(2-Aminoethyl)piperazin-1-*tert*-butyl carboxylat (Amin Nr. 3), 209 mg TBTU und 180 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 15 mg 4-{2-[(4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoyl)amino]ethyl}piperazin-1-*tert*-butyl carboxylat erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ausgewählte Signale): δ = 1.09 (d, 3H); 1.25 (d, 3H); 1.33 (d, 3H); 2.29-2.42 (m, 5H); 3.20 (s, 3H); 3.24-3.42 (m, 4H); 3.91 (s, 3H); 4.25 (q, 1H); 4.58 (sp, 1H); 6.57 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.39-7.47 (m, 2H); 8.06 (s, 1H); 8.23 (t, 1H); 8.40 (d, 1H);

20

Beispiel 5:

***N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-[[*(3R)*-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid**



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-[[*(3R)*-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid ausgehend von 100 mg Intermediat 17, 60 mg *N,N*-Dimethylethan-1,2-diamin
 10 (Amin Nr. 4), 209 mg TBTU und 180 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5 μ m 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 10 mg *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-[[*(3R)*-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid erhalten.

15

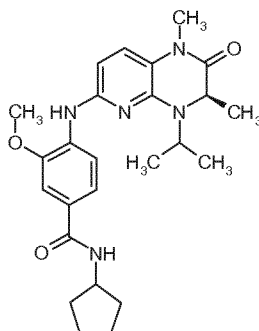
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.34 (d, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.39 (t, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.30-3.39 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.26 (q, 1H); 4.59 (sp, 1H); 6.56 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.41-7.46 (m, 2H); 8.03 (s, 1H); 8.18 (t, 1H); 8.40 (d, 1H);

20

- 150 -

Beispiel 6:

***N*-Cyclopentyl-4-{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-
b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid**



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde *N*-Cyclopentyl-4-{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-
b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid ausgehend
von 100 mg Intermediat 17, 55 mg Cyclopentylamin (Amin Nr. 5), 209 mg TBTU und 180 mg
10 Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18
5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 10
mg *N*-Cyclopentyl-4-{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-
b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid erhalten.

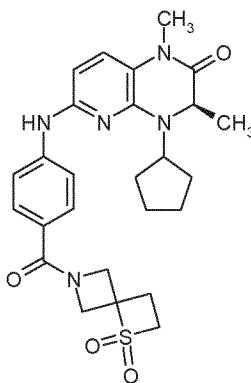
15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.35 8d, 3H); 1.47-1.60 (m, 4H);
1.64-1.75 (m, 2H); 1.84-1.95 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 4.18-4.30 (m, 2H); 4.60 (sp, 1H);
6.56 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.43-7.48 (m, 2H); 8.01(s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.40 (d, 1H);

20

- 151 -

Beispiel 7:

(3*R*)-4-Cyclopentyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on



5

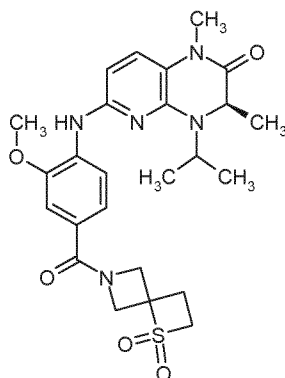
- Zu 200 mg Intermediat 19 in 5 ml DMF wurden 371 mg TBTU gegeben und die Lösung für 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wurden 275 mg 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptan-1,1-dioxid Hydrochlorid (Amin Nr. 6) und 458 µl *N,N*-Diisopropylethylamin zugegeben und das
- 10 Reaktionsgemisch für 3h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde eingeeengt und der Rückstand wurde chromatographisch in zwei Schritten aufgereinigt (1. Säule: Biotage KP-Sil 10g. Mobile Phase: Dichlormethan/Methanol-Gradient. 2. Säule: Interchim PF-15 SIHP/ 12 g. Mobile Phase: Acetonitril/Wasser (1% Ameisensäure)-Gradient). Es wurden 30 mg (3*R*)-4-Cyclopentyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-
- 15 dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on erhalten.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.08 (d, 3H), 1.51 - 1.82 (m, 6H), 1.91 - 2.10 (m, 2H), 2.35 - 2.46 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 4.21 (q, 1H), 4.27 - 4.79 (m, 5H), 6.32 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 2H), 7.63 - 7.75 (m, 2H), 9.19 (s, 1H).

20

Beispiel 8:

(3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-4-isopropyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on



5

In Analogie zu Beispiel 7 wurde (3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-4-isopropyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 200 mg Intermediat 17, 272 mg 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptan-1,1-dioxid Hydrochlorid (Amin Nr. 6), 367 mg TBTU und 453 µl *N,N*-Diisopropylethylamin in 5 ml Tetrahydrofuran hergestellt. Nach Reinigung durch RP-Chromatographie (Säule: Interchim PF-15 SIHP/ 12 g. Mobile Phase: Acetonitril/Wasser (1% Ameisensäure)-Gradient) wurden 49 mg (3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-4-isopropyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on erhalten.

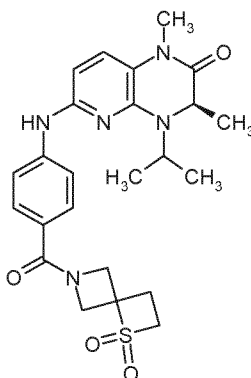
15

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 2.36 - 2.48 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.11 (dd, 2H), 4.26 (q, 1H), 4.31 - 4.91 (m, 5H), 6.59 (d, 1H), 7.18 - 7.30 (m, 3H), 8.11 - 8.17 (m, 1H), 8.40 - 8.46 (m, 1H).

20

Beispiel 9:

(3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-4-isopropyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on



5

In Analogie zu Beispiel 7 wurde (3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-4-isopropyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 142 mg Intermediat 21, 209 mg 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptan-1,1-dioxid

- 10 Hydrochlorid (Amin Nr. 6), 283 mg TBTU und 349 μ l *N,N*-Diisopropylethylamin in 4 ml Tetrahydrofuran hergestellt. Nach Reinigung durch RP-Chromatographie (Säule: Interchim PF-15 SIHP/ 12 g. Mobile Phase: Acetonitril/Wasser (1% Ameisensäure)-Gradient) wurden 52 mg (3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-4-isopropyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on erhalten.

15

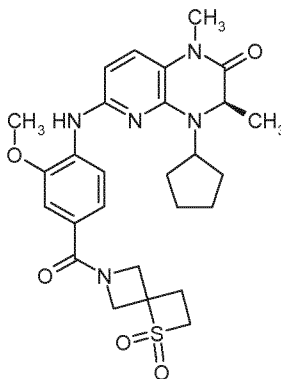
¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 2.37 - 2.46 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 4.26 (q, 1H), 4.31 - 4.71 (m, 5H), 6.29 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.67 - 7.74 (m, 2H), 9.19 (s, 1H).

20

Beispiel 10:

(3*R*)-4-Cyclopentyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on

5



In Analogie zu Beispiel 7 wurde (3*R*)-4-Cyclopentyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 200 mg Intermediat 7, 255 mg 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptan-1,1-dioxid Hydrochlorid (Amin Nr. 6), 344 mg TBTU und 424 µl *N,N*-Diisopropylethylamin in 5 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP Chromatographie (Säule: Interchim PF-15 SIHP/ 12 g. Mobile Phase: Acetonitril/Wasser (1% Ameisensäure)-Gradient) wurde das Produkt in verunreinigter Form erhalten. Nach anschließender RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ameisensäure)-Gradient) wurden 3.7 mg (3*R*)-4-Cyclopentyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on erhalten.

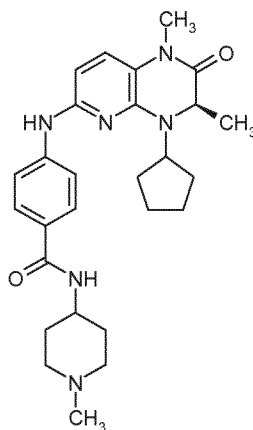
¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.08 (d, 3H), 1.53 – 1.77 (m, 6H), 1.89 – 2.06 (m, 2H), 2.38 – 2.46 (m, 2H, teilweise von DMSO-Peak überlagert) 3.21 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.06 – 4.15 (m, 2H), 4.20 (q, 1H), 4.28 – 4.73 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

25

Beispiel 11:

4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid

5

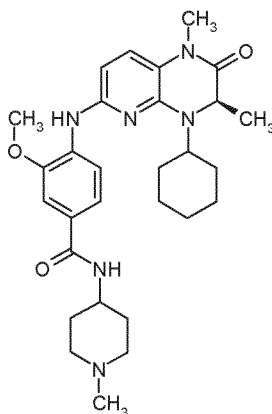


In Analogie zu Beispiel 7 wurde 4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid ausgehend von 200 mg Intermediat 19, 120 mg 4-Amino-1-methylpiperidin (Amin Nr. 1), 371 mg TBTU und 275 µl *N,N*-Diisopropylethylamin in 5 ml DMF hergestellt. Nach RP-Chromatographie (Säule: Interchim PF-15 SIHP/ 12 g. Mobile Phase: Acetonitril/Wasser (1% Ameisensäure)-Gradient) wurde das Produkt in verunreinigter Form erhalten. Nach anschließender Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ameisensäure)-Gradient) wurden 8 mg 4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid erhalten. Das Produkt liegt zum Teil (ca. 50%) als Hydroformiat vor.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.08 (d, 3H), 1.55 - 1.88 (m, 10H), 2.01 (m, 2H), 2.24 - 2.39 (m, 5H), 2.97 (m, 2H), 3.21 (s, 3H, von Wasserpeak überlagert), 3.81 (d, 1H), 4.21 (q, 1H), 4.35 - 4.49 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.62 - 7.69 (m, 2H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 9.07 (s, 1H).

Beispiel 12:

4-{{(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-{{(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid ausgehend von 60 mg Intermediat 12, 40 mg 4-Amino-1-methylpiperidin (Amin Nr. 1), 113 mg TBTU und 98 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegeben und das Produkt als Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 42 mg 4-{{(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid.

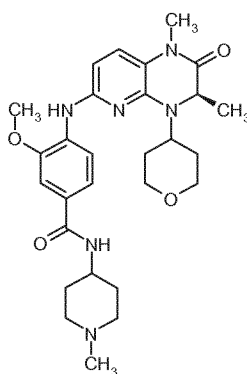
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.13-1.29 (m, 1H); 1.31-1.49 (m, 3H); 1.49-2.00 (m, 12H); 2.05-2.14 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 2.73-2.83 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.66-3.77 (m, 1H); 4.14-4.29 (m, 2H); 6.57 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 8.04(d, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.48 (d, 1H).

20

Beispiel 13:

4-{[(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}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid

5



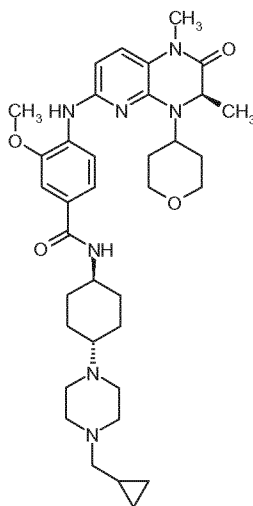
- 10 Eine Lösung von 590 mg Intermediat 26, 316 mg 4-Amino-1-methylpiperidin (Amin Nr. 1), 0.56 ml Triethylamin und 789 mg HATU in 57 ml DMF wurde 72 Stunden bei RT gerührt. Es wurde auf halbgesättigte Natriumchlorid Lösung gegeben, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Biotage KP-NH Säule, Laufmittel
- 15 Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde in Ethylacetat aufgenommen und noch dreimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Man erhielt 476 mg 4- {[(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}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-
- 20 yl)benzamid.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.50-1.69 (m, 3H); 1.70-1.84 (m, 3H); 1.86-2.06 (m, 4H); 2.17 (s, 3H); 2.73-2.85 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.66-3.82 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.94-4.08 (m, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.40 (tt, 1H); 6.60 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.40-7.49 (m, 2H); 8.03 (d,

25 1H); 8.10 (s, 1H); 8.41 (d, 1H).

Beispiel 14:

N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-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}-3-methoxybenzamid

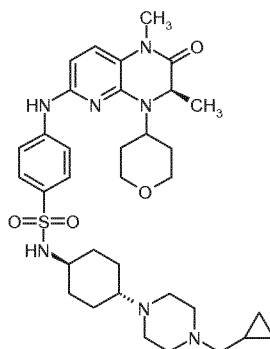


- Eine Lösung von 100 mg Intermediat 26, 111 mg *trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexanamin (Amin Nr. 7), 0.13 ml Triethylamin und 134 mg HATU in 9.6 ml DMF wurde 72 Stunden bei RT gerührt. Es wurde auf halbgesättigte Natriumchlorid Lösung gegeben, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient) gereinigt. Man erhielt 36 mg *N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-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}-3-methoxybenzamid.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.02-0.11, 0.40-0.50 (m, 2H); 0.73-0.87 (m, 1H); 1.09 (d, 3H); 1.21-1.47 (m, 4H); 1.57-1.68 (m, 1H); 1.70-2.06 (m, 7H); 2.14-2.32 (m+d, 3H); 2.54 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.39-3.54 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 3.95-4.08 (m, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.40 (tt, 1H); 6.60 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.39-7.48 (m, 2H); 7.99 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.41 (d, 1H).

Beispiel 15:

N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-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} benzolsulfonamid



10 Eine Suspension von 150 mg Intermediat 24, 378 mg 4-Amino-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid (Intermediat 28), 22 mg Palladium(II)acetat, 785 mg Caesiumcarbonat und 60 mg (+)-BINAP in 10.7 ml Toluol wurde 11 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 110°C geführt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert, der Rückstand mit Ethylacetat nachgewaschen und die vereinten organischen Phase vollständig im

15 Vakuum eingengt. 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 95 mg *N*-{4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-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} benzolsulfonamid.

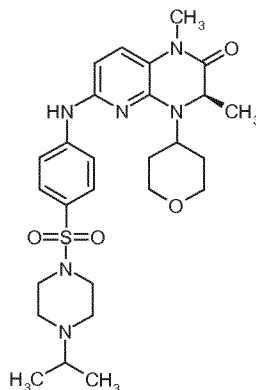
20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ = 0.01-0.08 (m, 2H); 0.38-0.48 (m, 2H); 0.71-0.85 (m, 1H); 1.04-1.2 (m, 7H); 1.59-1.74 (m, 5H); 1.80 (dq, 1H); 1.89-2.05 (m, 2H); 2.08-2.22 (m+d, 3H); 2.38-2.50 (m, 4H); 3.21 (s, 3H); 3.47 (q, 2H); 4.01 (bt, 2H); 4.26 (q, 1H); 4.38 (tt, 1H); 6.31 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.63 (d, 2H); 7.76 (d, 2H); 9.35 (s, 1H).

25

Beispiel 16:

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

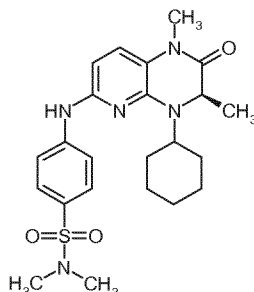


5

- Eine Suspension von 150 mg Intermediat 24, 273 mg 4-{[4-(Propan-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}anilin (Amin Nr. 8, Herstellung analog US20030225106), 21.6 mg Palladium(II)acetat, 785 mg Caesiumcarbonat und 60 mg (+)-BINAP in 10.8 ml Toluol wurde 3 Stunden unter einer
- 10 Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Ansatz auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phase wurden mit gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum eingeeengt. 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 65 mg (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on.
- 20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, 6H); 1.24 (d, 3H); 1.65-1.94 (m, 8H); 1.94-2.14 (m, 2H); 3.00-3.14 (m, 4H); 3.32 (s, 3H); 3.48-3.61 (m, 2H); 4.05-4.16 (m, 2H); 4.31 (q, 1H); 4.50 (tt, 1H); 6.29 (d, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.62 (d, 2H).

Beispiel 17:

4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid



5

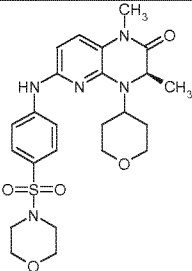
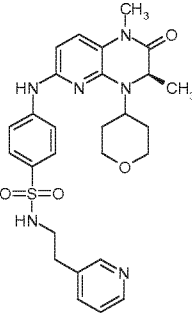
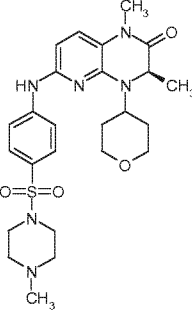
In Analogie zur Herstellung von Beispiel 20 wurde 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid ausgehend von 160 mg Intermediat 10, 218 mg 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (Amin Nr. 9), 24.5 mg Palladium(II)acetat, 887 mg Caesiumcarbonat und 68 mg (+)-BINAP in 3 ml Toluol unter einer Argonatmosphäre hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ameisensäure)-Gradient) wurden 105 mg 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid erhalten.

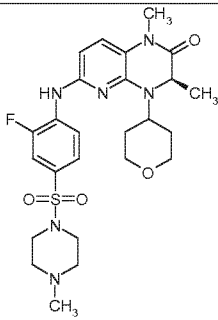
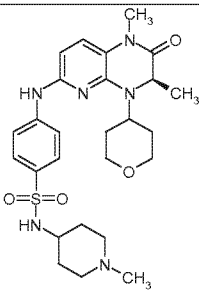
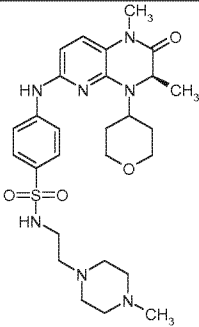
15

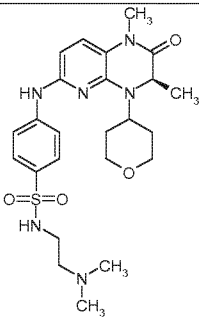
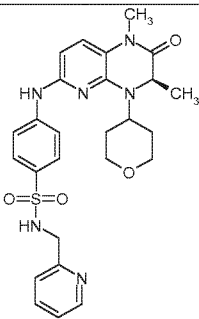
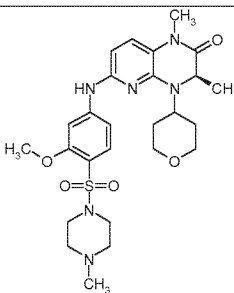
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.16-1.28 (m, 1H); 1.32-1.55 (m, 3H); 1.60-1.77 (m, 3H); 1.78-1.92 (m, 2H); 2.07-2.15 (m, 1H); 2.57 (s, 6H); 3.21 (s, 3H); 4.18 (tt, 1H); 4.25 (q, 1H); 6.31 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 9.40 (s, 1H).

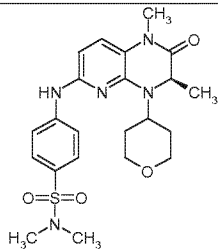
20

Tabelle 2:**Analog Beispiel 15 wurden folgende Beispiele aus den jeweiligen Intermediaten hergestellt:**

Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
18		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6-({4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 24; Amin Nr. 10	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.64 (bd, 1H); 1.81 (dq, 1H); 1.92-2.04 (m, 2H); 2.80-2.89 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 3.41-3.56 (m, 2H); 3.59-3.67 (m, 4H); 3.93-4.06 (m, 2H); 4.27 (q, 1H); 4.31-4.42 (m, 1H); 6.35 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.83 (d, 2H); 9.45 (s, 1H).
19		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}- <i>N</i> -[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzolsulfonamid	Intermediat 24; Intermediat 62	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.63 (bd, 1H); 1.81 (dq, 1H); 1.90-2.05 (m, 2H); 2.69 (t, 2H); 2.97 (q, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.47 (q, 2H); 4.00 (dt, 2H); 4.46 (q, 1H); 4.38 (tt, 1H); 6.32 (d, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.46 (t, 1H); 7.54-7.65 (m, 3H); 7.77 (d, 2H); 8.33-8.42 (m, 2H); 9.34 (s, 1H).
20		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 24; Amin Nr. 11	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ausge. Signale): δ = 1.10 (d, 3H); 1.64 (bd, 1H); 1.81 (dq, 1H); 1.90-2.05 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.28-2.41 (m, 4H); 2.78-2.92 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 4.00 (dt, 2H); 4.27 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 6.34 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 9.42 (s, 1H).

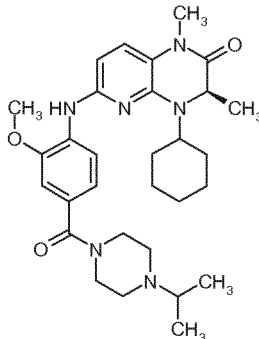
Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
21		(3 <i>R</i>)-6-({2-Fluor-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 24; Amin Nr. 12	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ausge. Signale): δ = 1.09 (d, 3H); 1.61 (bd, 1H); 1.78 (dq, 1H); 1.88-2.03 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.30-2.41 (m, 4H); 2.84-2.95 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 3.90-4.03 (m, 2H); 4.22-4.40 (m, 2H); 6.62 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 8.58 (t, 1H); 9.07 (d, 1H).
22		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} - <i>N</i> -(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid	Intermediat 24; Amin Nr. 13	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ = 1.19 (d, 3H); 1.59-1.76 (m, 3H); 1.82-2.00 (m, 3H); 2.01-2.14 (m, 2H); 2.54 (s, 3H); 2.55-2.66 (m, 1H); 3.53-3.63 (m, 2H); 4.04-4.15 (m, 2H); 4.32 (q, 1H); 4.51 (tt, 1H); 6.33 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.79 (d, 2H).
23		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} - <i>N</i> -[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid	Intermediat 24; Intermediat 64	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.63 (bd, 1H); 1.81 (dq, 1H); 1.90-2.05 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 2.23-2.41 (m, 9H); 2.80 (q, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.48 (q, 2H); 4.01 (dt, 2H); 4.26 (q, 1H); 4.38 (dt, 1H); 6.32 (d, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.63 (d, 2H); 7.79 (d, 2H); 9.36 (s, 1H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
24		<i>N</i> -[2-(Dimethylamino)ethyl]-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} benzolsulfonamid	Intermediat 24; Amin Nr. 14	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d ₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.63 (bd, 1H); 1.81 (dq, 1H); 1.89-2.05 (m, 2H); 2.10 (s, 6H); 2.29 (t, 2H); 2.80 (t, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.48 (q, 2H); 4.01 (t, 2H); 4.26 (q, 1H); 4.38 (tt, 1H); 6.32 (d, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.63 (d, 2H); 7.79 (d, 2H); 9.36 (s, 1H).
25		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} - <i>N</i> - (pyridin-2-ylmethyl) benzolsulfonamid	Intermediat 24; Intermediat 66	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d ₆): δ = 1.11 (d, 3H); 1.64 (bd, 1H); 1.81 (dq, 1H); 1.89-2.05 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.48 (q, 2H); 3.95-4.10 (m+d, 3H); 4.27 (q, 1H); 4.38 (tt, 1H); 6.31 (d, 1H); 7.23 (dd, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.61-7.81 (m+2d, 5H); 7.97 /t, 1H); 8.43 (bd, 1H); 9.34 (s, 1H).
26		(3 <i>R</i>)-6-({3-Methoxy-4-[(4- methylpiperazin-1- yl)sulfonyl]phenyl} amino)- 1,3-dimethyl-4-(tetrahydro- 2H-pyran-4-yl)-3,4- dihydropyrido[2,3- b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 24; Amin Nr. 15	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d ₆ , ausge. Signale): δ = 1.10 (d, 3H); 1.62 (bd, 1H); 1.82 (dq, 1H); 1.86-2.02 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 2.26-2.39 (m, 4H); 2.96-3.10 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 3.98 (dt, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.40 (tt, 1H); 6.34 (d, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.63 (dd, 1H); 9.33 (s, 1H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
27		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}-N,N-dimethylbenzolsulfonamid	Intermediat 24; Amin Nr. 9	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.64 (bd, 1H); 1.81 (dq, 1H); 1.91-2.04 (m, 2H); 2.57 (s, 6H); 3.22 (s, 3H); 3.45 (dt, 1H); 3.50 (dt, 1H); 3.93-3.45 (m, 2H); 4.26 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 6.34 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.57 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 9.41 (s, 1H).

Beispiel 28:

- 5 **(3R)-4-Cyclohexyl-6-[(2-methoxy-4-{{4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl}carbonyl}phenyl)amino]-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on**



10

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde (3R)-4-Cyclohexyl-6-({4-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 50 mg Intermediat 12, 39 mg 1-Isopropylpiperazin (Amin Nr. 16), 95 mg TBTU und 81 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-
 15 Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 30 mg (3R)-4-Cyclohexyl-6-({4-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.97 (d, 6H); 1.08 (d, 3H); 1.13-1.55 (m, 4H); 1.55-1.76 (m,

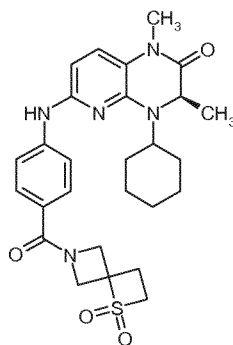
- 166 -

3H); 1.76-1.91 (m, 2H); 2.02-2.14 (m, 1H); 2.35-2.47 (m, 4H); 2.59-2.77 (m, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.38-3.64 (m, 4H); 3.89 (s, 3H); 4.09-4.28 (m, 2H); 6.54 (d, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.42 (d, 1H);

5

Beispiel 29:

(3*R*)-4-Cyclohexyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on



10

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde (3*R*)-4-Cyclohexyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 55 mg Intermediat 30, 96 mg 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptan-1,1-dioxid Hydrochlorid (Amin Nr. 6), 112 mg TBTU und 96 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 37 mg (3*R*)-4-Cyclohexyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on erhalten.

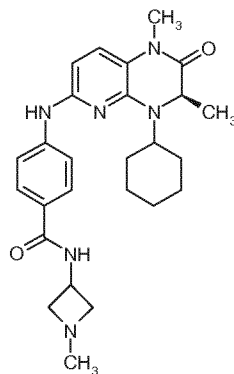
20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.15-1.31 (m, 1H); 1.32-1.58 (m, 3H); 1.59-1.78 (m, 3H); 1.78-1.97 (m, 2H); 2.06-2.18 (m, 1H); 2.42 (t, 2H); 3.20 (s, 3H); 4.11 (t, 2H); 4.17-4.30 (m, 2H); 4.29-4.86 (m, 4H); 6.27 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.75 (d, 2H); 9.23 (bs, 1H);

25

Beispiel 30:

4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid



5

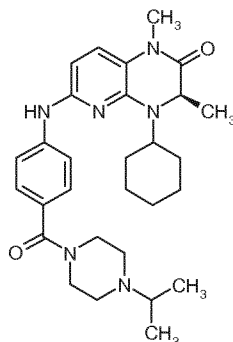
In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid ausgehend von 55 mg Intermediat 30, 57 mg 1-Methylazetidin-3-amin (Amin Nr. 17), 112 mg TBTU und 96 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 22 mg 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.15-1.31 (m, 1H); 1.31-1.54 (m, 3H); 1.54-1.76 (m, 3H); 1.77-1.95 (m, 2H); 2.06-2.15 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.94 (t, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.53 (t, 2H); 4.15-4.28 (m, 2H); 4.39 (q, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.67-7.77 (m, 4H); 8.48 (d, 1H); 9.13 (bs, 1H);

15

Beispiel 31:

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



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde (3*R*)-4-Cyclohexyl-6-({4-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend
 10 von 50 mg Intermediat 30, 85 mg 1-Isopropylpiperazin (Amin Nr. 16), 102 mg TBTU und 88 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ameisensäure)-Gradient) wurden 28 mg (3*R*)-4-Cyclohexyl-6-({4-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on erhalten.

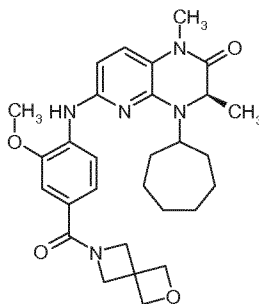
15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.95-1.14 (m, 9H); 1.17-1.29 (m, 1H); 1.32-1.56 (m, 3H); 1.57-1.75 (m, 3H); 1.78-1.94 (m, 2H); 2.06-2.17 (m, 1H); 2.55-2.81 (m, 5H); 3.20 (s, 3H); 3.39-3.74 (m, 4H); 4.13-4.30 (m, 2H); 6.25 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.72 (d, 2H); 9.08 (s, 1H);

20

Beispiel 32:

(3*R*)-4-Cycloheptyl-6-{[2-methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-{[2-methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 50 mg Intermediat 39, 36 mg 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan Oxalat (2:1) (Amin Nr. 18), 101 mg TBTU und 87 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 29 mg (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-{[2-methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on erhalten.

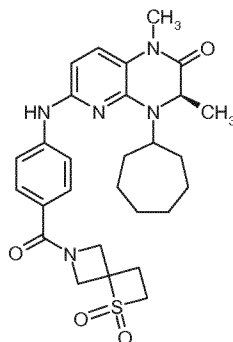
15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.39 - 1.82 (m, 10H); 1.82 - 1.97 (m, 1H); 1.98 - 2.13 (m, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.10 - 4.37 (m, 4H); 4.50 (bs, 2H); 4.68 (s, 4H); 6.57 (d, 1H); 7.12 (dd, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.44 (d, 1H).

20

Beispiel 33:

(3*R*)-4-Cycloheptyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 60 mg Intermediat 40, 101 mg 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptan-1,1-dioxid
 10 Hydrochlorid (Amin Nr. 6), 118 mg TBTU und 102 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 32 mg (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on erhalten.

15

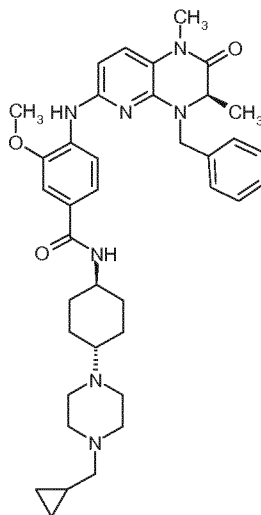
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.36 - 1.83 (m, 10H); 1.83 - 1.99 (m, 1H); 2.00 - 2.15 (m, 1H); 2.41 (t, 2H); 3.20 (s, 3H); 4.11 (t, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.26 - 4.86 (m, 5H); 6.27 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.52 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 9.22 (s, 1H).

20

- 171 -

Beispiel 34:

4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxybenzamid



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxybenzamid ausgehend von 48 mg Intermediat 45, 66 mg 4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexanamin (Amin Nr. 7), 89 mg TBTU und 77 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 33 mg 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxybenzamid erhalten.

15

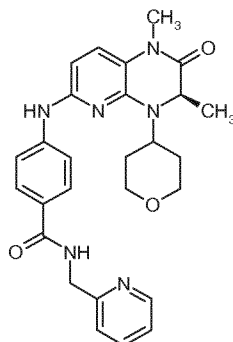
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.12 - 0.23 (m, 2H); 0.52 - 0.61 (m, 2H); 0.87 - 1.02 (m, 1H); 1.20 - 1.34 (m, 2H); 1.24 (d, 3H); 1.47 (q, 2H); 2.02 (d, 2H); 2.18 (d, 2H); 2.32 - 2.45 (m, 3H); 2.58 - 2.89 (m, 8H); 3.34 (s, 3H); 3.84 - 3.95 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.09 (q, 1H); 4.21 (d, 1H); 5.42 (d, 1H); 5.82 (d, 1H); 6.30 (d, 1H); 7.04 - 7.11 (m, 2H); 7.28 - 7.54 (m, 7H); 8.11 (d, 1H).

20

25

Beispiel 35:

4-{[(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}-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-{[(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}-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid ausgehend von 100 mg Intermediat 32, 55 mg 1-(Pyridin-2-yl)methanamin (Amin Nr. 19), 143 mg
 10 HATU und 102 mg Triethylamin in 10 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ameisensäure)-Gradient) wurden 74 mg 4-{[(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}-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid erhalten.

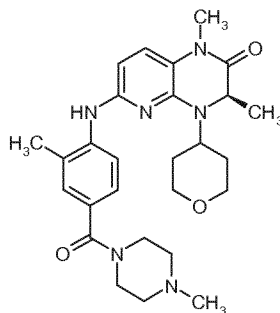
15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.65 (bd, 1H); 1.80 (dq, 1H); 1.96 (dq, 1H); 1.04 (bd, 1H); 3.21 (s, 3H); 3.45-3.58 (m, 2H); 3.96-4.10 (m, 2H); 4.26 (q, 1H); 4.43 (tt, 1H); 4.59 (d, 2H); 6.31 (dm 1H); 7.29 (d, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.73 (d, 2H); 7.81-7.90 (m, 3H); 8.55 (dd, 1H); 8.92 (t, 1H); 9.18 (s, 1H).

20

Beispiel 36:

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



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({2-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on ausgehend von 100 mg Intermediat 34, 49 mg 1-Methylpiperazin (Amin Nr. 20), 139 mg HATU und 98 mg Triethylamin in 7.5 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ameisensäure)-Gradient) wurden 58 mg (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({2-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-on erhalten.

15

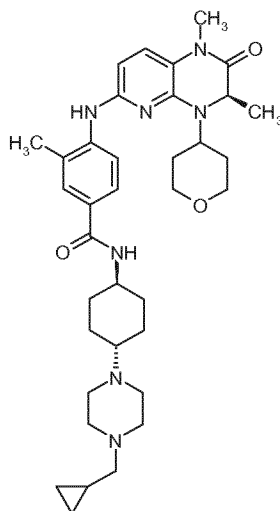
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ = 1.08 (d, 3H); 2.56 (bd, 1H); 1.73 (dq, 1H); 1.83-1.97 (m, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.34-2.46 (m, 3H); 3.27 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.93 (dd, 2H); 4.32 (q, 1H); 4.29 (tt, 1H); 6.42 (dd, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.98 (dd, 1H).

20

Beispiel 37:

N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methylbenzamid

5

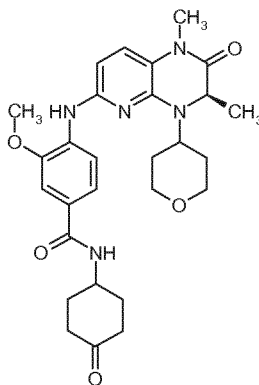


In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde *N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methylbenzamid ausgehend von 100 mg Intermediat 34, 116 mg *trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexanamin (Amin Nr. 7), 139 mg HATU und 98 mg Triethylamin in 7.5 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ameisensäure)-Gradient) wurden 58 mg *N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methylbenzamid erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ausgewählte Signale): δ = 0.03-0.09 (m, 2H); 0.42-0.48 (m, 2H); 0.75-0.86 (m, 1H); 1.08 (d, 3H); 1.23-1.42 (m, 4H); 1.57 (bd, 1H); 1.73 (dq, 1H); 1.79-1.97 (m, 6H); 2.17 (d, 2H); 2.19-2.28 (m, 1H); 2.30 (s, 3H); 3.32 (dt, 2H); 3.40 (dt, 2H); 3.63-3.76 (m, 2H); 3.91-3.99 (m, 2H); 4.22 (q, 1H); 4.33 (tt, 1H); 6.44 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.03 (d, 1H).

Beispiel 38:

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}-3-methoxy-*N*-(4-oxocyclohexyl)benzamid



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 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}-3-methoxy-*N*-(4-oxocyclohexyl)benzamid ausgehend von 200 mg Intermediat 26, 80 mg 4-Aminocyclohexanon

10 (Amin Nr. 21), 267 mg HATU und 190 mg Triethylamin in 19 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ameisensäure)-Gradient) wurden 36 mg 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}-3-methoxy-*N*-(4-oxocyclohexyl)benzamid erhalten.

15

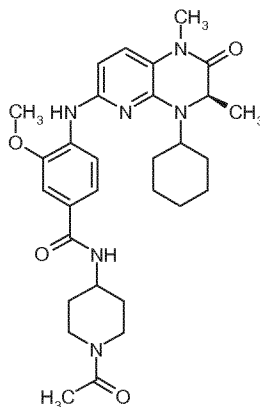
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ = 1.09 (d, 3H); 1.63 (bd, 1H); 1.71-1.90 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 2H); 2.05-2.17 (m, 2H); 2.22-2.33 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.41-3.54 (m, 2H); 3.93 (s, 3H); 3.94-4.08 (m, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.40 (tt, 1H); 6.61 (m, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.42-7.50 (m, 2H); 8.08-8.16 (m, 2H); 8.42 (d, 1H).

20

25

Beispiel 39:

***N*-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{[(3*R*)-4-cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid**



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde *N*-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{[(3*R*)-4-cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid ausgehend von 50 mg Intermediat 12, 42 mg 1-(4-Aminopiperidin-1-yl)ethanon (Amin Nr. 22), 95 mg TBTU und 81 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 31 mg *N*-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{[(3*R*)-4-cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid erhalten.

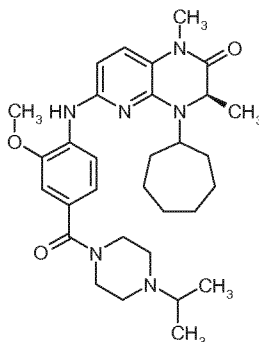
15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.23 (t, 1H); 1.30 - 1.58 (m, 5H); 1.58 - 1.74 (m, 3H); 1.74 - 1.94 (m, 4H); 2.02 (s, 3H); 2.09 (d, 1H); 2.64 (t, 1H); 3.13 (t, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.84 (d, 1H); 3.93 (s, 3H); 3.96 - 4.12 (m, 1H); 4.12 - 4.30 (m, 2H); 4.38 (d, 1H); 6.58 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 8.03 - 8.13 (m, 2H); 8.50 (d, 1H).

20

Beispiel 40:

(3*R*)-4-Cycloheptyl-6-[(2-methoxy-4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl} phenyl)amino]-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-[(2-methoxy-4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl} phenyl)amino]-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 55 mg Intermediat 39, 41 mg 1-Isopropylpiperazin (Amin Nr. 16), 101 mg TBTU und 87 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 42 mg (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-[(2-methoxy-4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl} phenyl)amino]-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on erhalten.

15

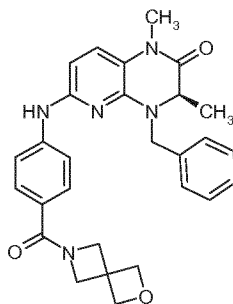
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.97 (d, 6H); 1.09 (d, 3H); 1.41 - 1.80 (m, 10H); 1.89 (q, 1H); 1.97 - 2.09 (m, 1H); 2.38 - 2.48 (m, 4H); 2.68 (qi, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.40 - 3.61 (m, 4H); 3.89 (s, 3H); 4.22 (q, 1H); 4.22 - 4.32 (m, 1H); 6.52 (d, 1H); 6.88 (dd, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.37 (d, 1H).

20

- 178 -

Beispiel 41:

(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-{{4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl}amino}-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on



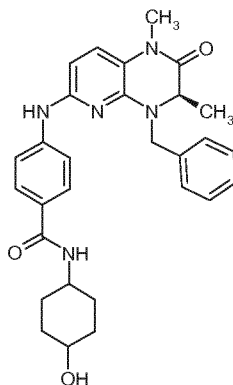
5

- In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde (3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-{{4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl}amino}-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 55 mg Intermediat 47, 36 mg 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan Oxalat (2:1) (Amin Nr. 18), 100 mg TBTU und 86 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 17 mg (3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-{{4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl}amino}-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on erhalten.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.15 (d, 3H); 3.25 (s, 3H); 4.08 (q, 1H); 4.13 - 4.31 (m, 2H); 4.35 (d, 1H); 4.36 - 4.54 (m, 2H); 4.68 (s, 4H); 5.15 (d, 1H); 6.30 (d, 1H); 7.22 - 7.42 (m, 8H); 7.46 (m, 2H); 9.08 (s, 1H).

20

Beispiel 42:

4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)benzamid



5

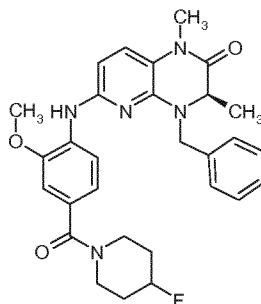
In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)benzamid ausgehend von 50 mg Intermediat 47, 36 mg 4-Aminocyclohexanol (Amin Nr. 23), 100 mg TBTU und 86 mg

- 10 Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 7 mg 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)benzamid erhalten.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.13 (d, 3H); 1.15 - 1.42 (m, 4H); 1.71 - 1.88 (m, 4H); 3.23 (s, 3H); 3.56 - 3.76 (m, 1H); 3.99 (q, 1H); 4.30 (d, 1H); 4.55 (d, 1H); 5.22 (d, 1H); 6.30 (d, 1H); 7.23 - 7.44 (m, 6H); 7.53 (d, 2H); 7.65 (d, 2H); 7.84 (d, 1H); 9.10 (s, 1H).

Beispiel 43:

(3*R*)-4-Benzyl-6-({4-[(4-fluoropiperidin-1-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde (3*R*)-4-Benzyl-6-({4-[(4-fluoropiperidin-1-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on ausgehend von 48 mg Intermediat 45, 40 mg 4-Fluoropiperidin (Amin Nr. 24), 89 mg TBTU und 77 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ameisensäure)-Gradient) wurden 29 mg (3*R*)-4-Benzyl-6-({4-[(4-fluoropiperidin-1-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on erhalten.

15

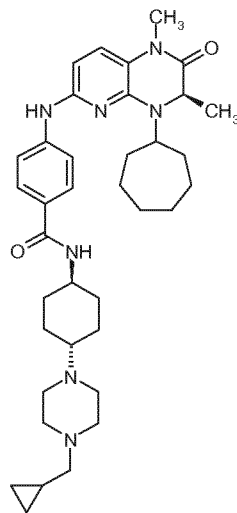
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.13 (d, 3H); 1.60 - 1.79 (m, 2H); 1.79 - 2.02 (m, 2H); 3.24 (s, 3H); 3.39 - 3.67 (m, 4H); 3.86 (s, 3H); 4.07 (q, 1H); 4.32 (d, 1H); 4.76 - 4.89 (m, 0.5H); 4.93 - 5.04 (m, 0.5H); 5.12 (d, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.72 (dd, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.19 - 7.40 (m, 6H); 7.94 - 8.04 (m, 2H).

20

- 181 -

Beispiel 44:

4-{[(3R)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-N-{trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzamid



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 4-{[(3R)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-N-{trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzamid ausgehend von 60 mg Intermediat 40, 87 mg *trans*-4-[4-

- 10 (Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexanamin (Amin Nr. 7), 118 mg TBTU und 102 mg Kaliumcarbonat in 3 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 14 mg 4-{[(3R)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-N-{trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzamid erhalten.

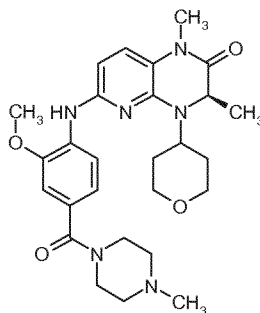
15

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.13 - 0.22 (m, 2H), 0.54 - 0.62 (m, 2H), 0.91 - 1.02 (m, 1H), 1.23 (d, 3H), 1.24 - 1.34 (m, 2H), 1.38 - 1.90 (m, 14H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 2.13 - 2.25 (m, 2H), 2.33 - 2.48 (m, 3H), 2.66 - 2.91 (m, 8H), 3.30 (s, 3H), 3.85 - 4.01 (m, 1H), 4.32 (q, 1H), 4.36 - 4.45 (m, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.68 (d, 2H).

20

Beispiel 45:

(3*R*)-6-({2-Methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]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 Lösung von 590 mg Intermediat 26, 277 mg 1-Methylpiperazin (Amin Nr. 20), 789 mg HATU und 560 mg Triethylamin in 57 ml DMF wurde 72 Stunden bei RT gerührt. Es wurde auf
 10 halbgesättigte Natriumchlorid-Lösung gegeben, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Biotage KP-NH Säule, Laufmittel Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde in Ethylacetat aufgenommen und noch dreimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die
 15 organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Man erhielt. 503 mg (3*R*)-6-({2-Methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.61 (bd, 1H); 1.77 (dq, 1H); 1.86-2.01 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.27-2.37 (m, 4H); 3.20 (s, 3H); 3.34-3.47 (m, 2H); 3.47-3.58 (m, 4H); 3.88 (s, 3H); 3.91-4.04 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.35 (tt, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.92 (dd, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.34 (d, 1H).

25

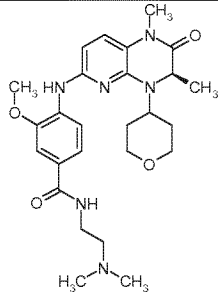
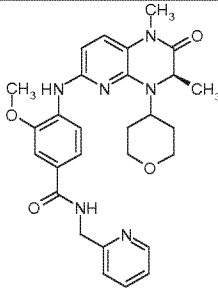
Tabelle 3:

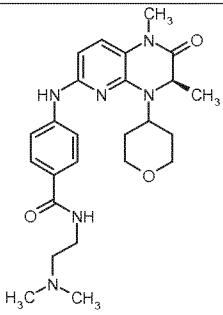
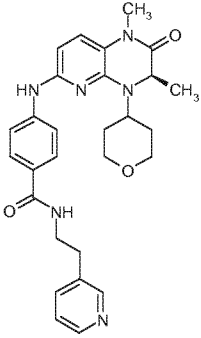
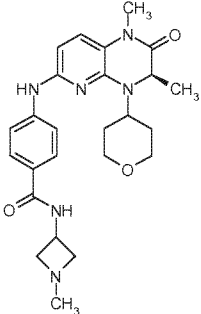
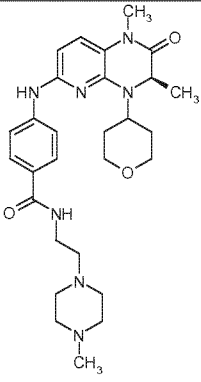
Analog Beispiel 1 wurden folgende Beispiele aus den jeweiligen Intermediaten hergestellt:

RP-HPLC Methode:

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

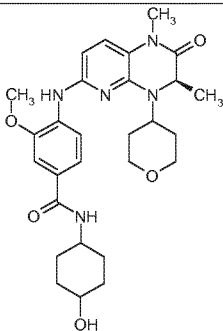
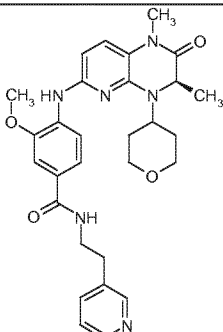
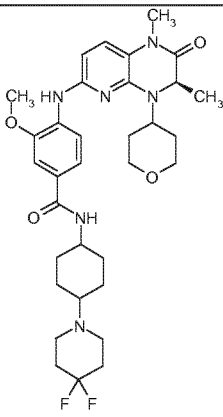
10

Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
46		<i>N</i> -[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-[[[(3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-6-yl]amino]-3-methoxybenzamid	Intermediat 26; Amin Nr. 4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ausge. Signale): δ = 1.09 (d, 3H); 1.63 (bd, 1H); 1.77 (dq, 1H); 1.86-2.05 (m, 2H); 2.33 (s, 6H); 2.59 (t, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.36-3.54 (m, 4H); 3.92 (s, 3H); 4.25 (q, 1H); 4.40 (tt, 1H); 6.61 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.41-7.51 (m, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.36 (t, 1H); 8.45 (d, 1H).
47		4-[[[(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-6-yl]amino]-3-methoxy- <i>N</i> -(pyridin-2-ylmethyl)benzamid	Intermediat 26; Amn Nr. 19	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1.09 (d, 1H); 1.64 (bd, 1H); 1.78 (dq, 1H); 1.94 (dq, 1H); 2.01 (bd, 1H); 3.21 (s, 3H); 3.49 (t, 2H); 4.02 (dt, 2H); 4.26 (q, 1H); 4.41 (tt, 1H); 4.60 (d, 2H); 6.63 (d, 1H); 7.29 /d, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.52-7.60 (m, 2H); .83 (dt, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.54 (d, 1H); 9.01 (t, 1H).

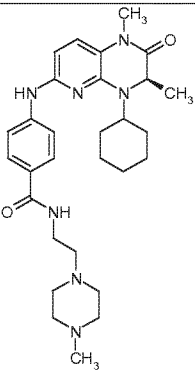
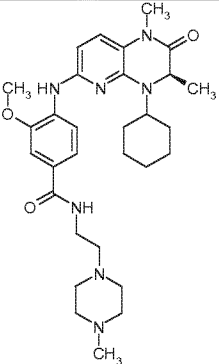
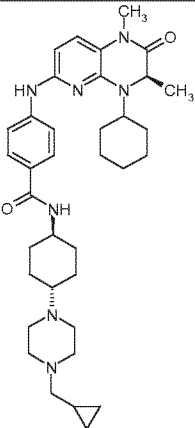
Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
48		<i>N</i> -[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{{[(3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzamid	Intermediat 32; Amin Nr. 4	UPLC-MS: Rt = 0.72 min (M ⁺ +1 = 467)
49		4-{{[(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}- <i>N</i> -[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 32; Amin Nr. 25	UPLC-MS: Rt = 0.74 min (M ⁺ +1 = 501)
50		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}- <i>N</i> -(1-methylazetidin-3-yl)benzamid	Intermediat 32; Amin Nr. 17	UPLC-MS: Rt = 0.72 min (M ⁺ +1 = 465)
51		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}- <i>N</i> -[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 32; Amin Nr. 26	UPLC-MS: Rt = 0.69 min (M ⁺ +1 = 522)

Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
52		<i>N</i> -[4-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)cyclohexyl]-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}benzamid	Intermediat 32; Intermediat 68	UPLC-MS: Rt = 0.80 min ($M^+ + 1 = 597$)
53		(3 <i>R</i>)-6-{[4-(1,4'-Bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-2-methoxyphenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 26; Amin Nr. 27	UPLC-MS: Rt = 0.82 min ($M^+ + 1 = 577$)
54		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}-3-methyl- <i>N</i> -(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid	Intermediat 34; Amin Nr. 1	UPLC-MS: Rt = 0.78 min ($M^+ + 1 = 507$)
55		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}-3-methoxy- <i>N</i> -(1-methylazetidin-3-yl)benzamid	Intermediat 26; Amin Nr. 17	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ausge. Signale): $\delta = 1.09$ (d, 3H); 1.63 (bd, 1H); 1.79 (dq, 1H); 1.87-2.05 (m, 2H); 2.67 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.77 (t, 2H); 3.39 (s, 3H); 3.94-4.11 (m, 4H); 4.26 (q, 1H); 4.40 (tt, 1H); 4.53-4.67 (m, 1H); 6.63 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.41-7.50 (m, 2H); 8.19 (s, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.74 (d, 1H).

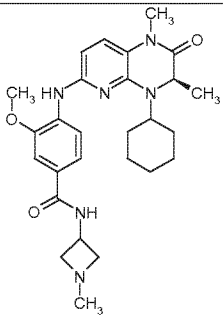
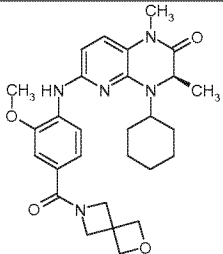
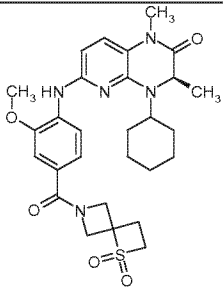
Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
56		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6-((4- [(4-methylpiperazin-1- yl)carbonyl]phenyl) amino)- 4-(tetrahydro-2H-pyran-4- yl)-3,4-dihydropyrido[2,3- b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 32; Amin Nr. 20	UPLC-MS: Rt = 0.69 min (M ⁺ +1 = 479)
57		<i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[4- (Cyclopropylmethyl)piperazi n-1-yl]cyclohexyl}-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}benzamid	Intermediat 32; Amin Nr. 7	UPLC-MS: Rt = 0.71 min (M ⁺ +1 = 616)
58		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}- <i>N</i> -(1- methylpiperidin-4- yl)benzamid	Intermediat 32; Amin Nr. 1	UPLC-MS: Rt = 0.73 min (M ⁺ +1 = 493)
59		<i>tert</i> -Butyl { <i>trans</i> -4-[[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]-3- methoxybenzoyl]amino] cyclohexyl} carbamat	Intermediat 26; Amin Nr. 28	UPLC-MS: Rt = 1.23 min (M ⁺ +1 = 623)

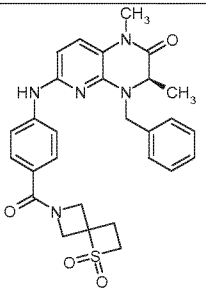
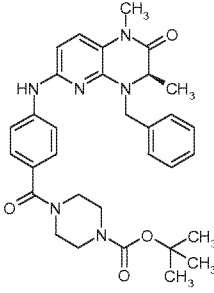
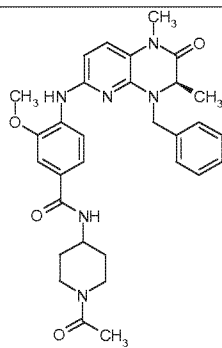
Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
60		4- {[(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino} - <i>N</i> -(4-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamid	Intermediat 26; Amin Nr. 23	UPLC-MS: Rt = 0.98 min ($M^+ + 1 = 524$)
61		4- {[(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} -3-methoxy- <i>N</i> -[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 26; Amin Nr. 25	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ausge. Signale): $\delta = 1.09$ (d, 3H); 1.63 (bd, 1H); 1.78 (dq, 1H); 1.86-2.05 (m, 2H); 2.91 (t, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.01 (dt, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.40 (tt, 1H); 6.61 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.37-7.48 (m, 3H); 7.70 (dt, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.40-8.46 (m, 2H); 8.47 (dd, 1H); 8.52 (d, 1H).
62		<i>N</i> -[4-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)cyclohexyl]-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} -3-methoxybenzamid	Intermediat 26, Intermediat 68	UPLC-MS: Rt = 0.86 min ($M^+ + 1 = 627$)

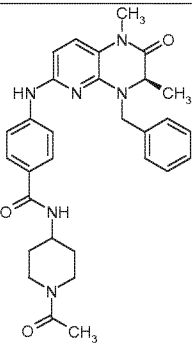
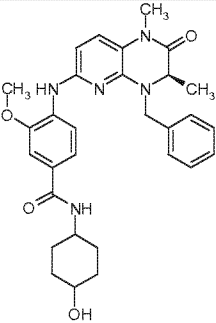
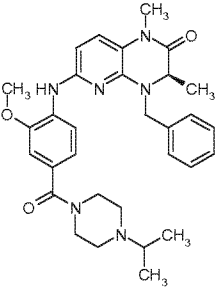
Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
63		<i>N</i> -[2-((3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-6-yl)amino]-3-methylbenzamid	Intermediat 34; Amin Nr. 4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ausge. Signale): δ = 1.09 (d, 3H); 1.58 (bd, 1H); 1.74 (dq, 1H); 1.84-1.07 (m, 2H); 2.31 (s, 3H); 2.80 (t, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.33 (dt, 2H); 3.37-3.50 (m, 4H); 3.92-4.00 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.34 (tt, 1H); 6.48 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.29 (t, 1H).
64		4-[[[(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-6-yl]amino]-3-methoxy- <i>N</i> -[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 26; Amin Nr. 26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1.09 (d, 1H); 1.63 (bd, 1H); 1.78 (dq, 1H); 1.94 (dq, 1H); 2.00 (bd, 1H); 2.17 (s, 3H); 2.28-2.42 (m, 4H); 2.46 (t, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.37 (q, 2H); 3.48 (dt, 2H); 3.92 (s, 3H); 3.96-4.07 (m, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.40 (tt, 1H); 6.61 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.22 (t, 1H); 8.44 (d, 1H).
65		(3 <i>R</i>)-6-({4-[(4-Cyclopropylpiperazin-1-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 26; Amin Nr. 29	UPLC-MS: Rt = 0.82 min (M ⁺ +1 = 535)

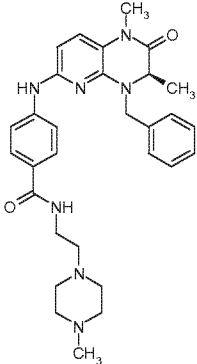
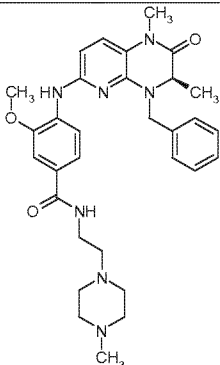
Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
66		4- {[<i>(3R)</i> -4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino} - <i>N</i> -[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 30; Amin Nr. 26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.23 (t, 1H); 1.34 - 1.58 (m, 3H); 1.58 - 1.79 (m, 3H); 1.79 - 1.97 (m, 2H); 2.05 - 2.17 (m, 1H); 2.13 (s, 3H); 2.19 - 2.47 (m, 9H); 3.20 (s, 3H); 4.13 - 4.31 (m, 2H); 6.26 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.65 - 7.79 (m, 4H); 8.13 (t, 1H); 9.14 (s, 1H).
67		4- {[<i>(3R)</i> -4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino} -3-methoxy- <i>N</i> -[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 12; Amin Nr. 26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.23 (t, 1H); 1.31 - 1.56 (m, 3H); 1.57 - 1.77 (m, 3H); 1.77 - 1.96 (m, 2H); 2.13 (d, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.22 - 2.48 (m, 9H); 3.20 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 4.12 - 4.31 (m, 2H); 6.58 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.22 (t, 1H); 8.52 (d, 1H).
68		4- {[<i>(3R)</i> -4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino} - <i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl} benzamid	Intermediat 30; Amin Nr. 7	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.06 - 0.21 (m, 2H); 0.48 - 0.61 (m, 2H); 0.83 - 0.98 (m, 1H); 1.11 - 1.35 (m, 5H); 1.23 (d, 3H); 1.35 - 1.69 (m, 7H); 1.69 - 1.82 (m, 2H); 1.82 - 2.08 (m, 5H); 2.08 - 2.43 (m, 9H); 3.30 (s, 3H); 3.84 - 4.03 (m, 1H); 4.24 - 4.42 (m, 2H); 5.85 (d, 1H); 6.23 (d, 1H); 6.55 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.50 (d, 2H); 7.69 (d, 2H).

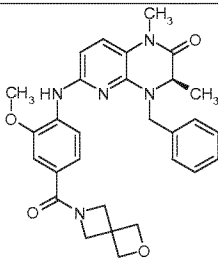
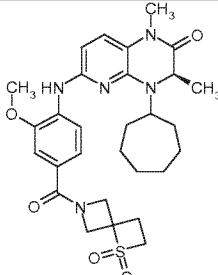
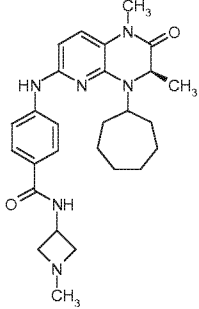
Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
69		(3 <i>R</i>)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-6-([4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 30; Amin Nr. 18	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.23 (t, 1H); 1.30 - 1.57 (m, 3H); 1.58 - 1.76 (m, 3H); 1.77 - 1.97 (m, 2H); 2.12 (d, 1H); 3.20 (s, 3H); 4.09 - 4.33 (m, 4H); 4.38 - 4.59 (m, 2H); 4.68 (s, 4H); 6.26 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.50 (d, 2H); 7.72 (d, 2H); 9.18 (s, 1H).
70		4-([(3 <i>R</i>)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino)- <i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxybenzamid	Intermediat 12; Amin Nr. 7	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.12 - 0.24 (m, 2H); 0.51 - 0.61 (m, 2H); 0.87 - 1.02 (m, 1H); 1.14 - 1.40 (m, 5H); 1.23 (d, 3H); 1.40 - 1.71 (m, 7H); 1.71 - 1.84 (m, 2H); 1.84 - 2.11 (m, 5H); 2.15 - 2.30 (m, 3H); 2.30 - 2.49 (m, 3H); 3.31 (s, 3H); 3.86 - 4.04 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.25 - 4.44 (m, 2H); 5.85 (d, 1H); 6.22 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.20 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 8.40 (d, 1H).
71		4-([(3 <i>R</i>)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino)- <i>N</i> -[4-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)cyclohexyl]benzamid	Intermediat 30; Intermediat 68	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.18 - 1.30 (m, 1H); 1.31 - 1.75 (m, 12H); 1.75 - 2.03 (m, 10H); 3.20 (s, 4H); 3.92 - 4.08 (m, 1H); 4.14 - 4.31 (m, 2H); 6.27 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.66 - 7.86 (m, 5H); 9.13 (s, 1H).

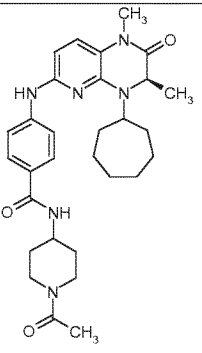
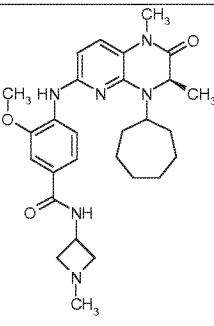
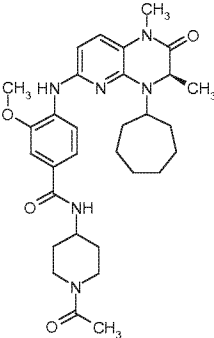
Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
72		4- {[<i>(3R)</i> -4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy- <i>N</i> -(1-methylazetidin-3-yl)benzamid	Intermediat 12; Amin Nr. 17	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.23 (t, 1H); 1.31 - 1.57 (m, 3H); 1.58 - 1.76 (m, 3H); 1.87 (t, 2H); 2.09 (d, 1H); 2.26 (s, 3H); 2.98 (t, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.55 (t, 2H); 3.94 (s, 3H); 4.13 - 4.30 (m, 2H); 4.41 (q, 1H); 6.59 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.48 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.56 (d, 1H).
73		(<i>3R</i>)-4-Cyclohexyl-6- {[2-methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 12; Amin Nr. 18	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.22 (t, 1H); 1.30 - 1.55 (m, 3H); 1.56 - 1.76 (m, 3H); 1.86 (t, 2H); 2.09 (d, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.09 - 4.29 (m, 4H); 4.46 - 4.57 (m, 2H); 4.69 (s, 4H); 6.58 (d, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.49 (d, 1H).
74		(<i>3R</i>)-4-Cyclohexyl-6- ({4- [(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 12; Amin Nr. 6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.21 (t, 1H); 1.29 - 1.54 (m, 3H); 1.57 - 1.76 (m, 3H); 1.85 (t, 2H); 2.09 (d, 1H); 2.37 - 2.48 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 4.05 - 4.28 (m, 4H); 4.28 - 4.80 (m, 4H); 6.60 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.19 (s, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.51 (d, 1H).

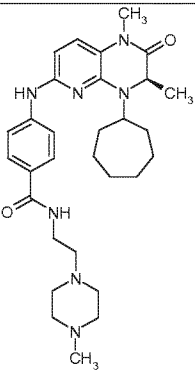
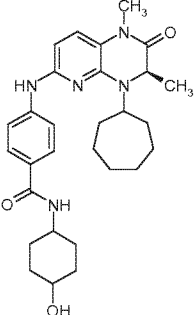
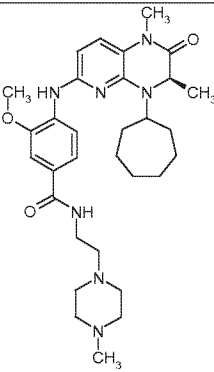
Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
75		(3 <i>R</i>)-4-Benzyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 47; Amin Nr. 6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.16 (d, 3H); 2.41 (t, 2H); 3.25 (s, 3H); 4.05 - 4.17 (m, 3H); 4.26 - 4.69 (m, 4H); 4.37 (d, 1H); 5.14 (d, 1H); 6.30 (d, 1H); 7.20 - 7.43 (m, 8H); 7.47 (d, 2H); 9.14 (s, 1H).
76		<i>tert</i> -Butyl 4-(4-({[(3 <i>R</i>)-4-benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzoyl)piperazin-1-carboxylat	Intermediat 47; Amin Nr. 30	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.15 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 2.41 (t, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.32 - 3.40 (m, 4H); 3.40 - 3.51 (m, 4H); 4.08 (q, 1H); 4.35 (d, 1H); 5.15 (d, 1H); 6.29 (d, 1H); 7.18 (d, 2H); 7.23 - 7.40 (m, 6H); 7.46 (d, 2H); 9.01 (s, 1H).
77		<i>N</i> -(1-Acetyl)piperidin-4-yl)-4-({[(3 <i>R</i>)-4-benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid	Intermediat 45; Amin Nr. 22	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.12 (d, 3H); 1.26 - 1.54 (m, 2H); 1.80 (t, 2H); 2.00 (s, 3H); 2.64 (t, 1H); 3.11 (t, 1H); 3.24 (s, 3H); 3.82 (d, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.93 - 4.08 (m, 2H); 4.28 (d, 1H); 4.34 (d, 1H); 5.21 (d, 1H); 6.61 (d, 1H); 7.24 - 7.43 (m, 6H); 8.02 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.18 (d, 1H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
78		<i>N</i> -(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4- {[<i>(3R)</i>]-4-benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino} benzamid	Intermediat 47; Amin Nr. 22	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.13 (d, 3H); 1.24 - 1.52 (m, 2H); 1.79 (t, 2H); 2.00 (s, 3H); 2.65 (t, 1H); 3.11 (t, 1H); 3.24 (s, 3H); 3.81 (d, 1H); 3.91 - 4.06 (m, 2H); 4.24 - 4.39 (m, 2H); 5.23 (d, 1H); 6.31 (d, 1H); 7.23 - 7.43 (m, 6H); 7.54 (d, 2H); 7.67 (d, 2H); 7.95 (d, 1H); 9.09 (s, 1H).
79		4- {[<i>(3R)</i>]-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}- <i>N</i> -(4-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamid	Intermediat 45; Amin Nr. 23	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.12 (d, 3H); 1.16 - 1.44 (m, 4H); 1.81 (t, 4H); 3.23 (s, 3H); 3.62 - 3.78 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.97 (q, 1H); 4.27 (d, 1H); 4.55 (d, 1H); 5.21 (d, 1H); 6.60 (d, 1H); 7.24 - 7.42 (m, 8H); 7.90 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.16 (d, 1H).
80		(<i>3R</i>)-4-Benzyl-6-[(2-methoxy-4- {[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl} phenyl)amino]-1,3-dimethyl-3,4-dihydro pyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 45; Amin Nr. 16	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.25 (d, 3H); 1.31 (d, 6H); 2.79 - 3.04 (m, 4H); 3.18 - 3.31 (m, 1H); 3.34 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 3.95 - 4.05 (m, 4H); 4.11 (q, 1H); 4.22 (d, 1H); 5.40 (d, 1H); 6.29 (d, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.29 - 7.44 (m, 6H); 8.08 (d, 1H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
81		4- {[(3 <i>R</i>)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}- <i>N</i> -[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 47; Amin Nr. 26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.14 (d, 3H); 2.13 (s, 3H); 2.20 - 2.46 (m, 10H); 3.24 (s, 3H); 4.03 (q, 1H); 4.33 (d, 1H); 5.21 (d, 1H); 6.30 (d, 1H); 7.23 - 7.41 (m, 6H); 7.51 (d, 2H); 7.62 (d, 2H); 8.03 (t, 1H); 9.07 (s, 1H).
82		4- {[(3 <i>R</i>)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy- <i>N</i> -[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 45; Amin Nr. 26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.13 (d, 3H); 2.13 (s, 3H); 2.20 - 2.37 (m, 4H); 2.37 - 2.47 (m, 5H); 3.24 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 4.02 (q, 1H); 4.30 (d, 1H); 5.19 (d, 1H); 6.59 (d, 1H); 7.24 - 7.31 (m, 3H); 7.31 - 7.39 (m, 4H); 7.40 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.09 - 8.15 (m, 2H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
83		(3 <i>R</i>)-4-Benzyl-6-([2-methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 45; Amin Nr. 18	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.14 (d, 3H); 3.25 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.08 (q, 1H); 4.13 - 4.26 (m, 2H); 4.33 (d, 1H); 4.40 - 4.56 (m, 2H); 4.69 (s, 4H); 5.12 (d, 1H); 6.60 (d, 1H); 6.93 (dd, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.23 - 7.32 (m, 2H); 7.32 - 7.38 (m, 4H); 8.01 (d, 1H); 8.09 (s, 1H).
84		(3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-6-([4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl]amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Intermediat 39; Amin Nr. 6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.33 - 1.80 (m, 10H); 1.80 - 1.97 (m, 1H); 1.98 - 2.10 (m, 1H); 2.43 (t, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 4.11 (t, 2H); 4.17 - 4.34 (m, 2H); 4.34 - 4.80 (m, 4H); 6.58 (d, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.46 (d, 1H).
85		4-([[(3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino]- <i>N</i> -(1-methylazetidin-3-yl)benzamid	Intermediat 40; Amin Nr. 17	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.38 - 1.83 (m, 10H); 1.83 - 1.98 (m, 1H); 2.01 - 2.15 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.95 (t, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.54 (t, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.28 - 4.46 (m, 2H); 6.26 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 8.49 (d, 1H); 9.13 (s, 1H).

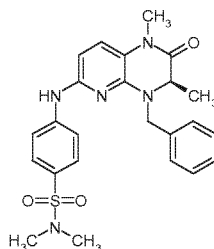
Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
86		<i>N</i> -(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{{[(3 <i>R</i>)-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzamid	Intermediat 40; Amin Nr. 22	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.27 - 1.96 (m, 15H); 2.01 (s, 3H); 2.03 - 2.14 (m, 1H); 2.65 (t, 1H); 3.12 (t, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.82 (d, 1H); 3.90 - 4.08 (m, 1H); 4.24 (q, 1H); 4.34 (d, 2H); 6.26 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 8.02 (d, 1H); 9.11 (s, 1H).
87		4-{{[(3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy- <i>N</i> -(1-methylazetidin-3-yl)benzamid	Intermediat 39; Amin Nr. 17	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.39 - 1.82 (m, 10H); 1.82 - 1.97 (m, 1H); 1.98 - 2.12 (m, 1H); 2.26 (s, 3H); 2.97 (t, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.55 (t, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.17 - 4.35 (m, 2H); 4.41 (q, 1H); 6.57 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.44 (d, 1H); 8.55 (d, 1H).
88		<i>N</i> -(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{{[(3 <i>R</i>)-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid	Intermediat 39; Amin Nr. 22	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.29 - 1.93 (m, 15H); 2.02 (s, 3H); 2.03 - 2.12 (m, 1H); 2.64 (t, 1H); 3.12 (t, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.84 (d, 1H); 3.93 (s, 3H); 3.96 - 4.11 (m, 1H); 4.24 (q, 1H); 4.27 - 4.44 (m, 2H); 6.56 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 8.03 - 8.10 (m, 2H); 8.43 (d, 1H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
89		4- {[(3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-6-yl]amino} - <i>N</i> -[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 40; Amin Nr. 26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.39 - 1.99 (m, 12H); 2.00 - 2.11 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.19 - 2.37 (m, 4H); 2.37 - 2.46 (m, 5H); 3.20 (s, 3H); 4.24 (q, 1H); 4.32 (t, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.70 (s, 4H); 8.11 (t, 1H); 9.12 (s, 1H).
90		4- {[(3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-6-yl]amino} - <i>N</i> -(4-hydroxycyclohexyl)benzamid	Intermediat 40; Amin Nr. 23	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.14 - 1.45 (m, 4H); 1.45 - 1.95 (m, 14H); 2.01 - 2.13 (m, 1H); 3.19 (s, 3H); 3.36 - 3.45 (m, 1H); 3.60 - 3.78 (m, 1H); 4.42 (q, 1H); 4.32 (t, 1H); 4.55 (d, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.67 (d, 2H); 7.72 (d, 2H); 7.90 (d, 1H); 9.09 (s, 1H).
91		4- {[(3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-6-yl]amino} -3-methoxy- <i>N</i> -[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid	Intermediat 39; Amin Nr. 26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.40 - 1.82 (m, 10H); 1.89 (q, 1H); 2.00 - 2.11 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.24 - 2.37 (m, 4H); 2.38 - 2.47 (m, 5H); 3.20 (s, 3H); 3.32 - 3.41 (m, 3H); 3.92 (s, 3H); 4.23 (q, 1H); 4.30 (tt, 1H); 6.56 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.16 (t, 1H); 8.44 (d, 1H).

Bsp	Struktur	Name	Intermediat/ Amin	Analytische Daten
92		(3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-([4-([4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl)phenyl]amino)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1 <i>H</i>)-on	Intermediat 40; Amin Nr. 16	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.97 (d, 6H); 1.09 (d, 3H); 1.38 - 1.82 (m, 10H); 1.82 - 1.97 (m, 1H); 2.00 - 2.13 (m, 1H); 2.35 - 2.46 (m, 4H); 2.68 (qi, 1H); 3.19 (s, 3H); 3.40 - 3.57 (m, 4H); 4.23 (q, 1H); 4.30 (t, 1H); 6.24 (d, 1H); 7.20 - 7.31 (m, 3H); 7.69 (d, 2H); 9.08 (s, 1H).
93		(3 <i>R</i>)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-([4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1 <i>H</i>)-on	Intermediat 40; Amin Nr. 18	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.38 - 1.84 (m, 10H); 1.84 - 1.98 (m, 1H); 2.00 - 2.15 (m, 1H); 3.20 (s, 3H); 4.08 - 4.38 (m, 4H); 4.39 - 4.57 (m, 2H); 4.67 (s, 4H); 6.26 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.71 (d, 2H); 9.16 (s, 1H).

Beispiel 94:

- 5 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid



- 10 In Analogie zur Herstellung von Beispiel 15 wurde 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid ausgehend von 150 mg Intermediat 43, 199 mg 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (Amin Nr. 9), 22 mg Palladium(II)acetat, 62 mg (+)-BINAP und 810 mg Caesiumcarbonat in 3 ml Toluol hergestellt.

- 199 -

Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 56 mg 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid erhalten.

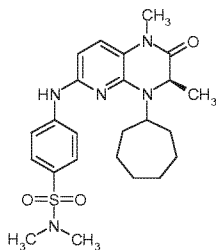
5

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.16 (d, 3H); 2.53 (s, 6H); 3.26 (s, 3H); 4.11 (q, 1H); 4.37 (d, 1H); 5.12 (d, 1H); 6.33 (d, 1H); 7.20-7.28 (m, 1H); 7.28-7.39 (m, 5H); 7.41 (d, 2H); 7.60 (d, 2H); 9.36 (s, 1H).

10

Beispiel 95:

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



15

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 20 wurde 4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid ausgehend von 110 mg Intermediat 37, 143 mg 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (Amin Nr. 9), 16 mg Palladium(II)acetat, 45 mg (+)-BINAP und 580 mg Caesiumcarbonat in 3 ml Toluol hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 66 mg 4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid erhalten.

25

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.41-1.81 (m, 11H); 1.82-1.97 (m, 1H); 2.00-2.12 (m, 1H); 2.55 (s, 6H); 3.21 (s, 3H); 4.20-4.36 (m, 2H); 6.29 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.81 (d, 2H); 9.41 (s, 1H).

30

Tabelle 4:

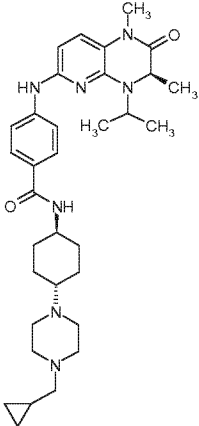
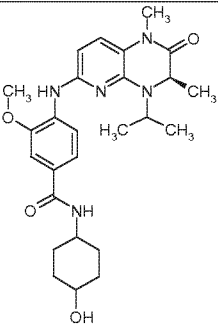
Analog Beispiel 1 bzw. analog Beispiel 15 wurden folgende Beispiele aus den jeweiligen Intermediaten hergestellt:

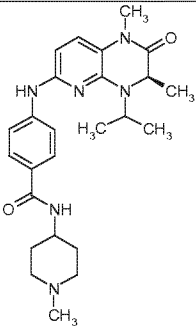
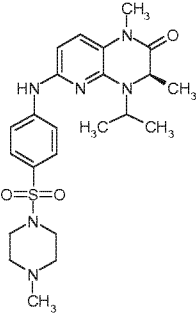
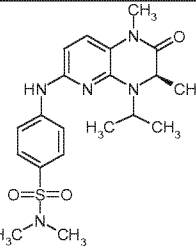
5 RP-HPLC Methode:

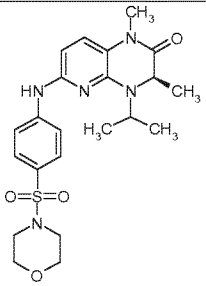
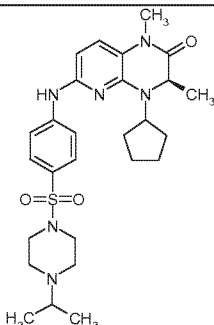
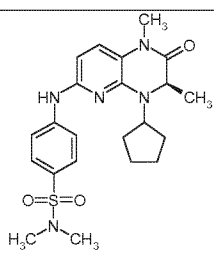
Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;

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

10

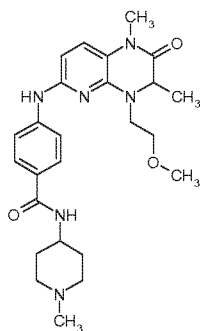
Bsp.	Struktur	Name	Analog/ Intermediat/ Amin	Analytische Daten
96		<i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[(3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-6-yl]amino}benzamid	Analog Bsp 1, Intermediat 21; Amin Nr. 7	UPLC-MS: Rt = 0.75 min (M ⁺ +1 = 574)
97		4-{[(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-6-yl]amino}- <i>N</i> -(4-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamid	Analog Bsp 1, Intermediat 17; Amin Nr. 23	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ausge. Signale): δ = 1.10 (d, 3H); 1.16-1.46 (m+2d, 10H); 1.83 (bt, 4H); 3.20 (s, 3H); 3.64-3.79 (m, 1H); 3.91 (s, 3H); 4.26 (q, 1H); 4.53-4.66 (m, 2H); 6.56 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.40-7.48 (m, 2H); 7.94 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.41 (d, 1H).

Bsp.	Struktur	Name	Analog/ Intermediat/ Amin	Analytische Daten
98		4- {[(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino} - <i>N</i> -(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid	Analog Bsp 1, Intermediat 21; Amin Nr. 1	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ausge. Signale): δ = 1.10 (d, 3H); 1.27 (d, 3H); 1.36 (d, 3H); 1.67-1.80 (m, 2H); 1.89-1.99 (m, 2H); 2.59-2.69 (m, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.89-4.00 (m, 1H); 4.27 (q, 1H); 4.62 (sp, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.76 (d, 2H); 8.08 (d, 1H); 9.10 (s, 1H).
99		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Analog Bsp 15, Intermediat 15; Amin Nr. 11	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.27 (d, 3H); 1.35 (d, 3H); 2.13 (s, 3H); 2.29 - 2.40 (m, 4H); 2.76 - 2.93 (m, 4H); 3.21 (s, 3H); 4.28 (q, 1H); 4.59 (h, 1H); 6.32 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.84 (d, 2H); 9.41 (s, 1H).
100		4- {[(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino} - <i>N,N</i> -dimethylbenzolsulfonamid	Analog Bsp 15, Intermediat 15; Amin Nr. 9	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.27 (d, 3H); 1.35 (d, 3H); 2.57 (s, 6H); 3.21 (s, 3H); 4.27 (q, 1H); 4.60 (sp, 1H); 6.32 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.58 (d, 2H); 7.84 (d, 2H); 9.37 (s, 1H).

Bsp.	Struktur	Name	Analog/ Intermediat/ Amin	Analytische Daten
101		(3 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-6-{{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]amino}-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Analog Bsp 15, Intermediat 15; Amin Nr. 10	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.11 (d, 3H); 1.28 (d, 3H); 1.36 (d, 3H); 2.77 - 2.89 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 3.56 - 3.70 (m, 4H); 4.28 (q, 1H); 4.60 (h, 1H); 6.33 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.57 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 9.44 (s, 1H).
102		(3 <i>R</i>)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-6-[[4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl]amino]-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on	Analog Bsp 15, Intermediat 5; Amin Nr. 8	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.89 (d, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.52 - 1.80 (m, 6H), 1.92 - 2.09 (m, 2H), 2.42 - 2.48 (m, 4H, überlagert von DMSO Peak), 2.55 - 2.68 (m, 1H), 2.76 - 2.89 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 4.21 (q, 1H), 4.37 (h, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 9.40 (s, 1H).
103		4-{{[(3 <i>R</i>)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}- <i>N,N</i> -dimethylbenzolsulfonamid	Analog Bsp 15, Intermediat 5; Amin Nr. 9	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.56-1.78 (m, 6H); 1.94-2.07 (m, 2H); 2.56 (s, 6H); 3.22 (s, 3H); 4.21 (q, 1H); 4.38 (qi, 1H); 6.35 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 9.36 (s, 1H).

Beispiel 104:

4-{{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}}-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde 4-{{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}}-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid
 10 ausgehend von 70 mg Intermediat 53, 74 mg 4-Amino-1-methylpiperidin (Amin Nr. 1), 108 mg HATU und 77 mg Triethylamin in 1.5 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 50 mg 4-{{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}}-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid erhalten.

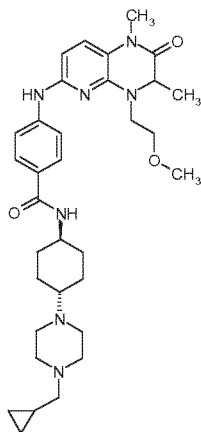
15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ = 1.14 (d, 3H); 1.57 (dq, 1H); 1.73 (bd, 1H); 1.92 (dt, 2H); 2.16 (s, 3H); 2.75 (bd, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.54-3.65 (m, 2H); 3.65-3.77 (m, 1H); 4.08 (dt, 1H); 4.19 (q, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.61 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 7.94 (d, 1H); 9.06 (s, 1H).

20

Beispiel 105:

***N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[4-(2-methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzamid**



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde *N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[4-(2-methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzamid ausgehend von 70 mg Intermediat 53, 89 mg *trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexanamin (Amin Nr. 7), 108 mg HATU und 77 mg Triethylamin in 1.5 ml DMF hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 23 mg *N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[4-(2-methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzamid erhalten.

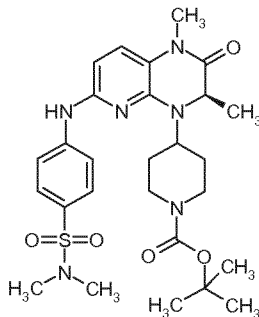
15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ = 0.01-0.08 (m, 2H); 0.40-0.48 (m, 2H); 0.74-0.85 (m, 1H); 1.14 (d, 3H); 1.21-1.41 (m, 4H); 1.77-1.92 (m, 4H); 2.13 (d, 2H); 2.14-2.24 (m, 1H); 3.21 (s, 3H); 3.28 (s, 3H); 2.54-3.60 (m, 2H); 3.60-3.75 (m, 1H); 4.08 (dt, 1H); 4.19 (q, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.61 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 7.90 (d, 1H); 9.06 (s, 1H).

20

Beispiel 106:

4-[(3*R*)-6-{[4-(Dimethylsulfamoyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-4(1*H*)-yl]piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 20 wurde 4-[(3*R*)-6-{[4-(Dimethylsulfamoyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-4(1*H*)-yl]piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester ausgehend von 74 mg Intermediat 56, 56 mg 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (Amin Nr. 9), 8.4 mg Palladium(II)acetat, 23 mg (+)-BINAP und

10 305 mg Caesiumcarbonat in 2 ml Toluol und 0.2 ml Dioxan hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 12.4 mg 4-[(3*R*)-6-{[4-(Dimethylsulfamoyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-4(1*H*)-yl]piperidin-1-kohlensäure-*tert*-butylester erhalten.

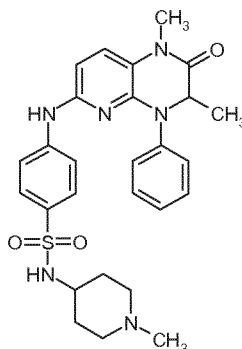
15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.49-1.84 (m, 3H); 2.07 (bd, 1H); 2.56 (s, 6H); 2.76-3.01 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 4.10 (bt, 2H); 4.21-4.36 (m, 2H); 6.33 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.59 (d, 2H); 7.79 (d, 2H); 9.42 (s, 1H).

20

Beispiel 107:

4-[(1,3-Dimethyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 20 wurde 4-[(1,3-Dimethyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid ausgehend von 100 mg Intermediat 60, 56 mg 4-Amino-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid (Amin Nr. 13; Herstellung: WO2008052847, Beispiel 66, step a+b), 4.5 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium, 8.4 mg Xanthphos und 161 mg Caesiumcarbonat in 6.6 ml Dioxan hergestellt. Nach Reinigung durch RP-HPLC (Säule: Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient) wurden 50 mg 4-[(1,3-Dimethyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid erhalten.

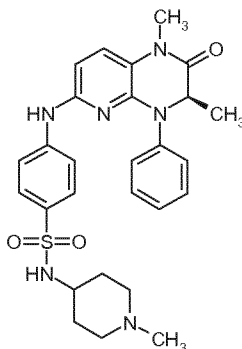
15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.27-1.39 (m+s, 2+3H); 1.43-1.52 (m, 2H); 1.77 (bt, 2H); 2.06 (s, 3H); 2.58 (bd, 2H); 2.69-2.81 (m, 1H); 3.31 (s, 3H); 4.57 (q, 1H); 6.44 (d, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.31-7.49 (m, 10H); 9.31 (s, 1H).

20

Beispiel 108:

4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid



5

36 mg 4-[(1,3-Dimethyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl)amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid (Beispiel 107) wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IA 5µm 250x30 mm, Hexan/ 2-Propanol/ Diethylamin 70:30:0.1 (v/v)) in die Enantiomere getrennt.

- 10 Man erhielt 9.2 mg 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid.

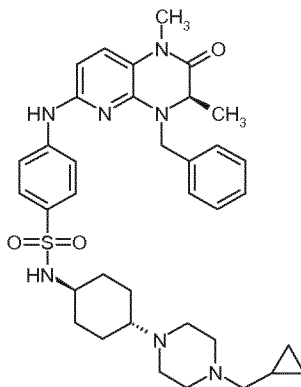
Chirale HPLC: $R_t = 7.44$ min

Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralpak IA 3µm 100x4.6 mm; Eluent A: Hexan / 2-

- 15 Propanol / Diethylamin 70:30:0.1; Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 µl (1 mg/ml Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

Beispiel 109:

4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-
{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid



5

Eine Suspension von 100 mg Intermediat 43, 260 mg 4-Amino-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid (Intermediat 28), 15 mg Palladium(II)acetat, 540 mg Caesiumcarbonat und 41 mg (+)-BINAP in 10 ml Toluol wurde 38
10 Stunden unter Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Diethylamin)-Gradient). Man erhielt 20 mg *N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-
15 {{[(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} benzolsulfonamid.

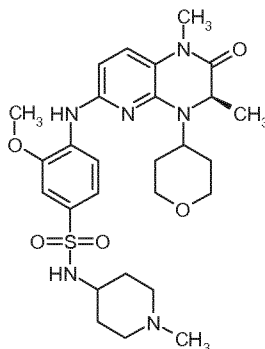
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -0.02-0.06 (m, 2H); 0.37-0.46 (m, 2H); 0.69-0.83 (m, 1H); 1.10-1.2 (m+d, 7H); 1.57-1.72 (m, 4H); 2.00-2.13 (m+d, 3H); 2.28-2.45 (m, 8H); 2.69-2.82 (m, 1H); 3.25 (s, 3H); 4.11 (q, 1H); 4.38 (d, 1H); 5.12 (d, 1H); 6.31 (d, 1H); 7.20-7.39 (m, 7H); 7.48 (d, 2H); 7.54 (d, 2H); 9.26 (s, 1H).
20

Chirale HPLC: Rt = 3.28 min

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

Beispiel 110:

4-{[(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}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid



5

Eine Suspension von 107 mg Intermediat 24, 162 mg Intermediat 72, 5 mg
 Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 177 mg Caesiumcarbonat und 9 mg
 Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 7 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter Argonatmosphäre bei 100°C
 gerührt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert.
 Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid Lösung 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 37 mg 4-{[(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}-3-methoxy-*N*-(1-
 methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid.

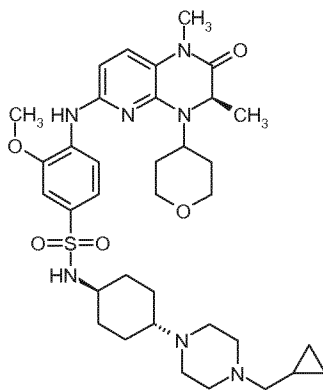
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.37 /qd, 1H); 1.54 (bd, 2H); 1.62 (bd, 1H);
 1.72-1.89 (m, 3H); 1.92-2.02 (m, 2H); 2.09 (s, 3H); 2.57-2.66 (m, 2H); 2.81-2.92 (m, 1H); 3.37-
 3.52 (m, 2H); 4.00 (dt, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.36 (tt, 1H); 6.64 (d, 1H); 7.27-7.37 (m, 3H); 7.44 (d,
 1H); 8.29 (s, 1H); 8.49 (d, 1H).

20

Beispiel 111:

N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[(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}-3-methoxybenzolsulfonamid

5



Eine Suspension von 110 mg Intermediat 24, 224 mg Intermediat 76, 5 mg

Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 173 mg Caesiumcarbonat und 9 mg

- 10 Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 7 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter Argonatmosphäre bei 100°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid Lösung 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 /
- 15 Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 58 mg *N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[(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}-3-methoxybenzolsulfonamid.

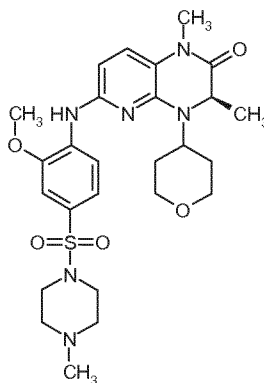
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.00-0.05 (m, 2H); 0.38-0.45 (m, 2H); 0.71-0.82 (m, 1H);

- 20 1.04-1.20 (m+d, 7H); 1.59-1.72 (m, 5H); 1.79 (qd, 1H); 1.89-2.01 (m, 2H); 2.04-2.15 (m+d, 3H); 2.31-2.46 (m, 7H); 2.83 (bs, 1H); 3.22 (s, 3H); 3.37-3.52 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 3.99 (dt, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 6.64 (d, 1H); 7.27-7.35 (m, 3H); 7.39 (d, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.48 (d, 1H).

- 211 -

Beispiel 112:

(3*R*)-6-({2-Methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)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 Suspension von 103 mg Intermediat 24, 142 mg Intermediat 74, 5 mg

Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 162 mg Cäsiumcarbonat und 8.5 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 6.6 ml Dioxan wurde 16 Stunden unter Argon bei 100°C gerührt

10 und weitere 16.5 Stunden in einem Mikrowellenofen auf 150°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid Lösung 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 11.6 mg (3*R*)-6-({2-Methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)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, DMSO-*d*₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.62 (bd, 1H); 1.79 (qd, 1H); 1.89-2.02 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.31-2.40 m, 4H); 2.85-2.95 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 3.42 (dt, 1H); 3.48 (dt, 1H); 3.92-4.03 (m+s, 5H); 4.26 (q, 1H); 4.35 (tt, 1H); 6.67 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.31 (d, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.55 (d, 1H).

25

Biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen**Protein-Protein Wechselwirkungsassay: Bindungsassay BRD4 / acetyliertes Peptid H4**

5 1. Assay-Beschreibung BRD4-Bromodomäne 1 [BRD4(1)]

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.

10

Zu diesem Zweck wurde ein zeitaufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (TR-FRET) Assay verwendet, der die Bindung zwischen N-terminal His6-getagtem BRD4(1) (Aminosäuren 67-152) und einem synthetischen acetylierten Histon H4 (Ac-H4) Peptid mit Sequenz GRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK-Biotin misst. Das nach Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231 im Haus produzierte rekombinante BRD4(1) Protein wurde in E. coli exprimiert und mittels (Ni-NTA) Affinitäts- und (Sephadex G-75) 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
25 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
30 Inkubationsschritt bei 22°C für die Voräquilibrierung 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, Codolet, France), so wie 668 mM Kaliumfluorid (KF)] zugegeben.

35

Die Mischung wurde dann im Dunkeln für eine Stunde bei 22°C und anschließend für mindestens 3 Stunden und maximal über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Bildung von BRD4(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-getaggttem BRD4(2) (Aminosäuren 357-445) und einem synthetischen acetylierten Histon H4 (Ac-H4) Peptid mit Sequenz SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKVL RDNGSGSK-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 µM, 0,51 µM, 1,7 µM, 5,9 µM und 20 µM) als Duplikate auf derselben Mikrotiter-Platte gemessen. Dafür wurden 100-fach konzentrierte Lösungen in DMSO vorbereitet durch serielle Verdünnungen (1:3,4) einer 2 mM Stammlösung in eine klare, 384-Well Mikrotiter-Platte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Daraus

wurden 50 nl in eine schwarze Testplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) überführt. Der Test wurde gestartet durch die Zufuhr von 2 µl einer 2,5-fach konzentrierten BRD4(2)-Lösung (üblicherweise 100 nM Endkonzentration in den 5 µl des Reaktionsvolums) in wässrigem Assaypuffer [50 mM HEPES pH 7.5, 50 mM Natriumchlorid (NaCl); 50 mM Kaliumfluorid (KF); 0,25 mM CHAPS und 0,05% Serumalbumin (BSA)] zu den Substanzen in der Testplatte. Darauf folgte ein 10-minütiger Inkubationsschritt bei 22°C für die Voräquilibration von putativen Komplexen zwischen BRD4(2) und den Substanzen. Anschließend wurden 3 µl einer 1,67-fach konzentrierten Lösung (im Assaypuffer) bestehend aus Ac-H4 Peptid (83,5 nM) und TR-FRET Detektionsreagenzien [83,5 nM Anti-6His-XL665 (Cisbio Bioassays, Codolet, France) und 12, 52 nM Streptavidin-Eu), (Perkin Elmer, # W1024)] im Assaypuffer zugegeben.

Die Mischung wurde dann im Dunkeln für eine Stunde bei 22°C und anschließend für mindestens 3 Stunden und maximal über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Bildung von BRD4(2)/Ac-H4 Komplexe wurde bestimmt durch die Messung des Resonanzenergietransfers von dem Streptavidin-Eu-Chelat zum anti-6His-XL665 Antikörper der sich in der Reaktion befindet. Dafür wurden die Fluoreszenzemission bei 620 nm und 665 nm nach Anregung bei 330-350 nm in einem TR-FRET Messgerät, z.B. ein Rubystar oder Pherastar (beide von BMG Lab Technologies, Offenburg, Germany) oder ein Viewlux (Perkin-Elmer), gemessen. Das Verhältnis der Emission bei 665 nm und bei 622 nm (Ratio) wurde als Indikator für die Menge der gebildeten BRD4(2)/Ac-H4 Komplexe genommen.

Die erhaltenen Daten (Ratio) wurden normalisiert, wobei 0% Inhibition dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte) entsprach, bei denen alle Reagenzien enthalten waren. Dabei wurden anstatt von Testsubstanzen 50 nl DMSO (100%) eingesetzt. Inhibition von 100% entsprach dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte), bei denen alle Reagenzien außer BRD4(2) enthalten waren. Die Bestimmung des IC₅₀ Wertes erfolgte durch Regressionsanalyse auf Basis einer 4-Parameter Gleichung (Minimum, Maximum, IC₅₀, Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$).

3. Zell-Assay

Zellproliferationsassay

In Übereinstimmung mit der Erfindung, wurde die Fähigkeit der Substanzen die Proliferation der MOLM-13 Zelllinie (Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen, ACC 554;

Akute myeloische Leukämie) 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 wurden in einer Dichte von 4000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium auf 96well Microtiterplatten ausgesät. Nach einer Übernachtinkubation bei 37°C wurden die

5 Fluoreszenzwerte bestimmt (CI Werte). Dann wurden die Platten mit verschiedenen Substanzverdünnungen behandelt und während 96 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

10 verschiedenen Verdünnungen der Substanz oder nur mit Pufferlösung behandelt wurden. Die IC₅₀-Werte (Substanzkonzentration, die für eine 50%ige Hemmung der Zellproliferation notwendig ist) wurden daraus berechnet.

4. Ergebnisse:

4.1 Bindungsassay

- 5 Die Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse aus dem BRD4(1) Bindungsassay.

Tabelle 5:

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
1	260
2	501
3	131
4	374
5	93
6	255
7	91
8	141
9	150
10	165
11	63
12	104
13	114
14	149
15	237
16	286
17	308
18	56
19	219
20	154
21	106
22	52
23	46
24	81
25	50
26	70
27	32
28	195
29	242
30	119

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
31	241
32	376
33	329
34	256
35	119
36	257
37	347
38	194
39	329
40	295
41	122
42	156
43	218
44	368
45	77
46	52
47	201
48	103
49	114
50	145
51	138
52	166
53	90
54	357
55	215
56	139
57	139
58	111
59	533
60	339

- 217 -

Tabelle 5 (Fortsetzung):

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
61	172
62	187
63	262
64	179
65	234
66	140
67	178
68	263
69	164
70	239
71	961
72	131
73	273
74	300
75	149
76	840
77	55
78	153
79	120
80	137
81	89
82	40
83	133
84	448
85	186
86	180
87	216
88	339
89	185
90	341

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
91	154
92	325
93	317
94	156
95	589
96	438
97	261
98	281
99	145
100	156
101	134
102	100
103	78
104	621
105	452
106	632
107	201
108	63
109	36
110	38
111	29
112	106

Die Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse aus dem BRD4(2) Bindungsassay.

Tabelle 6:

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
1	138
2	622
3	472
4	234
8	83
9	130
10	230
11	83
12	111
13	113
14	108
15	51
16	212
17	111
18	40
19	185
20	96
21	87
22	53
23	65
24	76
25	94
26	67
27	38
28	116
29	149
30	140
31	108
32	77
33	80
34	104
35	237
36	245
37	306

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
38	79
39	145
40	161
41	109
42	99
43	102
44	283
45	86
47	112
48	167
49	317
50	111
51	219
52	299
53	94
54	354
55	128
56	242
57	156
58	134
59	323
60	212
61	110
62	146
63	206
64	81
65	120
66	154
67	110
68	310
69	89
70	120
71	445
72	118

- 219 -

Tabelle 6 (Fortsetzung):

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
73	196
74	156
75	82
76	273
77	103
78	111
79	51
80	138
81	23
82	48
83	61
84	165
85	98
86	100
87	75
88	146
89	93
90	208
91	135
92	209
93	90
94	111
95	126

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
96	344
97	117
98	98
99	104
100	71
101	105
102	90
103	51
104	217
105	187
106	463
107	241
108	239
109	78
110	55
111	130
112	86

4.2 Zell-Proliferationsassay

Die Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse aus dem MOLM-13 Zellproliferationsassays.

5 **Tabelle 7:**

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

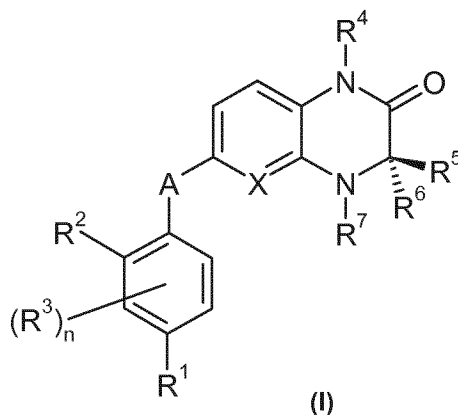
Beispiel	IC ₅₀ (MOLM-13) (nmol/l)
1	176
2	2360
3	630
4	1110
5	503
6	762
7	377
8	362
9	698
10	623
11	444
13	212
14	233
15	62
18	305
20	445
21	397
22	203
23	358
24	554
25	388
26	296
27	202
30	293
34	338
37	859
38	51
41	191
42	326
45	539
46	461
48	583

Beispiel	IC ₅₀ (MOLM-13) (nmol/l)
50	576
51	507
53	249
55	668
57	366
58	339
61	407
62	444
64	310
66	270
67	265
68	548
69	358
70	233
72	254
75	350
77	242
78	243
79	282
80	170
81	96
82	131
83	122
91	353
99	316
100	336
101	226
102	214
103	177
107	255

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5



	in der	
	A	für -NH- oder -O- steht,
10	X	für -N- steht,
	n	für 0 oder 1 steht,
	R ¹	für -C(=O)NR ⁸ R ⁹ oder für -S(=O) ₂ NR ⁸ R ⁹ steht, oder für Oxazolin-2-yl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C ₁ -C ₃ -Alkyl,
15	R ²	für Wasserstoff, 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-, C ₁ -C ₄ -Alkoxy-C ₁ -C ₄ -Alkyl-, Halogen-C ₁ -C ₄ -Alkoxy-, C ₁ -C ₄ -Alkylthio-, Halogen-C ₁ -C ₄ -Alkylthio-, oder -NR ¹⁰ R ¹¹ steht,
20	R ³	für Halogen, C ₁ -C ₃ -Alkyl, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₁ -C ₄ -Alkoxy-C ₁ -C ₄ -Alkyl-, Trifluormethyl- oder Cyano steht und mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten verknüpft sein kann,
	R ⁴	für Methyl oder Ethyl steht,
	R ⁵	für Wasserstoff oder C ₁ -C ₃ -Alkyl steht,
	R ⁶	für Wasserstoff oder C ₁ -C ₃ -Alkyl steht,
25	oder	
	R ⁵ und R ⁶	gemeinsam für C ₂ -C ₅ -Alkylen stehen,
	R ⁷	für C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₃ -C ₈ -Cycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl oder Phenyl-C ₁ -C ₃ -Alkyl- steht, worin C ₁ -C ₆ -Alkyl gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder

verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Oxo, Cyano, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy- oder -NR¹⁰R¹¹,
 und worin der Phenylrest jeweils gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach,
 gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-
 5 Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-
 Alkyl- oder Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-,
 und worin 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls ein- oder
 zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, Fluor,
 Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-
 10 Alkoxy carbonyl-,
 für C₁-C₆-Alkyl steht, das gegebenenfalls ein-, zwei-, oder dreifach, gleich
 oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano,
 C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, -NR¹⁰R¹¹, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₄-
 C₈-Cycloalkenyl, 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedrigem
 15 Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Spirocycloalkyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl,
 verbrücktem C₆-C₁₂-Cycloalkyl, verbrücktem C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₆-
 C₁₂-Bicycloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-
 gliedrigem Heteroaryl,
 worin C₃-C₈-Cycloalkyl, C₄-C₈-Cycloalkenyl, 4- bis 8-gliedriges
 20 Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-
 Spirocycloalkyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-
 Cycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₆-C₁₂-Bicycloalkyl, C₆-
 C₁₂-Heterobicycloalkyl jeweils gegebenenfalls einfach substituiert sein
 können mit Oxo, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-,
 25 und worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls ein-
 oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit
 Halogen, Cyano, Trifluormethyl-, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy-,
 oder für C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl steht,
 oder für C₃-C₈-Cycloalkyl, C₄-C₈-Cycloalkenyl, C₅-C₁₁-Spirocycloalkyl-,
 30 verbrücktes C₆-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₆-C₁₂-Bicycloalkyl- steht, die
 gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein
 können mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-,
 Trifluormethyl-, -NR¹⁰R¹¹, oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl,
 oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges
 35 Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-
 Heterocycloalkyl, oder C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl steht, die gegebenenfalls
 ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit

- Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluor-methyl-, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, oder für Wasserstoff steht,
- 5 R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
- oder
- R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, 4-bis 8-gliedriges Heterocycloalkenyl, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl oder C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach,
- 10 gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
- R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Oxo oder Fluor
- 15 substituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen,
- oder für C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl- stehen,
- oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach,
- 20 gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, Halogen-C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
- sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze,
- 25
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in der
- A für -NH- steht,
- X für -N- steht,
- n für 0 oder 1 steht,
- 30 R¹ für -C(=O)NR⁸R⁹ oder für -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
- R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylthio- oder Fluor-C₁-C₃-Alkylthio- steht,
- R³ für Fluor, Chlor, Methoxy-, Ethoxy- oder Cyano steht und mit jeder der
- 35 noch freien Positionen des Aromaten verknüpft sein kann,
- R⁴ für Methyl oder Ethyl steht,
- R⁵ für C₁-C₃-Alkyl steht,

	R ⁶	für Wasserstoff steht,
	R ⁷	für C ₂ -C ₆ -Alkyl, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl oder Phenyl-C ₁ -C ₃ -Alkyl- steht,
5		worin C ₂ -C ₆ -Alkyl gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, C ₁ -C ₃ -Alkoxy- oder -NR ¹⁰ R ¹¹ , und worin der Phenylrest jeweils gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C ₁ -C ₃ -Alkyl, C ₁ -C ₃ -Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
10		und worin 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, Fluor, C ₁ -C ₄ -Alkyl, C ₁ -C ₄ -Alkylcarbonyl- oder C ₁ -C ₄ -Alkoxy carbonyl-,
	R ⁸	für C ₁ -C ₆ -Alkyl steht, das gegebenenfalls ein-, zwei-, oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, -NR ¹⁰ R ¹¹ , 4- bis 8-gliedrigem
15		Heterocycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl, worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C ₁ -C ₄ -Alkyl oder C ₁ -C ₄ -Alkoxy carbonyl-,
		und worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor,
20		Chlor, Cyano, Trifluormethyl-, Methyl oder Methoxy-, oder für C ₃ -C ₈ -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, -NR ¹⁰ R ¹¹ , oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl,
		oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, C ₆ -C ₈ -Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C ₆ -C ₁₀ -Heterocycloalkyl oder C ₆ -C ₁₀ -Heterobicycloalkyl steht,
25		die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C ₁ -C ₃ -Alkyl, -NR ¹⁰ R ¹¹ , C ₁ -C ₄ -Alkylcarbonyl- oder C ₁ -C ₄ -Alkoxy carbonyl-,
	R ⁹	für Wasserstoff oder C ₁ -C ₃ -Alkyl steht,
30	oder	
	R ⁸ und R ⁹	gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl, C ₆ -C ₈ -Heterospirocycloalkyl, verbrücktes C ₆ -C ₁₀ -Heterocycloalkyl oder C ₆ -C ₁₀ -Heterobicycloalkyl
		stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
35		substituiert sein können mit Oxo, Cyano, Fluor, C ₁ -C ₃ -Alkyl, C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl, -NR ¹⁰ R ¹¹ , C ₁ -C ₄ -Alkylcarbonyl- oder C ₁ -C ₄ -Alkoxy carbonyl-,
	R ¹⁰ und R ¹¹	unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein-, zwei

- oder dreifach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Oxo oder Fluor substituiertes C₁-C₄-Alkyl stehen,
 oder für C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl- stehen,
 oder
- 5 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, Cyano, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkylmethyl-, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
 10 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
- 15 A für -NH- steht,
 X für -N- steht,
 n für 0 oder 1 steht,
 R¹ für -C(=O)NR⁸R⁹ oder für -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
 R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy- oder Ethoxy- steht,
 R³ für Methoxy- steht und mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten
 20 verknüpft sein kann,
 R⁴ für Methyl steht,
 R⁵ für Methyl oder Ethyl steht,
 R⁶ für Wasserstoff steht,
 R⁷ für C₂-C₅-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl,
 25 Phenyl oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht,
 worin C₂-C₅-Alkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkoxy-,
 und worin 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
 30 R⁸ für C₁-C₄-Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit -NR¹⁰R¹¹, 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedrigem Heteroaryl,
 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,
 35 und worin Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl-, Methyl oder Methoxy-,

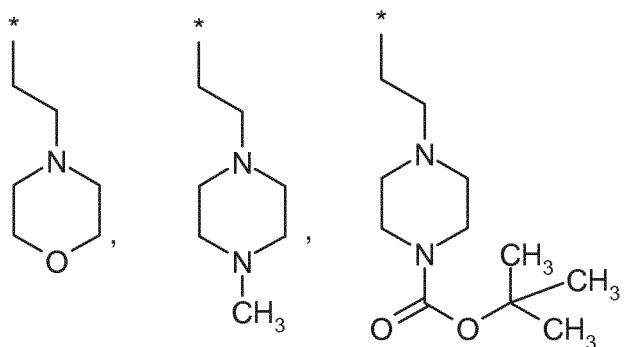
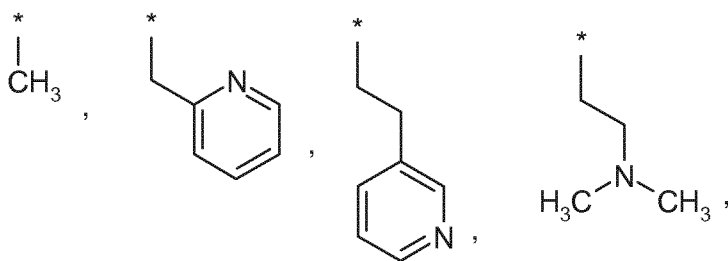
- oder für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Hydroxy, Oxo, -NR¹⁰R¹¹, oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl,
- 5 oder für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, C₁-C₃-Alkyl, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-, für Wasserstoff oder Methyl steht,
- R⁹ oder
- R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl oder C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₅-Cycloalkyl, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-Alkylcarbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-,
- 10 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder für C₁-C₄-Alkoxy carbonyl- stehen,
- 15 oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Oxo, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₅-Cycloalkyl, C₃-C₅-Cycloalkylmethyl- oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl-,
- 20 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.

- 25 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- A für -NH- steht,
- X für -N- steht,
- n für 0 oder 1 steht,
- R¹ für -C(=O)NR⁸R⁹ oder für -S(=O)₂NR⁸R⁹ steht,
- 30 R² für Wasserstoff, Fluor, Methyl, oder Methoxy- steht,
- R³ für Methoxy- steht und mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten verknüpft sein kann,
- R⁴ für Methyl steht,
- R⁵ für Methyl oder Ethyl steht,
- 35 R⁶ für Wasserstoff steht,
- R⁷ für C₂-C₄-Alkyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl oder Benzyl steht,

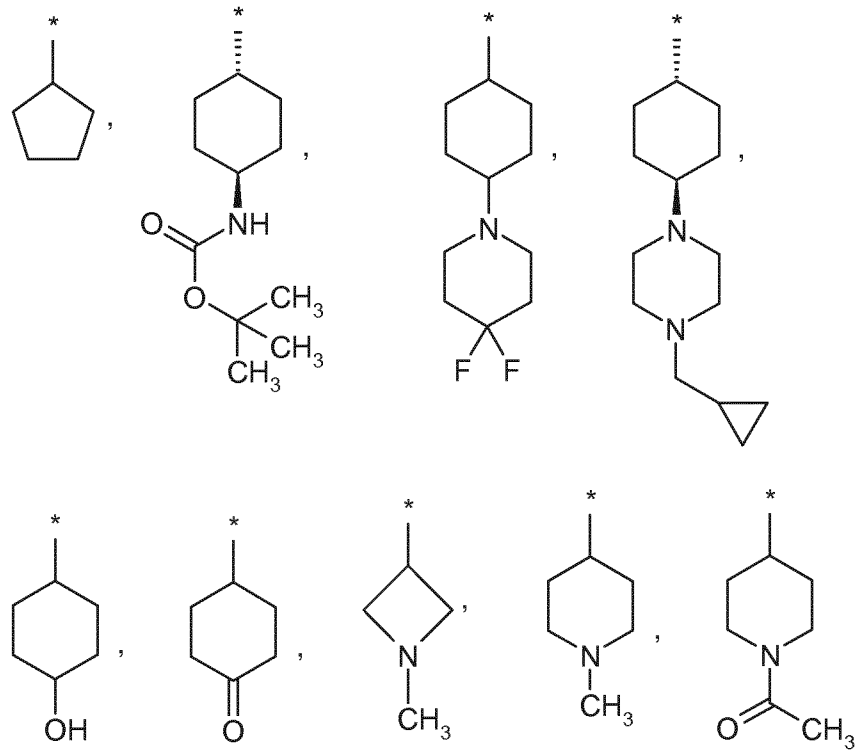
- worin C₂-C₄-Alkyl gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methoxy-,
- und worin Pyrrolidinyl und Piperidinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder *tert.*-Butoxycarbonyl-,
- 5 R⁸ für C₁-C₂-Alkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit *N,N*-Dimethylamino-, *N*-Ethyl-*N*-methylamino-, *N,N*-Diethylamino-, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl oder Pyridinyl, worin Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl
- 10 gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl, Ethyl oder *tert.*-Butoxycarbonyl-,
- und worin Phenyl und Pyridinyl gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy-,
- oder für C₅-C₆-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls einfach substituiert
- 15 sein kann mit Hydroxy, Oxo, -NR¹⁰R¹¹, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl,
- oder für Oxetanyl, Azetidiny, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranlyl oder Piperidinyl steht, die gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl, Ethyl oder Acetyl-,
- 20 R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht,
- oder
- R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, für Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, 1-Thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl- oder 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl- stehen, die
- 25 gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Oxo, Fluor, C₁-C₃-Alkyl, Cyclopropyl, Piperidin-1-yl oder *tert.*-Butoxycarbonyl-,
- R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder *tert.*-Butoxycarbonyl- stehen,
- 30 oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl stehen, die
- gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, 2,2,2-Trifluorethyl-, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl-
- 35 oder *tert.*-Butoxycarbonyl-,
- 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- steht,
 5 n für 0 oder 1 steht,
 R^1 für $-C(=O)NR^8R^9$ oder für $-S(=O)_2NR^8R^9$ steht,
 R^2 für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy- steht,
 R^3 für Methoxy- steht und mit jeder der noch freien Positionen des Aromaten
 10 verknüpft sein kann,
 R^4 für Methyl steht,
 R^5 für Methyl steht,
 R^6 für Wasserstoff steht,
 R^7 für *iso*-Propyl, 2-Methoxyethyl-, C_5 - C_7 -Cycloalkyl, Tetrahydropyran-4-yl,
 15 Piperidin-4-yl, Phenyl oder Benzyl steht,
 worin Piperidin-4-yl am darin enthaltenen Stickstoffatom gegebenenfalls
 einfach substituiert sein kann mit *tert*.-Butoxycarbonyl-,
 R^8 für eine der folgenden Gruppen



- 229 -



steht,

5

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

 R^9

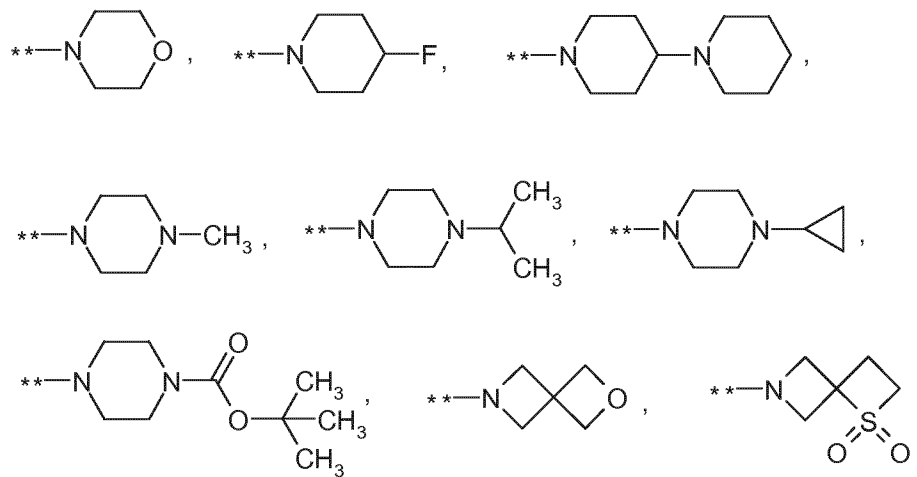
für Wasserstoff oder Methyl steht,

oder

10

 R^8 und R^9

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



stehen,

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

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

5

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5

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

10

4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

15

4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]benzamid;

4-{2-[(4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxybenzoyl)amino]ethyl}piperazin-1-*tert*-butyl carboxylat;

20

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxybenzamid;

N-Cyclopentyl-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxybenzamid;

25

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

30

(3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl} amino)-4-isopropyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

(3*R*)-6-({4-[(1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl} amino)-4-isopropyl-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

35

(3*R*)-4-Cyclopentyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl} amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

- 4-{{(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- 5 4-{{(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- 10 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}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- 15 *N*-{{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxybenzamid;
- 15 *N*-{{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}benzolsulfonamid;
- 20 (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-[[4-{{4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl}sulfonyl}phenyl]amino]-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 20 4-{{(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;
- 25 (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{{4-{{(morpholin-4-yl)sulfonyl}phenyl}amino}-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on};
- 30 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}-*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzolsulfonamid;
- 30 (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 35 (3*R*)-6-({2-Fluor-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 35 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}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

- 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}-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid;
- 5 *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-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} benzolsulfonamid;
- 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}-N-(pyridin-2-ylmethyl) benzolsulfonamid;
- 10 (3*R*)-6-({3-Methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 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}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;
- 15 (3*R*)-4-Cyclohexyl-6-[(2-methoxy-4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}phenyl)amino]-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 20 (3*R*)-4-Cyclohexyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;
- 25 (3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-6-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}phenyl)amino]-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;
- (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-{{2-methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl}amino}-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 30 (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxybenzamid;
- 35

- 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}-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid;
- 5 (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({2-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-4-
(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-
(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-
methylbenzamid;
- 10 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}-3-methoxy-*N*-(4-oxocyclohexyl)benzamid;
- 15 *N*-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-{{(3*R*)-4-cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-
tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxybenzamid;
- (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-[(2-methoxy-4-{{4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl}carbonyl} phenyl)amino]-
1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 20 (3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-6-{{4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl}amino}-3,4-
dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 4-{{(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-
(4-hydroxycyclohexyl)benzamid;
- 25 (3*R*)-4-Benzyl-6-({4-[(4-fluoropiperidin-1-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-
3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 4-{{(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-
yl}amino}-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzamid;
- 30 (3*R*)-6-({2-Methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-
(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 35 *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-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}-3-methoxybenzamid;

- 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}-3-methoxy-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid;
- 5 *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-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}benzamid;
- 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}-*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzamid;
- 10 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}-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;
- 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}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 15 *N*-[4-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)cyclohexyl]-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}benzamid;
- (3*R*)-6-{{[4-(1,4'-Bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-2-methoxyphenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- 20 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}-3-methyl-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- 25 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}-3-methoxy-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;
- (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}amino)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on;
- 30 *N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}benzamid;
- 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}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- 35 *tert*-Butyl {*trans*-4-[[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}-3-methoxybenzoyl]amino] cyclohexyl}carbamate;
- 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}-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamid;
- 5 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}-3-methoxy-*N*-[2-(pyridin-3-yl)ethyl]benzamid;
- 10 *N*-[4-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)cyclohexyl]-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}-3-methoxybenzamid;
- N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-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}-3-methylbenzamid;
- 15 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}-3-methoxy-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- (3*R*)-6-({*trans*-4-[(4-Cyclopropyl)piperazin-1-yl]carbonyl]-2-methoxyphenyl} amino)-1,3-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 20 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 25 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-({*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl) piperazin-1-yl]cyclohexyl} benzamid;
- 30 (3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-6-{{[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-({*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl) piperazin-1-yl]cyclohexyl}-3-methoxybenzamid;
- 35 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)cyclohexyl]benzamid;

- 4-{{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;
- 5 (3*R*)-4-Cyclohexyl-6-{{[2-methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- (3*R*)-4-Cyclohexyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 10 (3*R*)-4-Benzyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- tert*-Butyl 4-(4-{{[(3*R*)-4-benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino} benzoyl)piperazin-1-carboxylat;
- 15 *N*-(1-Acetyl)piperidin-4-yl)-4-{{[(3*R*)-4-benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzamid;
- 20 *N*-(1-Acetyl)piperidin-4-yl)-4-{{[(3*R*)-4-benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzamid;
- 4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamid;
- 25 (3*R*)-4-Benzyl-6-[(2-methoxy-4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}phenyl)amino]-1,3-dimethyl-3,4-dihydro pyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 30 [2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxy-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 35 (3*R*)-4-Benzyl-6-{{[2-methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;

- (3*R*)-4-Cycloheptyl-6-({4-[(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)carbonyl]-2-methoxyphenyl}amino)-1,3-dimethyl-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 4-{{(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;
- 5
- N*-(1-Acetyl)piperidin-4-yl)-4-{{(3*R*)-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino} benzamid;
- 10
- 4-{{(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-(1-methylazetidin-3-yl)benzamid;
- N*-(1-Acetyl)piperidin-4-yl)-4-{{(3*R*)-4-cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxybenzamid;
- 15
- 4-{{(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 4-{{(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)benzamid;
- 20
- 4-{{(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-3-methoxy-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzamid;
- 25
- (3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}phenyl)amino]-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- (3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-6-{{4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylcarbonyl)phenyl}amino}-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 30
- 4-{{(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;
- 4-{{(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl}amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;
- 35
- N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-

- (propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido [2,3-b]pyrazin-6-yl]amino} benzamid;
- 4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamid;
- 5 4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- 10 (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl} amino)-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;
- 15 (3*R*)-1,3-Dimethyl-6-{{4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl} amino}-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;
- (3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-6-[(4-{{4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl} sulfonyl} phenyl) amino]-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1*H*)-on;
- 20 4-{{(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid;
- 4-{{4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- 25 *N*-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{4-(2-methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino} benzamid;
- 30 4-[(3*R*)-6-{{4-(Dimethylsulfamoyl)phenyl} amino}-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-4(1*H*)-yl]piperidin-1-kohlensäure-tert-butylester;
- 4-[(1,3-Dimethyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl) amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;
- 35 4-{{(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

- 4-{{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-*N*-
{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid;
- 5 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}-3-methoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;
- N*-{{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{[(3*R*)-1,3-dimethyl-2-oxo-4-
(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-
10 methoxybenzolsulfonamid und
- (3*R*)-6-({2-Methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,3-dimethyl-4-
(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-on,
- 15 sowie deren Diastereomere, Racemate, Polymorphe und physiologisch verträglichen Salze.
7. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 als Arzneimittel.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.
- 20 9. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, zur Herstellung eines
Arzneimittels.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung eines
- 25 Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, zur Prophylaxe und/oder
Therapie von hyperproliferativen Erkrankungen.
- 30 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.
- 35 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.

- 240 -

14. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in Kombination mit ein oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen.

5 15. Verbindungen in Kombination gemäß Anspruch 14, zur Prophylaxe und/oder Therapie von hyperproliferativen Erkrankungen.

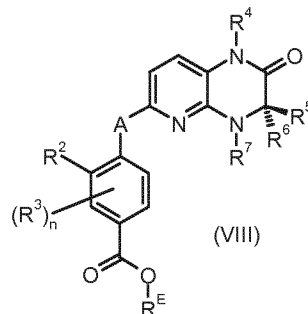
16. Verbindungen in Kombination gemäß Anspruch 14, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

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

18. Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII),

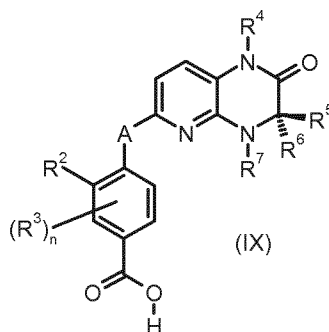


20 in der A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und n die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und R^E für C₁-C₆-Alkyl steht, zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

19. Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

25

- 241 -



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

5 20. Zwischenverbindungen gemäss den Ansprüchen 18 und 19

4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester;

10 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester;

4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoesäuremethylester;

15 4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester;

20 4-{[(3*R*)-4-Isopropyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester;

4-{[(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}-3-methoxybenzoesäuremethylester;

25 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoesäuremethylester;

4-{[(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}-benzoesäuremethylester;

30 4-{[(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}-3-methylbenzoessäuremethylester;
- 4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäuremethylester;
- 5 4-{[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäuremethylester;
- 10 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäuremethylester;
- 15 4-{[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäuremethylester;
- 20 4-{[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäureethylester;
- 4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäure;
- 20 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäure;
- 25 4-{[(3*R*)-1,3-Dimethyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}-3-methoxybenzoessäure;
- 30 4-{[(3*R*)-4-Cyclopentyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäure;
- 35 4-{[(3*R*)-4-Isopropyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäure;
- 4-{[(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}-3-methoxybenzoessäure;
- 4-{[(3*R*)-4-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]amino}benzoessäure;

- 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 }-benzoesäure;
- 5 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 }-3-methylbenzoesäure;
- 4- {[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino }-3-methoxybenzoesäure;
- 10 4- {[(3*R*)-4-Cycloheptyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino }benzoesäure;
- 4- {[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino }-3-methoxybenzoesäure;
- 15 4- {[(3*R*)-4-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino }benzoesäure und
- 20 4- {[4-(2-Methoxyethyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl]amino }benzoesäure.
- 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/076784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61P25/00 A61K31/4985 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/143651 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; BROWN JO) 17 November 2011 (2011-11-17) the whole document -----	1-20
A	WU SHWU-YUAN, CHIANG CHENG-MING: "The double bromodomain-containing chromatin adaptor and transcriptional regulation", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 282, no. 18, 4 May 2007 (2007-05-04), pages 13141-13145, XP002693684, the whole document -----	1-20
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 January 2014	Date of mailing of the international search report 29/01/2014	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Baston, Eckhard	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/076784

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

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

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D

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

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

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2011/143651 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; BROWN JO) 17. November 2011 (2011-11-17) das ganze Dokument	1-20
A	WU SHWU-YUAN, CHIANG CHENG-MING: "The double bromodomain-containing chromatin adaptor and transcriptional regulation", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 282, Nr. 18, 4. Mai 2007 (2007-05-04), Seiten 13141-13145, XP002693684, das ganze Dokument	1-20



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

20. Januar 2014

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/01/2014

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Baston, Eckhard

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/076784

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