

(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  
24. Dezember 2014 (24.12.2014)



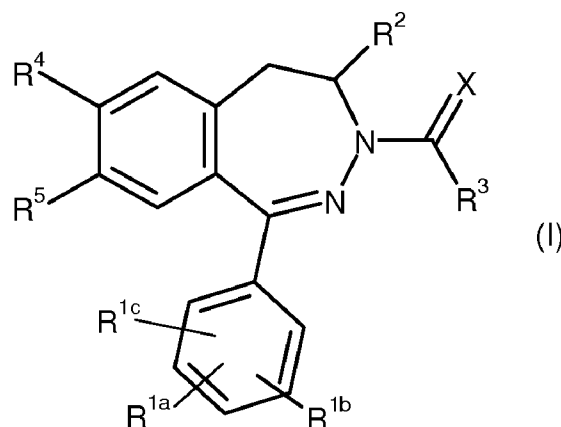
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2014/202578 A1**

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**  
*C07D 403/12* (2006.01)    *C07D 243/02* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)    *A61K 31/551* (2006.01)  
*C07D 413/12* (2006.01)    *A61P 25/00* (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2014/062674
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**  
17. Juni 2014 (17.06.2014)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**  
13172351.2    17. Juni 2013 (17.06.2013)    EP
- (71) **Anmelder:**                    **BAYER**                    **PHARMA**  
**AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstr. 178,  
13353 Berlin (DE).
- (72) **Erfinder:** **SIEGEL, Stephan**; Aschaffener Str. 6,  
10779 Berlin (DE). **BÄURLE, Stefan**; Fischzug 21H,  
10245 Berlin (DE). **CLEVE, Arwed**; Konstanzer Str. 8,  
10707 Berlin (DE). **HAENDLER, Bernard**; Am Biberbau  
8, 13465 Berlin (DE). **FERNÁNDEZ-MONTALVÁN,**  
**Amaury Ernesto**; Kopenhagenerstr. 42, 10437 Berlin  
(DE). **MÖNNING, Ursula**; Eichendamm 5, 15569  
Woltersdorf (DE).
- (74) **Anwalt:** **BIP PATENTS**; c/o Bayer Intellectual Property  
GmbH, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein  
(DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,  
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,  
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,  
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,  
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,  
ZM, ZW.
- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,  
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,  
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,  
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,  
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** SUBSTITUTED PHENYL-2,3-BENZODIAZEPINES

(54) **Bezeichnung :** SUBSTITUIERTE PHENYL-2,3-BENZODIAZEPINE



(57) **Abstract:** The invention relates to BET-protein-inhibiting, in particular BRD4-inhibiting, substituted phenyl-2,3-benzodiazepines of general formula (I), in which X, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, and R<sup>5</sup> have the meanings specified in the description, to pharmaceutical agents containing the compounds according to the invention, and to the prophylactic and therapeutic use of said pharmaceutical agents for hyperproliferative diseases, in particular tumor diseases. The invention further relates to the use of BET protein inhibitors in benign hyperplasias, atherosclerotic diseases, sepsis, autoimmune diseases, vascular diseases, viral infections, neurodegenerative diseases, inflammatory diseases, atherosclerotic diseases, and male fertility control.

(57) **Zusammenfassung:** Es werden BET-proteininhibitorische,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 2014/202578 A1

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

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

**Veröffentlicht:**

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

---

insbesondere BRD4-inhibitorische substituierte Phenyl-2,3-Benzodiazepine der allgemeinen Formel (I), in welcher X, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, pharmazeutische Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyper-proliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen beschrieben. Desweiteren wird die Verwendung von BET-Proteininhibitoren in benignen Hyperplasien, atherosklerotische Erkrankungen, Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Gefäßkrankungen, viralen Infektionen, in neurodegenerativen Erkrankungen, in inflammatorischen Erkrankungen, in atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle beschrieben.

### Substituierte Phenyl-2,3-Benzodiazepine

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

Die humane BET-Familie (bromodomain and extra C-terminal domain family) hat vier Mitglieder  
(BRD2, BRD3, BRD4 und BRDT), die zwei verwandte Bromodomänen und eine extraterminale  
15 Domäne enthalten (Wu und Chiang, *J. Biol. Chem.*, 2007, 282:13141-13145). Die Bromodomänen  
sind Proteinregionen, die acetylierte Lysinreste erkennen. Solche acetylierten Lysine findet man  
oft am N-terminalen Ende von Histonen (z. B. Histon 3 oder Histon 4) und sie sind Merkmale für  
eine offene Chromatin-Struktur und aktive Gentranskription (Kuo und Allis, *Bioessays*, 1998,  
20:615-626). Die verschiedenen Acetylierungsmuster, die durch BET Proteine in Histonen erkannt  
20 werden, wurden genau untersucht (Umehara et al., *J. Biol. Chem.*, 2010, 285:7610-7618;  
Filippakopoulos et al., *Cell*, 2012, 149:214-231). Zusätzlich können Bromodomänen weitere  
acetylierte Proteine erkennen. Zum Beispiel bindet BRD4 an RelA, was zur Stimulierung von NF-  
κB und transkriptioneller Aktivität von inflammatorischen Genen führt (Huang et al., *Mol. Cell.  
Biol.*, 2009, 29:1375-1387; Zhang et al., *J. Biol. Chem.*, 2012, 287: 28840-28851; Zou et al.,  
25 *Oncogene*, 2013, doi:10.1038/onc.2013.179). Die extraterminale Domäne von BRD2, BRD3 und  
BRD4 interagiert mit mehreren Proteinen, die eine Rolle in der Chromatinmodulierung und der  
Regulation der Genexpression haben (Rahman et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2011, 31:2641-2652).  
Mechanistisch spielen BET-Proteine eine wichtige Rolle im Zellwachstum und im Zellcyclus. Sie  
sind mit mitotischen Chromosomen assoziiert, was eine Funktion im epigenetischen Gedächtnis  
30 nahelegt (Dey et al., *Mol. Biol. Cell*, 2009, 20:4899-4909; Yang et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2008,  
28:967-976). BRD4 ist für die post-mitotische Reaktivierung von Gentranskription wichtig (Zhao  
et al., *Nat. Cell. Biol.*, 2011, 13:1295-1304). Es wurde gezeigt, dass BRD4 essentiell ist für die  
Transkriptionselongation und für die Rekrutierung des Elongationskomplexes P-TEFb, der aus  
CDK9 und Cyclin T1 besteht, was zur Aktivierung der RNA Polymerase II führt (Yang et al., *Mol.  
35 Cell*, 2005, 19:535-545; Schröder et al., *J. Biol. Chem.*, 2012, 287:1090-1099). Folglich wird die  
Expression von Genen stimuliert, die in der Zellproliferation involviert sind, wie zum Beispiel c-

- Myc und Aurora B (You et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2009, 29:5094-5103; Zuber et al., *Nature*, 2011, 478:524-528). BRD2 und BRD3 binden an transkribierte Gene in hyperacetylierten Chromatinbereichen und fördern die Transkription durch RNA Polymerase II (LeRoy et al., *Mol. Cell*, 2008, 30:51-60).
- 5 Der Knock-down von BRD4 bzw. die Hemmung der Interaktion mit acetylierten Histonen in verschiedenen Zelllinien führen zu einem G1-Arrest und zum Zelltod durch Apoptose (Mochizuki et al., *J. Biol. Chem.*, 2008, 283:9040-9048; Mertz et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108:16669-16674). Es wurde auch gezeigt, dass BRD4 an Promotorregionen von mehreren Genen, die in der G1-Phase aktiviert werden, wie zum Beispiel Cyclin D1 und D2, bindet (Mochizuki et
- 10 al., *J. Biol. Chem.*, 2008, 283:9040-9048). Zusätzlich wurde eine Hemmung der Expression von c-Myc, ein essentieller Faktor in der Zellproliferation, nach BRD4-Inhibition nachgewiesen (Dawson et al., *Nature*, 2011, 478:529-533; Delmore et al., *Cell*, 2011, 146:1-14; Mertz et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108:16669-16674).
- BRD2 und BRD4 Knockout-Mäuse sterben früh während der Embryogenese (Gyuris et al.,
- 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
- 20 BET-Proteinen BRD3 oder BRD4 und NUT, einem Protein, das normalerweise nur im Hoden exprimiert wird, führt zu einer aggressiven Form des Plattenepithelkarzinoms, genannt NUT midline carcinoma (French, *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2010, 203:16-20). Das Fusionsprotein verhindert Zelldifferenzierung und fördert Proliferation (Yan et al., *J. Biol. Chem.*, 2011, 286:27663-27675; Grayson et al., 2013, doi:10-1038/onc.2013.126). Das Wachstum von davon abgeleiteten in vivo Modellen wird durch einen BRD4-Inhibitor gehemmt (Filippakopoulos et al.,
- 25 *Nature*, 2010, 468:1067-1073). Ein Screening für therapeutische Targets in einer akuten myeloiden Leukämiezelllinie (AML) zeigte, dass BRD4 eine wichtige Rolle in diesem Tumor spielt (Zuber et al., *Nature*, 2011, doi:10.1038). Die Reduktion der BRD4-Expression führt zu einem selektiven Arrest des Zellzyklus und zur Apoptose. Die Behandlung mit einem BRD4-Hemmer verhindert die Proliferation eines AML-Xenografts in vivo. Eine Amplifizierung der DNA-Region die das BRD4-
- 30 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
- 35 verschiedenen Papillomaviren und ist wichtig für das Überleben der Viren in latent infizierten Zellen (Wu et al., *Genes Dev.*, 2006, 20:2383-2396; Vosa et al., *J. Virol.*, 2012, 86:348-357; McBride und Jang, *Viruses*, 2013, 5:1374-1394). Auch das Herpesvirus, das für das Kaposi-

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

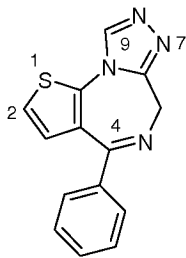
BET-Proteine sind zusätzlich an Inflammationsprozessen beteiligt. BRD2-hypomorphe Mäuse zeigen eine reduzierte Inflammation im Fettgewebe (Wang et al., *Biochem. J.*, 2009, 425:71-83). Auch die Infiltration von Makrophagen in weißem Fettgewebe ist in BRD2-defizienten Mäusen reduziert (Wang et al., *Biochem.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

BET-Proteine regulieren auch die Expression des ApoA1-Gens, das eine wichtige Rolle in Atherosklerose und in inflammatorischen Prozessen spielt (Chung et al., *J. Med. Chem*, 2011, 54:3827-3838). Apolipoprotein A1 (ApoA1) ist ein Hauptbestandteil von High Density Lipoproteine (HDL) und erhöhte Expression von ApoA1 führt zu erhöhten Blut-Cholesterin Werten (Degoma und Rader, *Nat. Rev. Cardiol.*, 2011, 8:266-277). Erhöhte HDL-Werte sind mit einem erniedrigten Risiko für Atherosklerose verbunden (Chapman et al., *Eur. Heart J.*, 2011, 32:1345-1361).

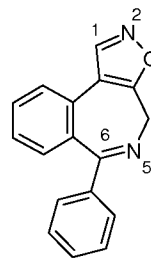
20

### Stand der Technik

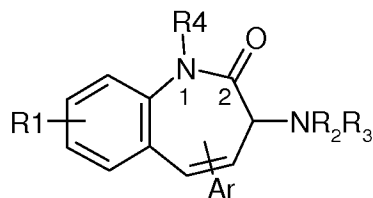
Die bei der Betrachtung des strukturellen Standes der Technik angewendete Nomenklatur wird durch die nachfolgende Abbildung verdeutlicht:



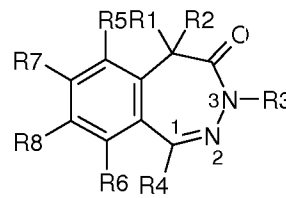
4-Phenyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin



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



substituierte 3-Amino-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzazepin-2-one



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

5

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

- Die ersten publizierten BRD4-Inhibitoren sind Phenyl-thieno-triazolo-1,4-diazepine (4-Phenyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine) wie in WO2009/084693 (Mitsubishi Tanabe
- 10 Pharma Corporation) und mit der Verbindung JQ1 in WO2011/143669 (Dana Farber Cancer Institute) beschrieben. Der Ersatz der Thieno- durch eine Benzo-Einheit führt auch zu aktiven Inhibitoren (J. Med. Chem. 2011, 54, 3827 – 3838; E. Nicodeme et al., Nature 2010, 468, 1119). Diese und eine weitere Publikation zeigen auf, dass die an das 1,4-Benzodiazepin- oder Thieno-1,4-diazepin-Ringsystem ankondensierte Pyrazol-Einheit aktiv an der Bindung des Targetproteins
- 15 BRD4, beteiligt ist (P. Filippakopoulos et al., Nature 2010, 468, 1067). Weitere 4-Phenyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine und verwandte Verbindungen mit alternativen Ringen als Fusionspartner anstelle der Benzo-Einheit werden sowohl generisch, als auch teilweise beispielhaft beschrieben in WO2012/075456 (Constellation Pharmaceuticals). WO2012/075383 (Constellation Pharmaceuticals) beschreibt 6-substituierte 4*H*-isoxazolo[5,4-*d*][2]benzazepine und
- 20 4*H*-Isoxazolo[3,4-*d*][2]benzazepine einschließlich von Verbindungen, die an Position 6 optional substituiertes Phenyl aufweisen, als BRD4-Inhibitoren und auch Analoga mit alternativen heterocyclischen Fusionspartnern anstelle der Benzo-Einheit, z.B. Thieno- oder Pyridoazepine.

Als eine andere strukturelle Klasse von BRD4 Inhibitoren werden 7-Isoxazolochinoline und verwandte Chinolon-Derivative (WO2011/054843, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 2963-2967, GlaxoSmithKline) beschrieben.

- 5 Die erfindungsgemässen Verbindungen sind neue substituierte Phenyl-2,3-benzodiazepine (1-Phenyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepine), die unter anderem am Benzodiazepingerüst keine Fusion mit einer zweiten heterocyclischen Einheit, speziell einem Isoxazol oder Triazol aufweisen, und überraschenderweise dennoch BET, insbesondere BRD4-Inhibitoren sind.
- 10 Die erfindungsgemässen Verbindungen unterscheiden sich von bekannten 2,3-Benzodiazepinen, die als AMPA-Rezeptorantagonisten beschrieben sind. So offenbaren US 5,536,832 / EP 0492485, US 5,639,751, US 5,459,137 (Gyogyszerkutató Intezet Kft) substituierte 1-Phenyl-2,3-benzodiazepine, die obligatorisch eine an den Benzotail des Benzodiazepins kondensierte Methylendioxybrücke aufweisen.
- 15 US 2004/0152693 / WO 2004/069197, US 2007/0027143 und HU 2004000338 (Sándor Sólyom et al.), offenbaren substituierte 1-Phenyl-2,3-benzodiazepine, die am Stickstoff in 3-Position obligat durch eine heterocyclische Gruppe substituiert sind. Die offenbarten Beispielverbindungen sowie die Zwischenprodukte, die die genannte heterocyclische Gruppe an N-3 nicht aufweisen, sind an der 1-Phenylgruppe unter anderem durch -NH<sub>2</sub>-, Acetamido- oder Nitro-Gruppen substituiert, nicht
- 20 aber durch die Ether-, Amid- oder substituierten Aminogruppen, wie sie die erfindungsgemässen Verbindungen aufweisen.
- In der HU 199700688 werden lediglich ganz allgemein 2,3-Benzodiazepine als AMPA-Antagonisten beschrieben, ohne jedoch konkrete Beispielverbindungen zu offenbaren.
- 25 Die in WO 1997/028135 (Schering AG), WO 2001/098280 (Annovis, Inc.) und EP 0802195 / US 5,807,851 (EGIS Gyogysergyar, Rt) offenbarten Beispielverbindungen weisen an der 1-Phenylgruppe Nitro- oder -NH<sub>2</sub>-Gruppen auf, nicht aber substituierte Aminogruppen oder Acylamine; die generisch beanspruchten Ether-, Amino- und Amid-Substituenten unterscheiden sich ebenfalls von den entsprechenden Substituenten in den erfindungsgemässen Verbindungen.
- 30 Die erfindungsgemässen Verbindungen unterscheiden sich weiterhin von den bekannten psychopharmakologischen 1-Phenyl-2,3-Benzodiazepin-Derivaten, die Hemmer des Adenosin-Transporters und des MT2-Rezeptors sind (WO2008/124075, Teva Pharmaceutical Industries, Inc). Die dort offenbarten Beispielverbindungen sind an der 1-Phenylgruppe unter anderem durch
- 35 NH<sub>2</sub>- Acetamido-, Methoxy- oder Nitro-Gruppen substituiert, nicht aber durch die Ether-, Amid- oder substituierten Aminogruppen, wie sie die erfindungsgemässen Verbindungen aufweisen. Auch die generisch beanspruchten Amino- und Amid-Substituenten unterscheiden sich ebenfalls von den

entsprechenden Substituenten in den erfindungsgemäßen Verbindungen.

In WO94/26718 bzw. EP0703222A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries) werden substituierte 3-Amino-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2-one oder die entsprechenden 2-Thione und Analoga, in denen die Benzo-Einheit durch alternative monocyclische Systeme ersetzt ist und in denen das 2-Keton oder das 2-Thion zusammen mit dem substituierten Stickstoffatom des Azepinringes einen Heterocyclus bilden kann, als CCK- und Gastrin-Antagonisten für die Therapie von Erkrankungen des ZNS, wie Angstzustände und Depressionen, sowie von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und von gastrointestinalen Geschwüren, beschrieben.

Liganden des Gastrin- und des Cholecystokinin Rezeptors sind in WO2006/051312 (James Black Foundation) beschrieben. Sie umfassen auch substituierte 3,5-Dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one, die sich von den erfindungsgemässen Verbindungen hauptsächlich durch die obligatorische Oxogruppe in Position 4 und durch eine obligatorische, eine Carbonylgruppe enthaltende Alkylkette in Position 5 unterscheiden.

Schließlich werden substituierte 3,5-Dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one auch als AMPA-Antagonisten in WO97/34878 (Cocensys Inc.) beschrieben. Trotz eines sehr breiten generischen Anspruchs in Bezug auf die möglichen Substitutionsmuster am Benzodiazepin-Gerüst sind die Ausführungsbeispiele allerdings nur auf einen engen Ausschnitt begrenzt.

Trotz der vielfältigen Verbindungen des Standes der Technik besteht nach wie vor ein Bedürfnis nach weiteren gut wirksamen Verbindungen und es ist deshalb wünschenswert, neue Verbindungen zu finden, die prophylaktische und therapeutische Eigenschaften aufweisen.

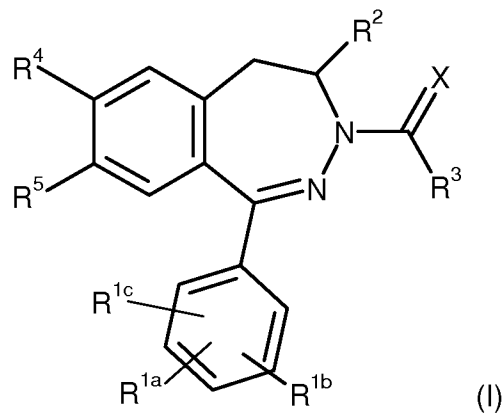
Somit ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Verbindungen und pharmazeutische Mittel enthaltend diese Verbindungen bereitzustellen, die für eine prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyperproliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen sowie als BET-Proteininhibitoren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

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

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

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

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



10

in der

- X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,
- R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht,
- R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für
- 15 einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen stehen,
- R<sup>2</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C<sub>3</sub>- oder C<sub>4</sub>-Cycloalkylrest steht,
- 20 R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Amino- oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,
- R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,
- oder
- für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-,
- 25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen oder einem monocyclischen Heteroarylrest

- mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,
- oder
- 5 für C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 10 oder
- für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 15 oder
- für monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 20 oder
- für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl- oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 25 bis 8 Ringatomen,
- 30 R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,
- oder
- 35 für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,

- oder  
für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die  
genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,  
substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl,  
5 Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder  
Trifluormethoxy-,  
oder  
10 für einen Benzylrest steht,  
worin der darin enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach,  
gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Cyan,  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
15 Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder  
Trifluormethoxy-,  
und worin die darin enthaltene Methylengruppe gegebenenfalls mit einer  
Hydroxygruppe oder einer oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein  
20 kann,  
R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
oder  
25 für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, einen verbrückten  
C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heterospirocycloalkylrest oder einen C<sub>6</sub>-  
C<sub>12</sub>-Heterobicycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder  
30 zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-  
Cycloalkyl-,  
oder  
für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die  
35 genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,  
substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl,  
Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-

- C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder  
Trifluormethoxy-,  
oder  
5 für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6  
Ringatomen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl steht, wobei die  
genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- steht,  
10 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- stehen,  
oder  
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls  
einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
15 Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, einen verbrückten  
C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heterospirocycloalkylrest oder einen  
20 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterobicycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein-  
oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-  
C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
oder  
25 für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die  
genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,  
substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl,  
Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-,  
30 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder  
Trifluormethoxy-, und  
R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden  
substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-,  
-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, Phenyl, einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen,  
35 oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,  
worin  
Phenyl und der monocyclische Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen

ihrerseits gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder Trifluormethoxy-,  
und worin  
5 der monocyclische Heterocyclrest seinerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
oder  
10 für Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- steht,  
oder  
für C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, Oxo, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
15 oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heterospirocycloalkylrest oder einen C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterobicycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,  
20 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
oder  
für einen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen,  
25 Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Trifluormethoxy-,  
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,  
30 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, besonders gut für eine Vielzahl prophylaktischer und therapeutischer Verwendungen geeignet sind, insbesondere bei hyperproliferativen Erkrankungen, bei Tumorerkrankungen sowie als BET-Proteininhibitoren bei viralen Infektionen, bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei inflammatorischen Erkrankungen, bei atherosklerotischen Erkrankungen und bei der männlichen Fertilitätskontrolle.  
35

Der Erfindung liegen folgende Definitionen zu Grunde:

Alkyl:

Alkyl steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit  
5 in der Regel 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), bevorzugt 1 bis 4 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), 2 bis 4 (C<sub>2</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl) oder 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl).

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, iso-Propyl-, iso-Butyl-, sec-Butyl, tert-Butyl-, iso-  
Pentyl-, 2-Methylbutyl-, 1-Methylbutyl-, 1-Ethylpropyl-, 1,2-Dimethylpropyl, neo-Pentyl-,  
10 1,1-Dimethylpropyl-, 4-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 1-Methylpentyl-,  
2-Ethylbutyl-, 1-Ethylbutyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 1,1-Dimethylbutyl-,  
2,3-Dimethylbutyl-, 1,3-Dimethylbutyl-, 1,2-Dimethylbutyl-.

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

Ganz besonders bevorzugt ist ein Methylrest.

15

Cycloalkyl:

Cycloalkyl steht für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten, monovalenten  
Kohlenwasserstoffrest mit in der Regel 3 bis 10 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), bevorzugt 3 bis 8  
(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl), und besonders bevorzugt 3 bis 7 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl) Kohlenstoffatomen.

20

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Cycloalkylreste seien genannt:

Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptyl-.

Besonders bevorzugt ist ein Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder ein Cyclohexylrest.

Beispielhaft für bicyclische Cycloalkylreste seien genannt:

25 Perhydropentalenyl-, Decaliny-.

Phenylalkyl:

Unter Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- ist eine Gruppe zu verstehen, die zusammengesetzt ist aus einem  
gegebenenfalls substituierten Phenylrest und einer C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-Gruppe, und die über die C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
30 Alkyl-Gruppe an den Rest des Moleküls gebunden ist. Der Alkylrest hat hierbei die oben unter Alkyl  
angegebenen Bedeutungen.

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

35 Alkoxy:

Alkoxy steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Alkyletherrest der Formel -O-Alkyl  
mit in der Regel 1 bis 6 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-), bevorzugt 1 bis 3 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-) Kohlenstoffatomen.

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

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

Alkoxyalkyl:

5 Alkoxyalkyl steht für einen mit Alkoxy substituierten Alkylrest.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- bedeutet dabei, dass die Bindung an das übrige Molekül über den Alkylteil erfolgt.

Oxo:

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

Bevorzugt ist die Bindung an Kohlenstoff unter Bildung einer Carbonyl-Gruppe -C(=O)-, sowie die Bindung zweier doppelt gebundener Sauerstoffatome an Schwefel unter Bildung einer

15 Sulfonyl-Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>-.

Alkylamino:

Alkylamino steht für einen Aminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten mit in der Regel 1 bis 6 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-), bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoff-  
20 atomen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-).

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylamino- steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Beispielhaft seien genannt:

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

Besonders bevorzugt sind Methylamino und *N,N*-Dimethylamino-.

30

Alkylaminocarbonyl:

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

35

Aminocarbonyl:

Aminocarbonyl steht für die Gruppe H<sub>2</sub>N-C(=O)-.

Alkylcarbonyl:

Alkylcarbonyl steht für die Gruppe  $-C(=O)$ -Alkyl mit in der Regel 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil.

- 5 Beispielhaft genannt sind Acetyl- und Propanoyl-. Bevorzugt ist Acetyl-.

Alkylcarbonylamino:

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

10

Alkoxycarbonyl:

Alkoxycarbonyl steht für die Gruppe  $-C(=O)$ -O-Alkyl mit in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil.

Beispielhaft seien genannt:

- 15 Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, *tert*-Butoxycarbonyl-, *n*-Pentylloxycarbonyl- und *n*-Hexylloxycarbonyl-.  
Besonders bevorzugt ist *tert*-Butoxycarbonyl-.

Alkylsulfonyl:

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

Beispielhaft seien genannt:

Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, Propylsulfonyl-.

Bevorzugt ist Methylsulfonyl-.

25

Alkylsulfonylamino:

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

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

- 30 Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino-, Propylsulfonylamino-.

Alkylaminosulfonyl:

Alkylaminosulfonyl steht für die Gruppe Alkylamino- $S(=O)_2$ - mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten mit in der Regel 1 bis 6 ( $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminosulfonyl-),

- 35 bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosulfonyl-, *N,N*-Dimethylaminosulfonyl-.

Heteroatome:

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

5 Aryl:

Ein Arylrest oder Aryl- bedeutet ein monovalentes, mono- oder bicyclisches, aus Kohlenstoffatomen bestehendes aromatisches Ringsystem. Beispiele sind Naphthyl-, Biphenyl- und Phenyl-.

Bevorzugt ist Phenyl-.

10

Heteroaryl:

Ein Heteroarylrest oder Heteroaryl- bedeutet ein monovalentes, mono- oder bicyclisches aromatisches Ringsystem mit mindestens einem Heteroatom. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome vorkommen. Die Bindungswahl kann sich an einem beliebigen aromatischen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom befinden.

15

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

Heteroarylreste mit 5 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

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

Heteroarylreste mit 6 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

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

25

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

Heteroarylreste mit 9 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

30 Phthalidyl-, Thiophthalidyl-, Indolyl-, Isoindolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzofuryl-, Benzothieryl-, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl-, Azocinyl-, Indolizinyll-, Purinyl-.

Heteroarylreste mit 10 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

Isochinolinyl-, Chinolinyl-, Chinolizinyll-, Chinazolinyll-, Chinoxalinyll-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, 1,7- und 1,8-Naphthyridinyll-, Pteridinyll-.

35

Monocyclisches Heterocyclyl:

Monocyclisches Heterocyclyl- oder ein monocyclischer Heterocyclylrest bedeutet ein nicht aromatisches monocyclisches Ringsystem mit mindestens einem Heteroatom oder einer Heterogruppe. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome und/oder

Schwefelatome vorkommen.

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

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

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

10

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

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclreste mit 6 Ringatomen seien genannt:

- 15 Piperidinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Dioxanyl-, Tetrahydropyranlyl- und Thiomorpholinyl-.

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclreste mit 7 Ringatomen seien genannt: Azepanyl-, Oxepanyl-, 1,3-Diazepanyl-, 1,4-Diazepanyl-.

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

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

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

#### Heterospirocycloalkyl:

Unter C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heterospirocycloalkyl- ist eine Fusion aus zwei gesättigten Ringsystemen zu verstehen, die sich ein gemeinsames Atom teilen, in welcher C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> die Anzahl der Ringglieder

- 30 angibt, mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination. Beispiele sind Azaspiro[2.3]hexyl-, Azaspiro[3.3]heptyl-,

Oxaazaspiro[3.3]heptyl-, Thiaazaspiro[3.3]heptyl-, Oxaspiro[3.3]heptyl-, Oxazaspiro[3.5]nonyl-, Oxazaspiro[3.4]octyl-, Oxazaspiro[5.5]undecyl-, Diazaspiro[3.3]heptyl-, Thiazaspiro[3.3]heptyl-, Thiazaspiro[3.4]octyl-, Azaspiro[5.5]decyl-, sowie die weiteren, homologen Spiro[3.4]-,

- 35 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, in denen 1-4 Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt sind. Bevorzugt ist C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-Heterospirocycloalkyl-.

Bicycloalkyl und Heterobicycloalkyl:

Unter C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterobicycloalkyl- ist eine Fusion aus zwei gesättigten Ringsystemen zu verstehen, die sich gemeinsam zwei direkt benachbarte Atome teilen, in welcher C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> die Anzahl der Ringglieder angibt, mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination. Beispiele sind Systeme abgeleitet von 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-, in denen 1-4 Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt sind, 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 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterobicycloalkyl-.

15 Verbrücktes Heterocycloalkyl:

Unter verbrücktem C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkyl- ist eine Fusion aus mindestens zwei gesättigten Ringen zu verstehen, die sich zwei Atome teilen, die nicht direkt benachbart zueinander sind, in welcher C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> die Anzahl der Ringglieder angibt, und in der 1-4 Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination ersetzt sind. Beispiele sind Azabicyclo[2.2.1]heptyl-, Oxazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Thiazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Diazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Azabicyclo[2.2.2]octyl-, Diazabicyclo[2.2.2]octyl-, Oxazabicyclo[2.2.2]octyl-, Thiazabicyclo[2.2.2]octyl-, Azabicyclo[3.2.1]octyl-, Diazabicyclo[3.2.1]octyl-, Oxazabicyclo[3.2.1]octyl-, Thiazabicyclo[3.2.1]octyl-, Azabicyclo[3.3.1]nonyl-, Diazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Oxazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Thiazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Azabicyclo[4.2.1]nonyl-, Diazabicyclo[4.2.1]nonyl-, Oxazabicyclo[4.2.1]nonyl-, Thiazabicyclo[4.2.1]nonyl-, Azabicyclo[3.3.2]decyl-, Diazabicyclo[3.3.2]decyl-, Oxazabicyclo[3.3.2]decyl-, Thiazabicyclo[3.3.2]decyl- oder Azabicyclo[4.2.2]decyl- sowie die weiteren möglichen Kombinationen gemäß Definition. Bevorzugt ist verbrücktes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkyl-; beispielhaft und besonders bevorzugt sei genannt Azabicyclo[2.2.2]octyl-..

Halogen

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

Bevorzugt sind Fluor und Chlor.

35

Halogenalkyl:

Halogenalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Halogensubstituenten.

Ein Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest ist ein Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einem Halogensubstituenten. Sind mehrere Halogensubstituenten enthalten, so können diese auch verschieden sein. Bevorzugt sind Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl-Reste.

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

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

Besonders bevorzugt ist Trifluormethyl-.

#### Halogenalkoxy:

- 10 Halogenalkoxy steht für einen Alkoxyrest mit mindestens einem Halogensubstituenten.

Ein Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyrest ist ein Alkoxyrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einem Halogensubstituenten. Sind mehrere Halogensubstituenten enthalten, so können diese auch verschieden sein. Bevorzugt sind Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkoxy-Reste.

Beispielhaft und besonders bevorzugt seien genannt:

- 15 Trifluormethoxy- oder 2,2,2-Trifluorethoxy-.

#### Hydroxyalkyl:

Hydroxyalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Hydroxysubstituenten.

Ein Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest ist ein Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einem

- 20 Hydroxysubstituenten.

#### Aminoalkyl:

Aminoalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Aminosubstituenten.

Ein Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest ist ein Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einem

- 25 Aminosubstituenten.

#### Alkylaminoalkyl:

Alkylaminoalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Alkylamino-Substituenten.

Ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest ist ein Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen und

- 30 mindestens einem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-Substituenten wie voranstehend definiert.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

X für ein Sauerstoffatom steht,

R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht,

- 35 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, oder für einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-Rest stehen,

R<sup>2</sup> für Methyl- oder Ethyl- steht,

- R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Amino- oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino,  
Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,  
oder  
5 für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein-  
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino,  
Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino- oder Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, einem monocyclischen  
10 Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen oder einem monocyclischen Heteroarylrest  
mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocycl- und  
Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
Alkyl-,  
oder  
15 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein-  
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino,  
Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-  
20 Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,  
oder  
für monocyclisches Heterocycl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein-  
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino,  
Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
25 Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-,  
Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-  
Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,  
R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-  
steht,  
30 oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der  
gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
oder  
35 für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,

- oder  
für einen Benzylrest steht, wobei der darin enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein-  
oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,  
Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
5 R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
oder  
für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,  
10 oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen  
verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
Alkylcarbonyl-, Benzyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-,  
15 oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
oder  
20 für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6  
Ringatomen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl steht, wobei die  
genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,  
25 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
oder  
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls  
einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, Benzyl-  
30 oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-,  
R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen  
verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
35 gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
Alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-,  
oder

- für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, und
- 5 R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, oder für Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- steht, oder
- 10 für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, Oxo, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, oder für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen
- 15 verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl-, oder für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,
- 20 wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- oder, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 25 Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,
- 30 R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl- steht,
- R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,
- R<sup>2</sup> für Methyl- steht,
- R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,
- 35 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,
- R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- steht,

- oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der  
gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-  
Butoxycarbonyl-,  
5 oder  
für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy-  
oder Ethoxy-,  
oder  
10 für einen Benzylrest steht, wobei der darin enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein-  
oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-,  
Fluor, Chlor, Brom, Methoxy- oder Ethoxy-,  
R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
15 für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
oder  
für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen  
20 verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-  
Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
25 wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom,  
Methoxy oder Ethoxy-,  
oder  
für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6  
30 Ringatomen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl steht, wobei die  
genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,  
R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,  
R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
35 oder  
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls

- R<sup>11</sup> einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen  
5 verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl-  
oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
10 wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,  
und  
R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,  
oder  
15 für Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- steht,  
oder  
für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, Oxo, Methyl-, Ethyl-,  
Methoxy-, Ethoxy-, oder *N,N*-Dimethylamino-,  
20 oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen  
verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl-  
oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
25 oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,  
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,  
30 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

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

- X für ein Sauerstoffatom steht,  
35 R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl-  
steht,

- R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,  
 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
 R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom,  
 5 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, und  
 R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- steht,  
 oder  
 für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der  
 gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-  
 10 Butoxycarbonyl-,  
 oder  
 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
 verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy-  
 oder Ethoxy-,  
 15 für einen Benzylrest steht, wobei der darin enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein-  
 oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-,  
 Fluor, Chlor, Brom, Methoxy- oder Ethoxy-,  
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,  
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

20

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

- X für ein Sauerstoffatom steht,  
 R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
 25 R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl-  
 steht,  
 R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,  
 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
 R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,  
 30 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
 R<sup>7</sup> für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
 R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,  
 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
 35 oder  
 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
 monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls

- einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
und  
R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,  
oder  
5 für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen  
verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl-  
oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
oder  
10 für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,  
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,  
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.  
15
- Besonders bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,  
R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
20 R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl-  
steht,  
R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,  
R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,  
25 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom,  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
R<sup>7</sup> für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,  
R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht, und  
R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,  
30 oder  
für Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- steht,  
oder  
für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, Oxo, Methyl-, Ethyl-,  
35 Methoxy-, Ethoxy-, oder *N,N*-Dimethylamino-,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen

verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
oder  
5 für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

10

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

- X für ein Sauerstoffatom steht,  
R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
15 R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl- steht,  
R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,  
R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,  
20 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen  
25 verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
30 wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy- oder Ethoxy-,  
oder  
für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6  
35 Ringatomen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl steht, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,

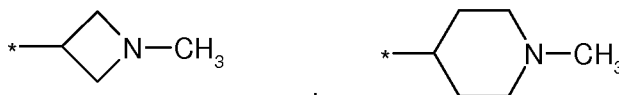
R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht, und  
 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
 oder  
 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
 5 monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls  
 einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,  
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

10

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

X für ein Sauerstoffatom steht,  
 R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin  
 befindet,  
 15 R<sup>1b</sup> für Wasserstoff oder Fluor steht,  
 R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,  
 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
 R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Methoxy- oder Trifluormethoxy-  
 20 stehen,  
 R<sup>6</sup> für *N,N*-Dimethylaminoethyl- steht,  
 oder für einen einfach substituierten monocyclischen Heterocyclrest, ausgewählt  
 aus

25



steht,

oder für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls mit einem Fluoratom substituiert  
 sein kann,

oder für einen Benzylrest steht,

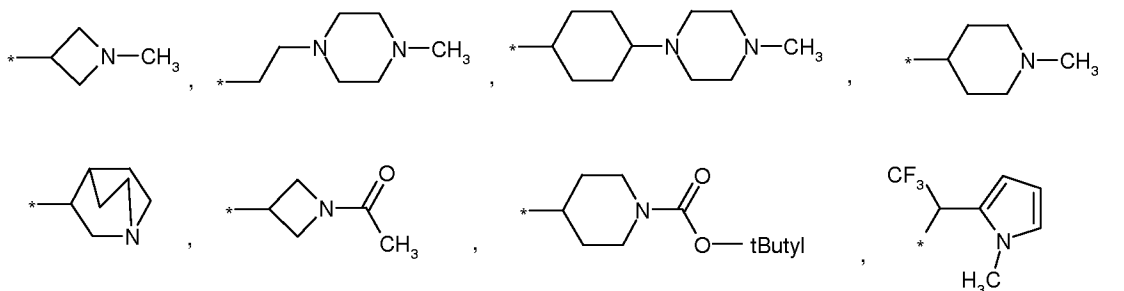
30 R<sup>7</sup> für *N,N*-Dimethylaminoethyl- oder *N,N*-Dimethylaminopropyl- steht,  
 oder

für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,

oder

für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,

35 oder für einen Rest ausgewählt aus



steht,

5

oder

für Fluorphenyl-, Pyridyl-, Fluorpyridyl-, Dimethyloxazolyl-, Methylpyrazolyl-, Methoxyoxadiazolyl-, Pyridazinyl- oder Methylimidazolyl- steht,

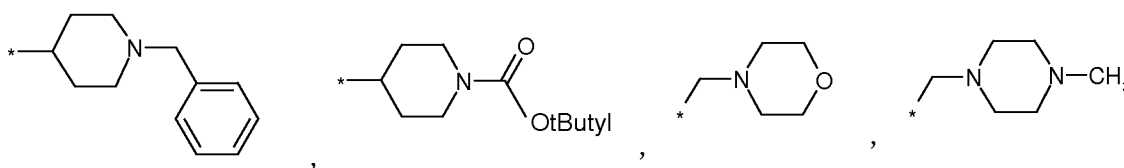
R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder Methyl- steht, und

R<sup>11</sup> für -CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Methylpiperidiny-, Methylpyrroly-,

10

Thiadiazolyl-, steht,

oder für einen Rest steht ausgewählt aus



15

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

R<sup>12</sup>

für Methyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Benzyl-, Cyclopropyl-, Tetrahydropyran-4-yl oder Pyrid-3-yl- steht,

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

20

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

X für ein Sauerstoffatom steht,

R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,

25 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,

R<sup>2</sup> für Methyl- steht,

R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,

- R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methoxy- steht,
- R<sup>5</sup> für Methoxy- oder Trifluormethoxy- steht
- R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- steht, oder für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 6 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-,
- 5 R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht, oder für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht, oder
- 10 für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht, oder für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 6 Ringatomen oder für Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl- steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
- 15 oder für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Fluor oder Methoxy-,
- R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder Methyl- steht,
- 20 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
- 25 R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl steht, oder für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-, und
- 30 R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht, oder für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
- 35 oder für einen Phenyl- oder Pyridylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-,

Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,  
sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate  
dieser Salze,  
mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom  
5 des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder  
vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

Überaus bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  
10 X für ein Sauerstoffatom steht,  
R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,  
R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
15 R<sup>4</sup> für Methoxy- steht,  
R<sup>5</sup> für Methoxy- steht, und  
R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- steht, oder für einen  
monocyclischen Heterocyclrest mit 6 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach  
substituiert sein kann mit Methyl-,  
20 sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate  
dieser Salze,  
mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom  
des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder  
vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

25

Überaus bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  
X für ein Sauerstoffatom steht,  
R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
30 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,  
R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
R<sup>4</sup> für Methoxy- steht,  
R<sup>5</sup> für Methoxy- steht,  
35 R<sup>7</sup> für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
oder  
für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,

- R<sup>8</sup> für Wasserstoff steht,  
R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
oder  
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
5 monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls  
einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der  
10 gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder *tert*-  
Butoxycarbonyl-, und  
R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der  
gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl-  
15 oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder Pyridylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls  
ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-,  
Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,  
20 sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate  
dieser Salze,  
mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom  
des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder  
vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

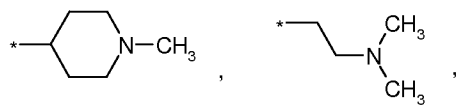
25

Überaus bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

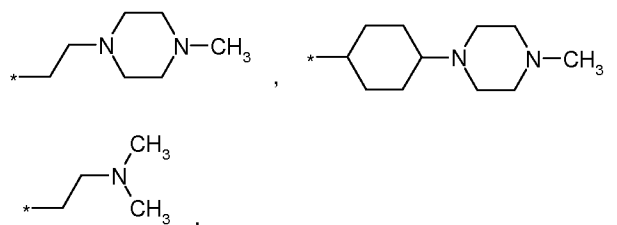
- X für ein Sauerstoffatom steht,  
R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
30 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,  
R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methoxy- steht,  
R<sup>5</sup> für Methoxy- oder Trifluormethoxy- steht,  
35 R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 6 Ringatomen oder für

- Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl- steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
 oder  
 für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
 5 wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
 verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Fluor oder Methoxy-,  
 R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder Methyl- steht, und  
 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
 oder  
 10 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
 monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls  
 einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
 sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate  
 dieser Salze,  
 15 mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom  
 des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder  
 vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

- 20 Überaus bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  
 X für ein Sauerstoffatom steht,  
 R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,  
 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
 25 R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
 R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methoxy- steht,  
 R<sup>5</sup> für Methoxy- oder Trifluormethoxy- steht  
 R<sup>6</sup> für einen Rest steht ausgewählt aus



- 30 R<sup>7</sup> für einen Rest steht ausgewählt aus



oder

für eine Gruppe  $-C(=O)R^{11}$  steht,

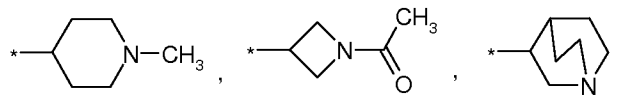
oder

für eine Gruppe  $-S(=O)_2R^{12}$  steht,

5

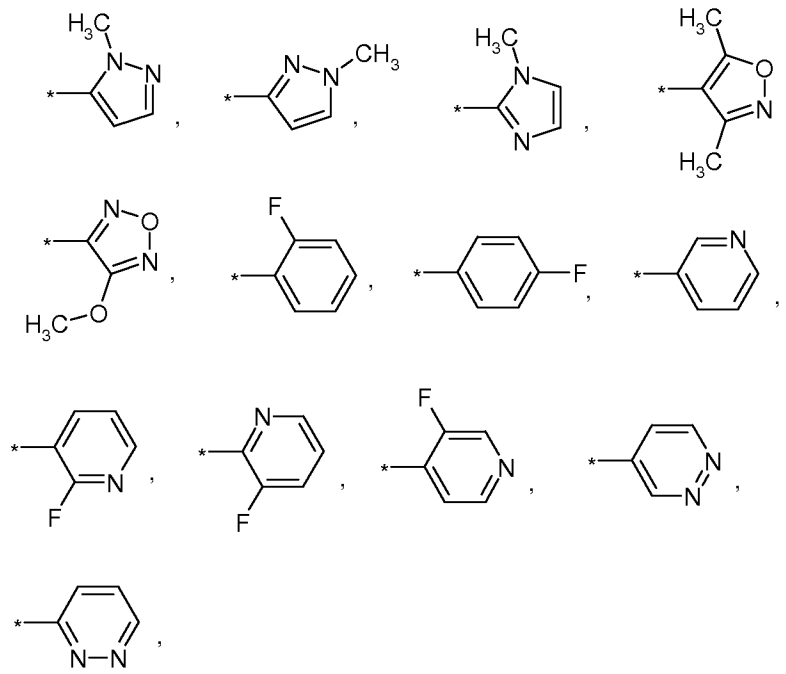
oder

für einen Rest steht ausgewählt aus



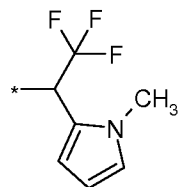
oder

für einen Rest steht ausgewählt aus



10

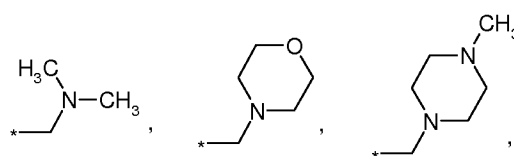
oder für den Rest



steht,

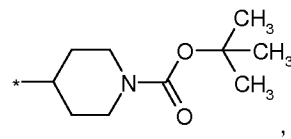
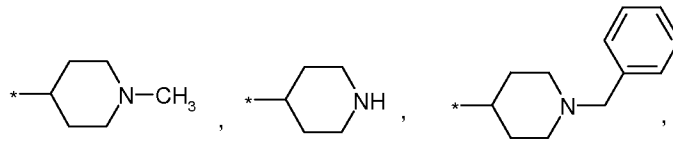
$R^8$  für Wasserstoff oder Methyl- steht, und

15  $R^{11}$  für einen Rest steht ausgewählt aus



oder

für einen Rest steht ausgewählt aus



- 5 wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,  
 R<sup>12</sup> für Methyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Benzyl-, Cyclopropyl-, Tetrahydropyran-4-yl  
 oder Pyrid-3-yl- steht,

sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate  
 dieser Salze,

- 10 mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom  
 des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder  
 vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

- 15 Überaus bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

X für ein Sauerstoffatom steht,

R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,

R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,

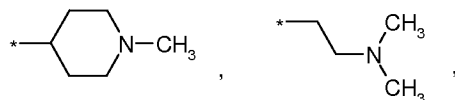
R<sup>2</sup> für Methyl- steht,

- 20 R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,

R<sup>4</sup> für Methoxy- steht,

R<sup>5</sup> für Methoxy- steht, und

R<sup>6</sup> für einen Rest steht ausgewählt aus



- 25

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

sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate  
 dieser Salze,

mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

5

Überaus bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

X für ein Sauerstoffatom steht,

R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,

R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,

10 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,

R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,

R<sup>4</sup> für Methoxy- steht,

R<sup>5</sup> für Methoxy- steht,

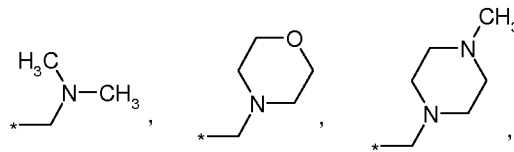
R<sup>7</sup> für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,

15 oder

für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff steht,

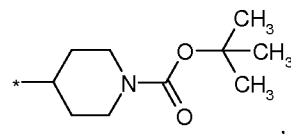
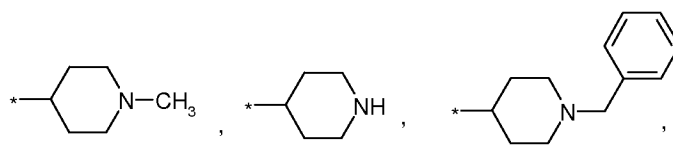
R<sup>11</sup> für einen Rest steht ausgewählt aus



20

oder

für einen Rest steht ausgewählt aus



und

R<sup>12</sup> für Methyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Benzyl-, Cyclopropyl-, Tetrahydropyran-4-yl

25 oder Pyrid-3-yl- steht,

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

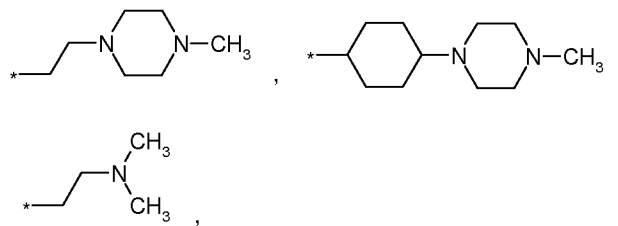
sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze,

mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder

5 vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

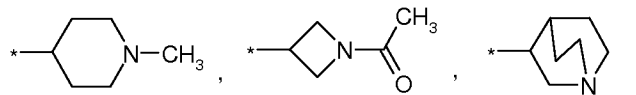
Überaus bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- X für ein Sauerstoffatom steht,  
 10 R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,  
 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
 R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
 R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methoxy- steht,  
 15 R<sup>5</sup> für Methoxy- oder Trifluormethoxy steht,  
 R<sup>7</sup> für einen Rest steht ausgewählt aus



oder

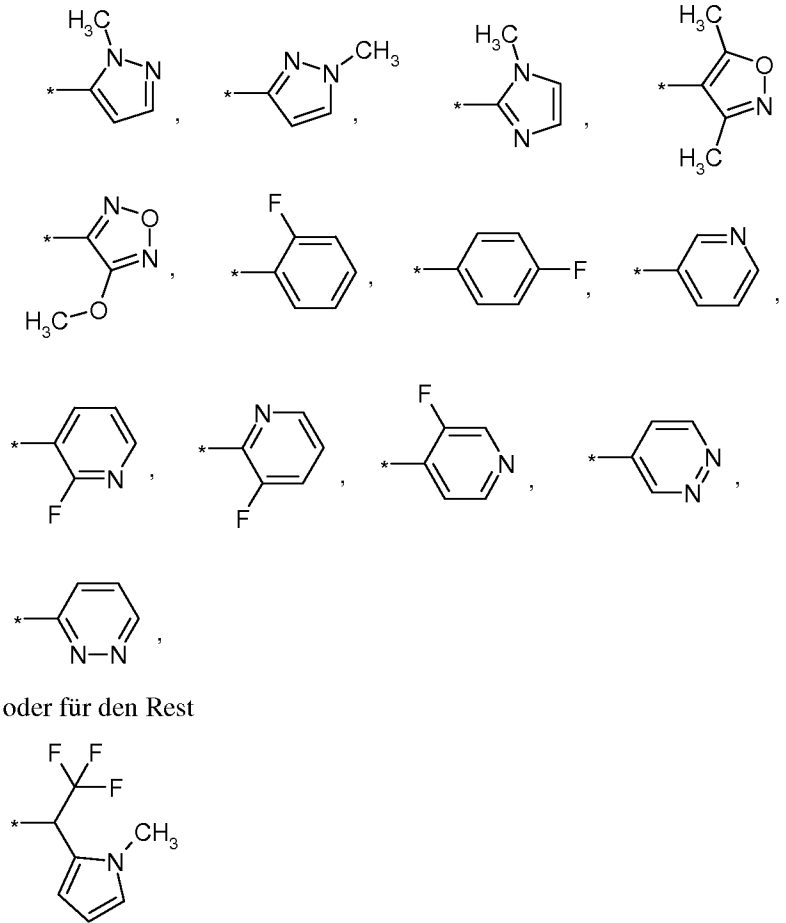
für einen Rest steht ausgewählt aus



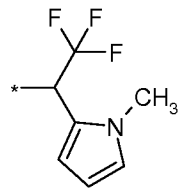
20

oder

für einen Rest steht ausgewählt aus



oder für den Rest



steht, und

- 5  $R^8$  für Wasserstoff oder Methyl- steht,

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

sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze,

- 10 mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an  $R^2$  gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

15

Eine Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, in der

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

$R^{1a}$  für  $-OR^6$  oder  $-NR^7R^8$  steht,

$R^{1b}$  und  $R^{1c}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für

- 20 einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, Halogen- $C_1$ - $C_6$ -

- Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen stehen,
- R<sup>2</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C<sub>3</sub>- oder C<sub>4</sub>-Cycloalkylrest steht,
- 5 R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Amino-, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,
- R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,
- oder
- für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-
- 10 C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocycl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl,
- 15 oder
- für C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
- 20 verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- oder
- 25 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 30 oder
- für monocyclisches Heterocycl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 35

- oder  
für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden  
substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-  
5 C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl- oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3  
bis 8 Ringatomen,
- R<sup>6</sup>  
10 für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-  
steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der  
gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
15 oder  
für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die  
genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,  
substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,  
20 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder  
Trifluormethoxy-,
- R<sup>7</sup>  
für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
25 für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
oder  
für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, einen verbrückten  
30 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heterospirocycloalkylrest oder einen C<sub>6</sub>-  
C<sub>12</sub>-Heterobicycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder  
zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-  
Cycloalkyl-,  
35 oder  
für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die  
genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,

- substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder
- 5 Trifluormethoxy-,
- oder
- für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Fluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl steht, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder
- 10 verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,
- R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- steht,
- R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- stehen,
- oder
- gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen
- 15 monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,
- R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,
- oder
- 20 für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heterospirocycloalkylrest oder einen C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterobicycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-
- 25 Cycloalkyl-,
- oder
- für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-
- 30 alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Trifluormethoxy-, und
- R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
- 35 substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, Phenyl, einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

worin

Phenyl und der monocyclische Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen ihrerseits gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder Trifluormethoxy-,  
 5 und worin  
 der monocyclische Heterocyclrest seinerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
 10

oder

für C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, Oxo, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,  
 15

oder

für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heterospirocycloalkylrest oder einen C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterobicycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
 20

oder

für einen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Trifluormethoxy-,  
 25

sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.  
 30

Eine weitere Untergruppe davon sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

X für ein Sauerstoffatom steht,

35 R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht,

R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, oder für einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-Rest stehen,

- R<sup>2</sup> für Methyl- oder Ethyl- steht,
- R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Amino-, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,
- R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,
- 5 oder
- für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-
- 10 Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino- oder Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,
- 15 oder
- für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-
- 20 Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen, oder
- für monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-
- 25 Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-
- 30 steht,
- oder
- für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,
- 35 oder
- für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder

- R<sup>7</sup> verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
5 oder  
für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen  
verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
10 gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
Alkylcarbonyl-, Benzyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
15 verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
oder  
für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6  
Ringatomen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Fluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl steht, wobei die  
genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
20 verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,  
R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
oder  
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
25 monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls  
einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, Benzyl-  
oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-,  
R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
30 für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen  
verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
Alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-,  
oder  
35 für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,

und

- R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,  
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,  
5 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Weiterhin sind Untergruppen der allgemeinen Formel I interessant, in der

- X für ein Sauerstoffatom steht,  
10 R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl- steht,  
R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,  
15 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- steht, oder für einen  
20 monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy-  
25 oder Ethoxy-,  
R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
oder  
30 für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-  
35 Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,

- wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy oder Ethoxy-,
- oder
- 5 für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Fluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl steht, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
- R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,
- 10 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,
- oder
- gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
- 15 R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,
- oder
- für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl-
- 20 oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
- oder
- für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
- 25 und
- R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,
- sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 30 Besonders bevorzugt sind ferner solche Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- 35 R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,
- R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl- steht,

- R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,  
 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
 R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom,  
 5 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
 R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- steht, oder für einen  
 monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach  
 substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
 oder  
 10 für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
 verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy-  
 oder Ethoxy-,  
 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
 oder  
 15 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
 monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls  
 einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,  
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

20

Besonders bevorzugt sind ferner solche Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- X für ein Sauerstoffatom steht,  
 25 R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
 R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl-  
 steht,  
 R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,  
 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
 30 R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
 R<sup>7</sup> für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
 R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,  
 35 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
 oder  
 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen

- monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-, und
- 5 R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
- 10 oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom, sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
- 15 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Besonders bevorzugt ist ferner eine solche Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- 20 X für ein Sauerstoffatom steht,  
R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl- steht,  
R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,
- 25 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
R<sup>7</sup> für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,
- 30 R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,  
R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
oder  
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls
- 35 einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-, und  
R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,

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

- 5 Besonders bevorzugte Untergruppen sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,
- R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl-  
10 steht,
- R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,
- R<sup>2</sup> für Methyl- steht,
- R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,
- R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom,  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,
- R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen  
verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
20 gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-  
Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
25 verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom,  
Methoxy- oder Ethoxy-,  
oder  
für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6  
Ringatomen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Fluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl steht, wobei die  
30 genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
- R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht, und
- R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
oder  
35 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls  
einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,

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

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

X für ein Sauerstoffatom steht,

R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,

10 R<sup>1b</sup> für Wasserstoff oder Fluor steht,

R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>2</sup> für Methyl- steht,

R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Methoxy- oder Trifluormethoxy- stehen,

15

R<sup>6</sup> für *N,N*-Dimethylaminoethyl- steht, oder für einen einfach substituierten monocyclischen Heterocyclrest, ausgewählt aus



steht,

oder für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls mit einem Fluoratom substituiert sein kann,

R<sup>7</sup> für *N,N*-Dimethylaminoethyl- oder *N,N*-Dimethylaminopropyl- steht,

25

oder

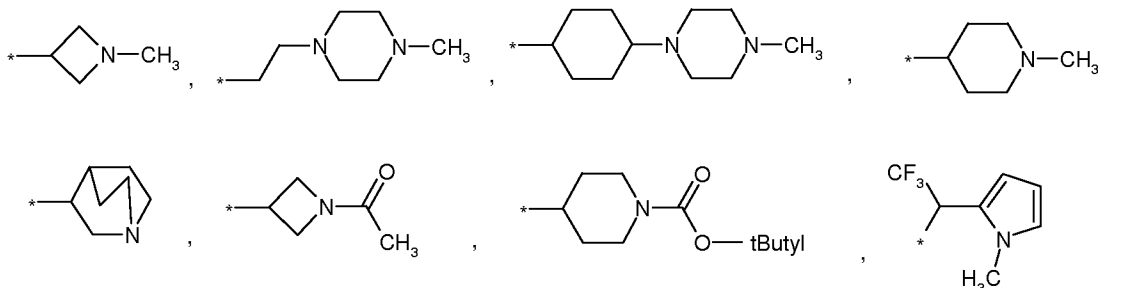
für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,

oder

für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> steht,

oder für einen Rest ausgewählt aus

30



steht,

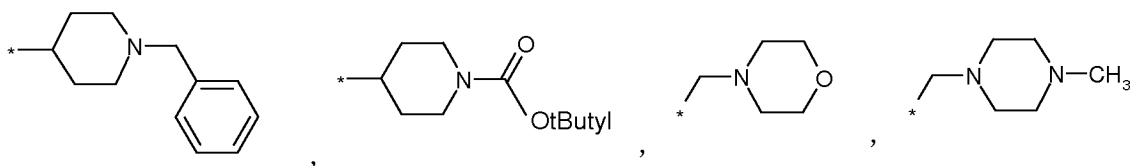
oder

5 für Fluorphenyl-, Pyridyl-, Fluorpyridyl-, Dimethyloxazolyl-, Methylpyrazolyl-, Methoxyoxadiazolyl-, Pyridazinyl- oder Methylimidazolyl- steht,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder Methyl- steht, und

R<sup>11</sup> für -CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Methylpiperidinyl-, Methylpyrrolyl-, Thiadiazolyl-, steht,

10 oder für einen Rest steht ausgewählt aus



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

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

Überaus bevorzugt sind solche Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

20 X für ein Sauerstoffatom steht,

R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,

R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,

R<sup>2</sup> für Methyl- steht,

R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,

25 R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methoxy- steht,

R<sup>5</sup> für Methoxy- oder Trifluormethoxy- steht

R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- steht, oder für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 6 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach

- substituiert sein kann mit Methyl-,  
R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
5 oder  
für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 6 Ringatomen oder für  
Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl- steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach  
10 substituiert sein können mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Fluor oder Methoxy-,  
15 R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder Methyl- steht,  
R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
oder  
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls  
20 einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der  
gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder *tert*-  
25 Butoxycarbonyl-, und  
R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl steht,  
sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate  
dieser Salze,  
mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom  
30 des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder  
vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

Überaus bevorzugt sind ferner solche Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
35 in der

X für ein Sauerstoffatom steht,

R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,

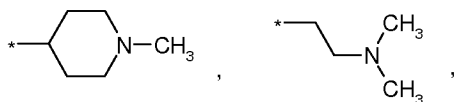
- R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,  
R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
R<sup>4</sup> für Methoxy- steht,  
5 R<sup>5</sup> für Methoxy- steht  
R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- steht, oder für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 6 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, und  
R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
10 oder  
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-,  
sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate  
15 dieser Salze,  
mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.
- 20 Überaus bevorzugt sind ferner solche Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  
X für ein Sauerstoffatom steht,  
R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,  
25 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
R<sup>4</sup> für Methoxy- steht,  
R<sup>5</sup> für Methoxy- steht,  
R<sup>7</sup> für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
30 oder  
für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,  
R<sup>8</sup> für Wasserstoff steht,  
R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
oder  
35 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-, und

- R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, der  
gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder *tert*-  
5 Butoxycarbonyl-, und
- R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl steht,  
sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate  
dieser Salze,  
mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom  
10 des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder  
vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.
- Überaus bevorzugt sind ferner solche Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
15 in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,  
R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,  
R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
20 R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methoxy- steht,  
R<sup>5</sup> für Methoxy- oder Trifluormethoxy- steht,  
R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
25 für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 6 Ringatomen oder für  
Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl- steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach  
substituiert sein können mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht,  
30 wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Fluor oder Methoxy-,  
R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder Methyl- steht, und  
R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
oder  
35 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen  
monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls  
einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,

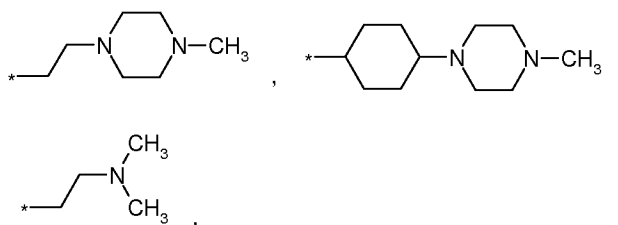
- sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze,  
 mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom  
 5 des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

Überaus bevorzugt sind ferner solche Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
 10 in der

- X für ein Sauerstoffatom steht,  
 R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,  
 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
 15 R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
 R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methoxy- steht,  
 R<sup>5</sup> für Methoxy- oder Trifluormethoxy- steht  
 R<sup>6</sup> für einen Rest steht ausgewählt aus



- 20 R<sup>7</sup> für einen Rest steht ausgewählt aus

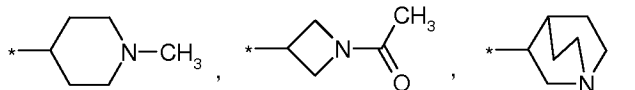


oder

für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,

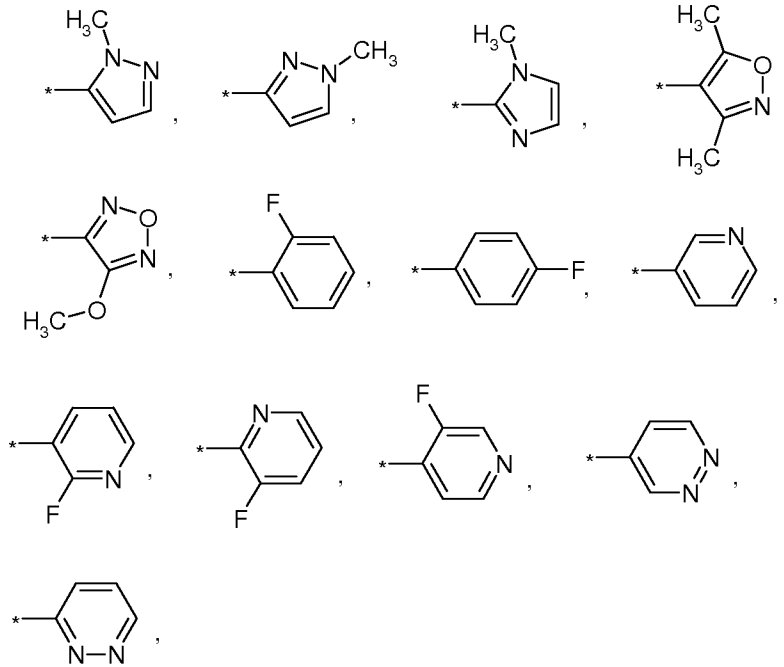
oder

- 25 für einen Rest steht ausgewählt aus

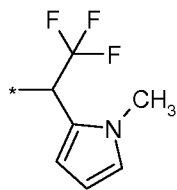


oder

für einen Rest steht ausgewählt aus

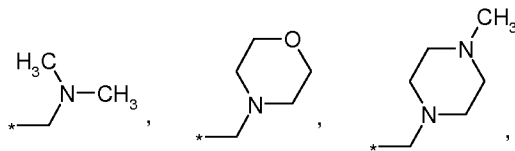


oder für den Rest



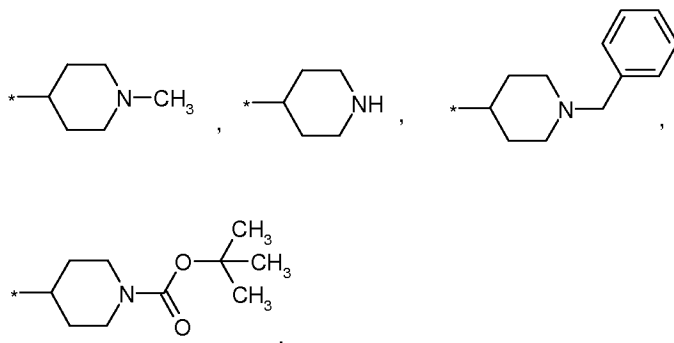
steht,

- 5 R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder Methyl- steht, und  
 R<sup>11</sup> für einen Rest steht ausgewählt aus



oder

für einen Rest steht ausgewählt aus

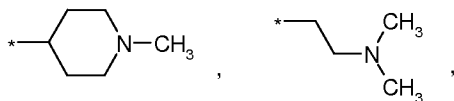


wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet, sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder

5 vollständig in der (S)-Konfiguration vorliegt.

Überaus bevorzugt sind ferner solche Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- X für ein Sauerstoffatom steht,  
 R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,  
 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
 15 R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
 R<sup>4</sup> für Methoxy- steht,  
 R<sup>5</sup> für Methoxy- steht, und  
 R<sup>6</sup> für einen Rest steht ausgewählt aus



20 wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet, sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder

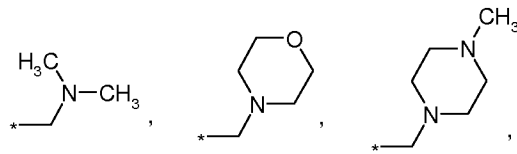
25 vollständig in der (S)-Konfiguration vorliegt.

Überaus bevorzugt sind ferner solche Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

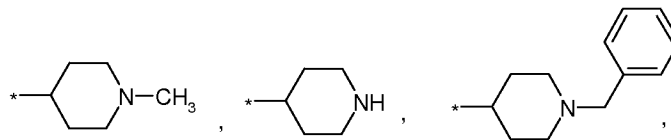
- 30 X für ein Sauerstoffatom steht,  
 R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,  
 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
 R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
 35 R<sup>4</sup> für Methoxy- steht,

R<sup>5</sup> für Methoxy- steht,  
 R<sup>7</sup> für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
 oder  
 für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,

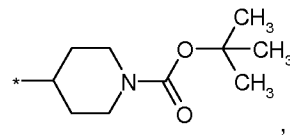
5 R<sup>8</sup> für Wasserstoff steht,  
 R<sup>11</sup> für einen Rest steht ausgewählt aus



oder  
 für einen Rest steht ausgewählt aus



10



und

R<sup>12</sup> für Methyl- steht,  
 wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,

sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate

15 dieser Salze,

mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vorliegt.

20

Überaus bevorzugt sind ferner solche Untergruppen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

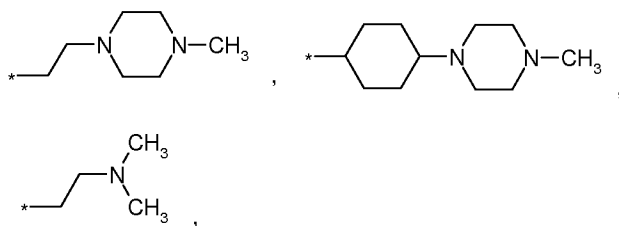
X für ein Sauerstoffatom steht,  
 R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,

25 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> für Wasserstoff stehen,

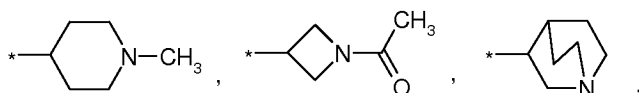
R<sup>2</sup> für Methyl- steht,

R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,

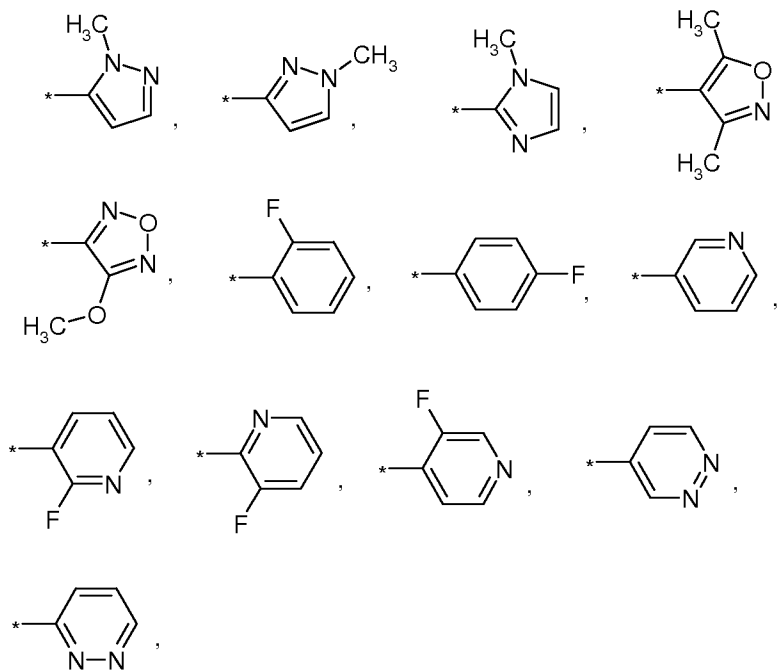
R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methoxy- steht,  
 R<sup>5</sup> für Methoxy- oder Trifluormethoxy steht,  
 R<sup>7</sup> für einen Rest steht ausgewählt aus



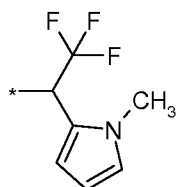
5 oder  
 für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
 oder  
 für einen Rest steht ausgewählt aus



10 oder  
 für einen Rest steht ausgewählt aus



oder für den Rest



15 steht, und

R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder Methyl- steht,  
wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,  
sowie deren Polymorphe, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate  
dieser Salze,

- 5 mit der Maßgabe, dass das Stereozentrum, welches durch das an R<sup>2</sup> gebundene Kohlenstoffatom  
des Benzodiazepin-Gerüsts dargestellt wird, entweder racemisch oder überwiegend oder  
vollständig in der (S)-Konfiguration vorliegt.

Interessant sind folgende Verbindungen:

10

- (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4S)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,

15

- (4R)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[methyl(pyridin-3-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,

20

- (±)-1-{4-[(2-Fluorphenyl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4R)-1-{4-[(2-Fluorphenyl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4S)-1-{4-[(2-Fluorphenyl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,

25

- (±)-1-{4-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4R)-1-{4-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,

30

- (4S)-1-{4-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-(4-{2-(Dimethylamino)ethyl}amino)phenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-

- dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-1-(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-{4-[(4-Fluorophenyl)methylamino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-  
5 3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 10 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-[4-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-1-[4-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,  
15
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-{4-[(4-methoxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)amino]phenyl}-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-1-{4-[(4-methoxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)amino]phenyl}-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20 - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-1-{4-[(4-methoxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)amino]phenyl}-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(pyridazin-4-ylamino)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(pyridazin-3-ylamino)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,  
25
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methyl-1*H*-imidazol-2-

- yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]phenyl}-4,5-
  - 5 dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-{4-[(2-Fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - 10 - (4*R*)-1-{4-[(2-Fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-1-{4-[(2-Fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-{4-[(3-Fluorpyridin-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-
  - 15 3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-{4-[(3-Fluorpyridin-2-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*R*)-1-{4-[(3-Fluorpyridin-2-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - 20 - (4*S*)-1-{4-[(3-Fluorpyridin-2-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-{[2,2,2-trifluor-1-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)ethyl]amino}phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-
  - 25 4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-1-(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino}phenyl)-

- 4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino}phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-
- 5 dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 10 - (±)-*tert*-Butyl-4-[[4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl]methylamino]piperidin-1-carboxylat,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylazetidin-3-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-{4-[(1-Acetylazetidin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-
- 15 3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-{[*trans*-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohexyl]amino}phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{3-[methyl(pyridin-3-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{3-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-(3-{[3-(Dimethylamino)propyl]methylamino}-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-(3-{[2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino}-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-
- 25 dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-(4-{[(Dimethylamino)acetyl]amino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-1-(4-{[(Dimethylamino)acetyl]amino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-

- dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-1-(4-[(Dimethylamino)acetyl]amino)phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 5
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 10
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(piperidin-4-yl)carbonyl]amino}phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(morpholin-4-yl)acetyl]amino}phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-(4-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 15
- (4*S*)-1-(4-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-1-(4-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-{methyl[(methylamino)acetyl]amino}phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 25
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-*tert*-Butyl-4-({4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-

- benzodiazepin-1-yl]phenyl} carbamoyl)piperidin-1-carboxylat,
- (4*S*)-*tert*-Butyl-4-({4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl} carbamoyl)piperidin-1-carboxylat,
  - (4*R*)-*tert*-Butyl-4-({4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl} carbamoyl)piperidin-1-carboxylat,
- 5
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 10
- (±)-1-{4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*R*)-1-{4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-1-{4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-
- 15
- 3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylazetididin-3-yl)oxy]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-phenoxyphenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20
- (±)-1-[4-(4-Fluorphenoxy)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-8-Chlor-1-{4-[(2-fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl}-*N*,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-8-
- 25
- (trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1,2,3-thiadiazol-4-ylcarbonyl)amino]phenyl}-4,5-

- dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-(4-[[*N,N*-Dimethylamino]acetyl]amino)phenyl)-8-methoxy-*N,N*-4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N,N*-4-dimethyl-1-[4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 5
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N,N*-4-dimethyl-1-[4-[(pyridin-3-ylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N,N*-4-dimethyl-1-[4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 10
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N,N*-4-dimethyl-1-[4-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N,N*-4-dimethyl-1-[4-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-[4-[(Benzylsulfonyl)amino]phenyl]-7,8-dimethoxy-*N,N*-4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 15
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N,N*-4-dimethyl-1-(4-[[trifluormethyl]sulfonyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-[4-[(Cyclopropylsulfonyl)amino]phenyl]-7,8-dimethoxy-*N,N*-4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20
- (±)-1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N,N*-4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-[4-[(*N,N*-Dimethylglycyl)(methyl)amino]phenyl]-4-ethyl-7,8-dimethoxy-*N*-methyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- und
- 25
- (±)-4-Isopropyl-7,8-dimethoxy-*N*-methyl-1-[4-[methyl(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid.

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

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

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

In der allgemeinen Formel (I) kann R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> stehen.

5

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1a</sup> bevorzugt für -OR<sup>6</sup>.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1a</sup> bevorzugt für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

10 In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1b</sup> bevorzugt für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, oder für einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-Rest.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1b</sup> besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl-.

15

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1b</sup> besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyan.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1b</sup> besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor-, Methyl-,

20 Methoxy- oder Trifluormethyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1b</sup> besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor oder Chlor.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1b</sup> ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Fluor.

25

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1b</sup> ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1b</sup> ganz besonders bevorzugt für Fluor.

30

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1c</sup> bevorzugt für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, oder für einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-Rest.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>1c</sup> besonders bevorzugt für Wasserstoff.

35

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

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

5

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

In der allgemeinen Formel (I) kann  $R^3$  stehen für  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy-, Amino- oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino-.

10

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^3$  besonders bevorzugt für  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^3$  besonders bevorzugt für  $C_1$ - $C_2$ -Alkylamino-.

15 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^3$  ganz besonders bevorzugt für Methylamino-.

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

20 oder

für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl- oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy,

25  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,

oder

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

35 oder

für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro,

- Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- 5 oder  
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-
- 10 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,  
oder  
für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-
- 15 Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl- oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen.
- 20 In der allgemeinen Formel (I) stehen R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,  
oder  
für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
- 25 gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino- oder Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit
- 30 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,  
oder  
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-
- 35 Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

oder

für monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
5 Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander besonders bevorzugt für  
10 Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>4</sup> besonders bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy.

15 In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>5</sup> besonders bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Chlor, Methoxy- oder Trifluormethoxy-.

20

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>4</sup> ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Chlor, Methoxy- oder Trifluormethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>5</sup> ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Chlor, Methoxy- oder Trifluormethoxy-.

25

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>4</sup> überaus bevorzugt für Wasserstoff oder Methoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>4</sup> überaus bevorzugt für Wasserstoff.

30

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>4</sup> überaus bevorzugt für Methoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>5</sup> ganz besonders bevorzugt für Methoxy- oder Trifluormethoxy-.

35

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>5</sup> ganz besonders bevorzugt für Methoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>5</sup> ganz besonders bevorzugt für Trifluormethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) kann R<sup>6</sup> stehen für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,

5 oder

für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,

oder

10 für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluoro-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl-  
15 oder Trifluormethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) kann R<sup>6</sup> auch stehen für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,

oder

20 für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,

oder

für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest, wobei die genannten Reste  
25 gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl-  
oder Trifluormethoxy-,

30 oder

für einen Benzylrest,

worin der darin enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder

verschieden, substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,

35 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Trifluormethoxy-,

und worin die darin enthaltene Methylengruppe gegebenenfalls mit einer Hydroxygruppe oder einer oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>6</sup> bevorzugt für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes  
5 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach  
substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-,  
Benzyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
10 oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die  
genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein  
können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-.
- 15 In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>6</sup> ferner bevorzugt für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-  
substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach  
substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-,  
20 Benzyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die  
genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein  
können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-.
- 25 oder  
für einen Benzylrest, wobei der darin enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach,  
gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-.
- 30 In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>6</sup> besonders bevorzugt für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-  
substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, oder für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7  
Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl, Ethyl, Acetyl oder *tert*-  
Butoxycarbonyl-,  
oder  
35 für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert  
sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy- oder Ethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  besonders bevorzugt für einfach mit  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino-substituiertes  $C_2$ - $C_4$ -Alkyl-, oder für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl, Ethyl, Acetyl oder *tert*-Butoxycarbonyl-,

5 oder

für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy- oder Ethoxy-,

oder

für einen Benzylrest, wobei der darin enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach,  
10 gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy- oder Ethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  besonders bevorzugt für einfach mit  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino-substituiertes  $C_2$ - $C_4$ -Alkyl-, oder für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7

15 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl, Ethyl, Acetyl oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  besonders bevorzugt für einfach mit  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino-substituiertes  $C_2$ - $C_4$ -Alkyl.

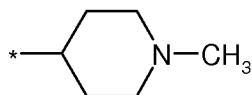
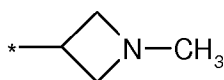
20

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  besonders bevorzugt für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl, Ethyl, Acetyl oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

25 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  besonders bevorzugt für einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy- oder Ethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  besonders bevorzugt für einen Benzylrest, wobei der darin  
30 enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy- oder Ethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  ganz besonders bevorzugt für *N,N*-Dimethylaminoethyl-, oder für einen einfach substituierten Heterocyclrest, ausgewählt aus



35

wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,  
oder für einen Phenylrest, der gegebenenfalls mit einem Fluoratom substituiert sein kann.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  ganz besonders bevorzugt für *N,N*-Dimethylaminoethyl-,  
5 oder für einen einfach substituierten Heterocyclylrest, ausgewählt aus



wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,  
oder für einen Phenylrest, der gegebenenfalls mit einem Fluoratom substituiert sein kann,  
oder für einen Benzylrest.

10

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  ganz besonders bevorzugt für *N,N*-Dimethylaminoethyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  ganz besonders bevorzugt für einen einfach substituierten  
Heterocyclylrest, ausgewählt aus



15

wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  ganz besonders bevorzugt für einen Phenylrest, der  
gegebenenfalls mit einem Fluoratom substituiert sein kann.

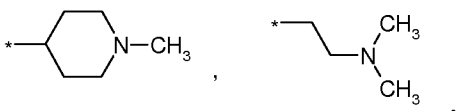
20

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  ganz besonders bevorzugt für einen Benzylrest.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  überaus bevorzugt für einfach mit  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino-  
substituiertes  $C_2$ - $C_4$ -Alkyl-, oder für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 6 Ringatomen, der  
25 gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  überaus bevorzugt für einen monocyclischen  
Heterocyclylrest mit 6 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-.

30 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^6$  ferner überaus bevorzugt für einen Rest ausgewählt aus



wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

- In der allgemeinen Formel (I) kann  $R^7$  stehen für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_2-C_6$ -Alkyl-  
5 oder  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  
oder  
für eine Gruppe  $-C(=O)R^{11}$ ,  
oder  
für eine Gruppe  $-S(=O)_2R^{12}$ ,  
10 oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, einen verbrückten  $C_6-C_{12}$ -  
Heterocycloalkylrest, einen  $C_5-C_{12}$ -Heterospirocycloalkylrest oder einen  $C_6-C_{12}$ -  
Heterobicycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit Oxo,  $C_1-C_3$ -Alkyl-,  $C_1-C_3$ -Alkylcarbonyl-,  $C_1-C_4$ -  
15 Alkoxy-carbonyl-, Phenyl- $C_1-C_3$ -alkyl- oder  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  
oder  
für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest, wobei die genannten Reste  
gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen,  
Hydroxy, Cyan,  $C_1-C_3$ -Alkyl, Fluor- $C_1-C_3$ -alkyl, Hydroxy- $C_1-C_3$ -alkyl,  $C_1-C_3$ -Alkoxy-,  $C_1-C_3$ -  
20 Alkylamino-, Amino- $C_1-C_3$ -Alkyl-,  $C_1-C_3$ -Alkylaminocarbonyl-,  $C_1-C_3$ -Alkylaminosulfonyl-,  $C_1$ -  
 $C_3$ -Alkylcarbonylamino-,  $C_1-C_3$ -Alkylsulfonylamino-,  $C_1-C_3$ -Alkylcarbonyl-,  $C_1-C_3$ -Alkylsulfonyl-  
oder Trifluormethoxy-,  
oder  
für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen  
25 substituiertes  $C_1-C_3$ -Alkyl oder Fluor- $C_1-C_3$ -alkyl, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-  
Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit  $C_1-C_3$ -  
Alkyl-, Halogen, oder  $C_1-C_3$ -Alkoxy-.

- In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  bevorzugt für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_2-C_6$ -  
30 Alkyl- oder  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  
oder  
für eine Gruppe  $-C(=O)R^{11}$ ,  
oder  
für eine Gruppe  $-S(=O)_2R^{12}$ ,  
35 oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten  $C_6-C_{12}$ -  
Heterocycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können

mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, Benzyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-,  
oder

für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die  
genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein

5 können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
oder

für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen  
substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-  
Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-

10 Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>7</sup> bevorzugt für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-.

15 In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>7</sup> bevorzugt für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup>.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>7</sup> bevorzugt für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>7</sup> bevorzugt für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4  
20 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest, wobei die genannten Reste  
gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-,  
Benzyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>7</sup> bevorzugt für einen Phenyl- oder monocyclischen  
25 Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder  
zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
Alkoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>7</sup> bevorzugt für einfach mit einem Phenyl- oder einem  
30 monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Fluor-C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>-alkyl, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach,  
gleich oder verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>7</sup> besonders bevorzugt für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes  
35 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
oder  
für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup>,

oder

für eine Gruppe  $-S(=O)_2R^{12}$ ,

oder

für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten  $C_6-C_{10}$ -

- 5 Heterocycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,

oder

für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein

- 10 können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy oder Ethoxy-,

oder

für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiertes  $C_1-C_3$ -Alkyl oder Fluor- $C_1-C_3$ -alkyl, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit

- 15 Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  besonders bevorzugt für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_2-C_4$ -Alkyl- oder  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-.

- 20 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  besonders bevorzugt für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten  $C_6-C_{10}$ -Heterocycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

- 25 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  besonders bevorzugt für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy oder Ethoxy-.

- 30 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  besonders bevorzugt für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiertes  $C_1-C_3$ -Alkyl oder Fluor- $C_1-C_3$ -alkyl, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom.

35

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  ganz besonders bevorzugt für *N,N*-Dimethylaminoethyl oder *N,N*-Dimethylaminopropyl,

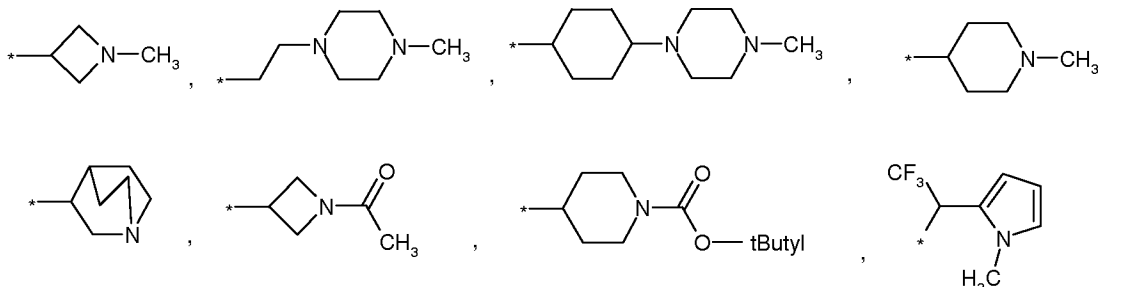
oder

für eine Gruppe  $-C(=O)R^{11}$ ,

oder

für eine Gruppe  $-S(=O)_2R^{12}$ ,

5 oder für einen Rest ausgewählt aus



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

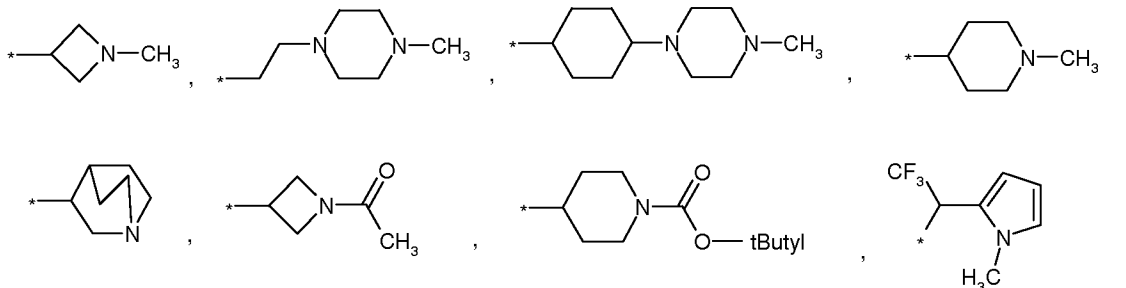
oder

für Fluorphenyl-, Pyridyl-, Fluorpyridyl-, Dimethyloxazolyl-, Methylpyrazolyl-,

10 Methoxyoxadiazolyl-, Pyridazinyl- oder Methylimidazolyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  ganz besonders bevorzugt für *N,N*-Dimethylaminoethyl- oder *N,N*-Dimethylaminopropyl-.

15 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  ganz besonders bevorzugt für einen Rest ausgewählt aus



wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  ganz besonders bevorzugt für Fluorphenyl-, Pyridyl-,

20 Fluorpyridyl-, Dimethyloxazolyl-, Methylpyrazolyl-, Methoxyoxadiazolyl-, Pyridazinyl- oder Methylimidazolyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  überaus bevorzugt für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_2$ - $C_4$ -Alkyl- oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,

25 oder

für eine Gruppe  $-C(=O)R^{11}$ ,

oder

für eine Gruppe  $-S(=O)R^{12}$ ,

oder

für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 6 Ringatomen oder für Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-,

5 wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,

oder

für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein

10 können mit Methyl-, Fluor oder Methoxy-.

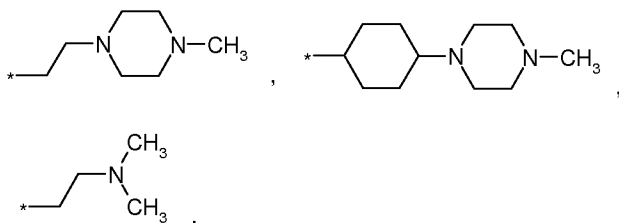
In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  überaus bevorzugt für einen monocyclischen

Heterocyclrest mit 6 Ringatomen oder für Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

15

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  überaus bevorzugt für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Fluor oder Methoxy-.

20 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  ferner überaus bevorzugt für einen Rest ausgewählt aus

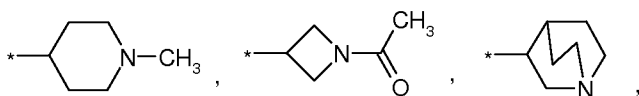


oder

für eine Gruppe  $-C(=O)R^{11}$ ,

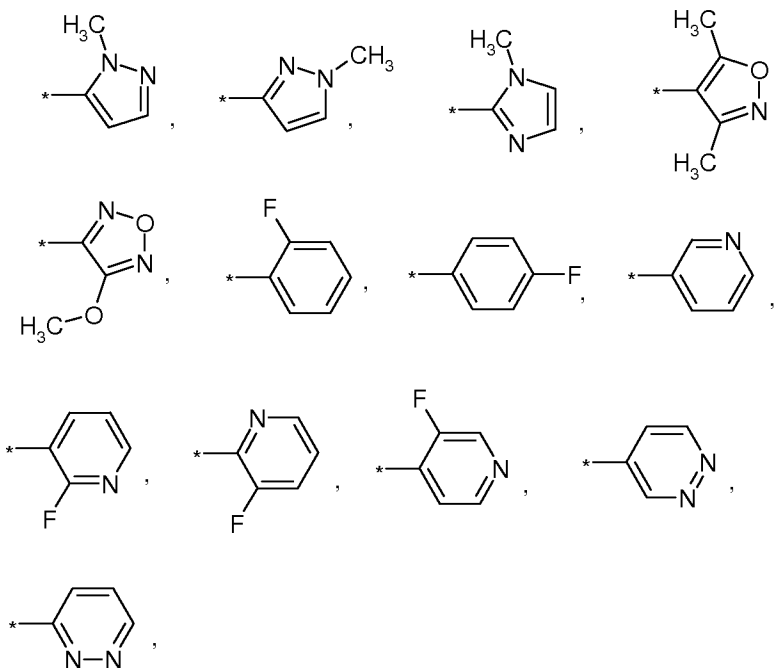
oder

25 für einen Rest ausgewählt aus

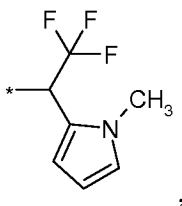


oder

für einen Rest ausgewählt aus



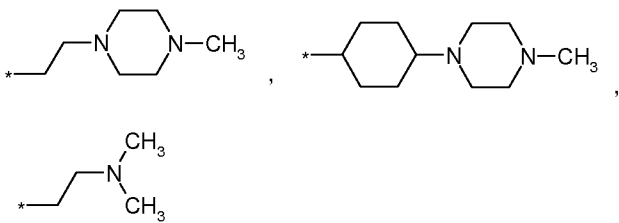
oder für den Rest



wobei "\*" jeweils jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

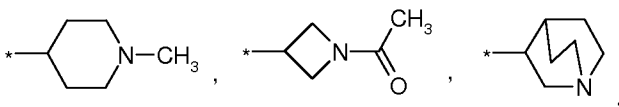
5

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  ferner überaus bevorzugt für einen Rest ausgewählt aus



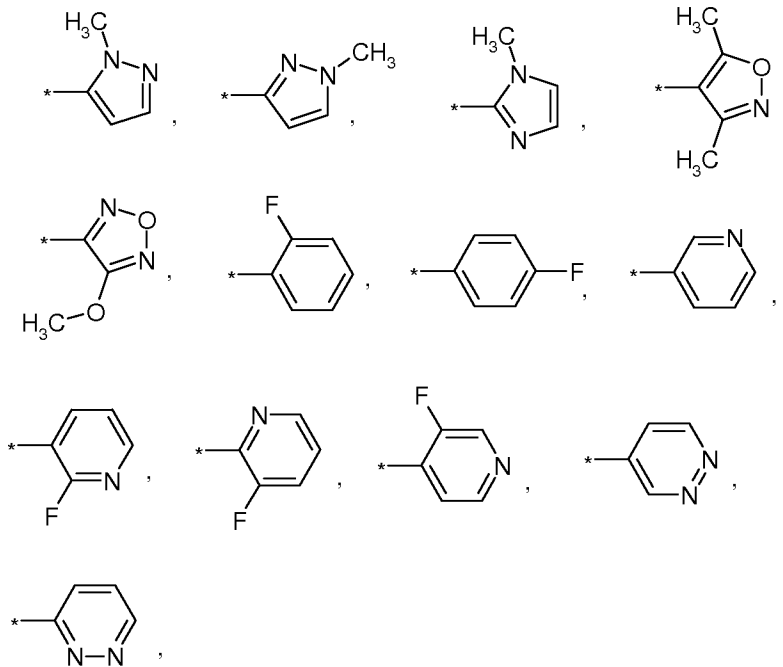
wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

10 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  ferner überaus bevorzugt für einen Rest ausgewählt aus



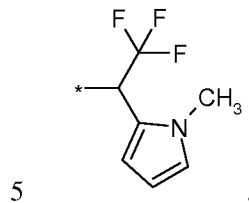
wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  ferner überaus bevorzugt für einen Rest ausgewählt aus



wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^7$  ferner überaus bevorzugt für einen Rest



wobei "\*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) kann  $R^8$  stehen für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-.

10

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^8$  bevorzugt für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^8$  besonders bevorzugt für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl-.

15 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^8$  besonders bevorzugt für Wasserstoff.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^8$  besonders bevorzugt für Methyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^8$  besonders bevorzugt für Ethyl-.

20

In der allgemeinen Formel (I) können R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- stehen,

oder

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

- 5 Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander bevorzugt für

- 10 Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,

oder

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

Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit

Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, Benzyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-.

15

In der allgemeinen Formel (I) stehen R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander bevorzugt für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> bevorzugt gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an

- 20 das sie gebunden sind, für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, Benzyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander besonders bevorzugt für

- 25 Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,

oder

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

Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit

Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxy-carbonyl-.

30

In der allgemeinen Formel (I) stehen R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> besonders bevorzugt gemeinsam mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7

Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder

*tert*-Butoxy-carbonyl-.

35

In der allgemeinen Formel (I) stehen R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> besonders bevorzugt gemeinsam mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7

Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

5 In der allgemeinen Formel (I) stehen  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander besonders bevorzugt für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) stehen  $R^9$  und  $R^{10}$  ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl-.

10 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^9$  ganz besonders bevorzugt für Methyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{10}$  ganz besonders bevorzugt für Methyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^9$  ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff.

15

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{10}$  ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff.

In der allgemeinen Formel (I) stehen  $R^9$  und  $R^{10}$  ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl-.

20

In der allgemeinen Formel (I) stehen  $R^9$  und  $R^{10}$  ganz besonders bevorzugt gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Morpholinyl- oder *N*-Methyl-Piperazinyl.

25 In der allgemeinen Formel (I) kann  $R^{11}$  stehen für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  
oder

für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, einen verbrückten  $C_6$ - $C_{12}$ -Heterocycloalkylrest, einen  $C_5$ - $C_{12}$ -Heterospirocycloalkylrest oder einen  $C_6$ - $C_{12}$ -Heterobicycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
30 verschieden, substituiert sein können mit Oxo,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylcarbonyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl-, Phenyl- $C_1$ - $C_3$ -alkyl- oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  
oder

für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen,  
35 Hydroxy, Cyan,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, Fluor- $C_1$ - $C_3$ -alkyl, Hydroxy- $C_1$ - $C_3$ -alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino-, Amino- $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylaminocarbonyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylaminosulfonyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylcarbonylamino-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylsulfonylamino-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylcarbonyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylsulfonyl-

oder Trifluormethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  bevorzugt für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,

5 oder

für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten  $C_6-C_{12}$ -Heterocycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Oxo,  $C_1-C_3$ -Alkyl-,  $C_1-C_3$ -Alkylcarbonyl-, Phenyl- $C_1-C_3$ -alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxy-carbonyl-, oder

10 für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit  $C_1-C_3$ -Alkyl-, Halogen, oder  $C_1-C_3$ -Alkoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  bevorzugt für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-.

15

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  bevorzugt für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten  $C_6-C_{12}$ -Heterocycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Oxo,  $C_1-C_3$ -Alkyl-,  $C_1-C_3$ -Alkylcarbonyl-,

20 Phenyl- $C_1-C_3$ -alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxy-carbonyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  bevorzugt für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit  $C_1-C_3$ -Alkyl-, Halogen, oder  $C_1-C_3$ -Alkoxy-.

25

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  besonders bevorzugt für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1-C_4$ -Alkyl,

oder

30 für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten  $C_6-C_{10}$ -Heterocycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,

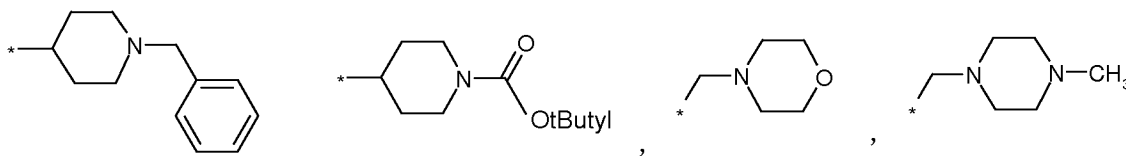
oder

35 für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  besonders bevorzugt für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  besonders bevorzugt für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten  $C_6$ - $C_{10}$ -Heterocycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.
- 10 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  besonders bevorzugt für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom.
- 15 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  ganz besonders bevorzugt für  $-CH_2-NH(CH_3)$ ,  $-CH_2-N(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)_2-CH_3$ , Methylpyrrolyl- oder Thiadiazolyl-,  
oder

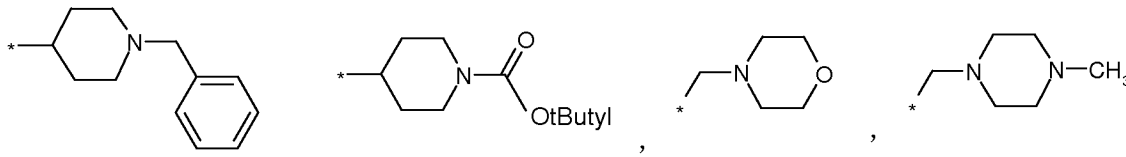
für einen Rest steht ausgewählt aus



- 20 wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  ganz besonders bevorzugt für  $-CH_2-NH(CH_3)$ ,  $-CH_2-N(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)_2-CH_3$ , Methylpyrrolyl- oder Thiadiazolyl.

- 25 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  ganz besonders bevorzugt für einen Rest ausgewählt aus



wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

- 30 In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  überaus bevorzugt für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl,  
oder

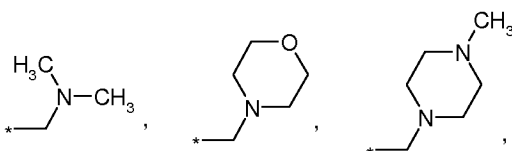
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  überaus bevorzugt für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  überaus bevorzugt für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 5 oder 6 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

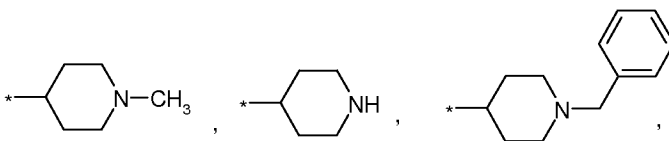
10

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  ferner überaus bevorzugt für einen Rest ausgewählt aus

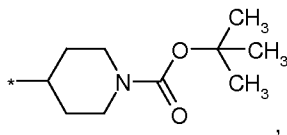


oder

für einen Rest ausgewählt aus

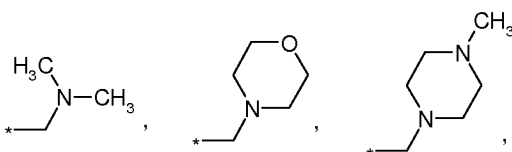


15



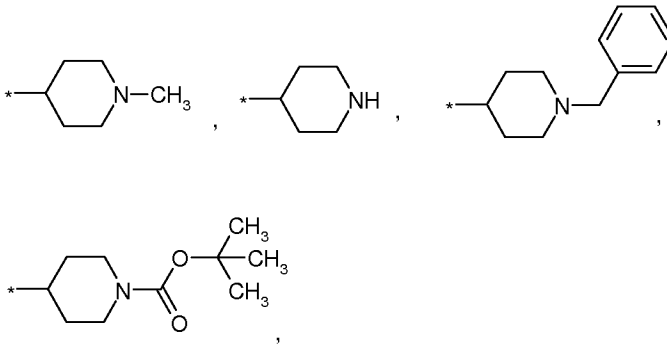
wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  ferner überaus bevorzugt für einen Rest ausgewählt aus



20 wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^{11}$  ferner überaus bevorzugt für einen Rest ausgewählt aus



wobei "\*" jeweils den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) kann  $R^{12}$  stehen für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cyan,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-,  $-NR^{10}R^{11}$ , Phenyl, einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,
- worin
- 10 Phenyl und der monocyclische Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen ihrerseits gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy- oder Trifluormethoxy-, und worin
- 15 der monocyclische Heterocyclrest seinerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Oxo,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylcarbonyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonyl-, Phenyl- $C_1$ - $C_3$ -alkyl- oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,
- oder
- für  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, Oxo, Cyan,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy- oder  $-NR^{10}R^{11}$ ,
- 20 oder
- für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, einen verbrückten  $C_6$ - $C_{12}$ -Heterocycloalkylrest, einen  $C_5$ - $C_{12}$ -Heterospirocycloalkylrest oder einen  $C_6$ - $C_{12}$ -Heterobicycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Oxo,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylcarbonyl-,  $C_1$ - $C_4$ -
- 25 Alkoxycarbonyl-, Phenyl- $C_1$ - $C_3$ -alkyl- oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,
- oder
- für einen Aryl- oder Heteroarylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, Fluoro- $C_1$ - $C_3$ -alkyl, Hydroxy- $C_1$ - $C_3$ -alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino-, Amino- $C_1$ - $C_3$ -
- 30 Alkyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylaminocarbonyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylaminosulfonyl-,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylcarbonylamino-,  $C_1$ -

C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Trifluormethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) kann R<sup>12</sup> stehen für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cyan,  
5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, Phenyl, einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

worin

Phenyl und der monocyclische Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen ihrerseits gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit  
10 Halogen, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder Trifluormethoxy-, und worin

der monocyclische Heterocyclrest seinerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,

15 oder

für Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- steht,

oder

für C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, Oxo, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

20 oder

für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heterospirocycloalkylrest oder einen C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-

Heterobicycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

25 Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,

oder

für einen Aryl- oder Heteroarylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-

30 C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Trifluormethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>12</sup> bevorzugt für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder  
35 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>12</sup> bevorzugt für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, das gegebenenfalls ein- oder

zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>12</sup> bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, das gegebenenfalls ein- oder  
5 zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
oder  
für Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl-,  
oder  
10 für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert  
sein kann mit Fluor, Hydroxy, Oxo, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-  
Heterocycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können  
15 mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die  
genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein  
können mit Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- oder, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-.

20

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>12</sup> besonders bevorzugt für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>12</sup> besonders bevorzugt für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,  
oder  
25 für Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl-,  
oder  
für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert  
sein kann mit Fluor, Hydroxy, Oxo, Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, oder *N,N*-  
Dimethylamino-,  
30 oder  
für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-  
Heterocycloalkylrest, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können  
mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
oder  
35 für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei die  
genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein  
können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>12</sup> ganz besonders bevorzugt für Methyl-

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>12</sup> ganz besonders bevorzugt für Methyl-, Trifluormethyl-,  
5 Phenyl-, Benzyl-, Cyclopropyl-, Tetrahydropyran-4-yl oder Pyrid-3-yl-

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>12</sup> überaus bevorzugt für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder  
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,

oder

10 für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen, der gegebenenfalls einfach  
substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,

oder

für einen Phenyl- oder Pyridylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder  
zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder

15 Brom.

In der allgemeinen Formel (I) steht R<sup>12</sup> ferner überaus bevorzugt für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,

oder

20 für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen,

oder

für einen Phenyl- oder Pyridylrest steht.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im Einzelnen  
25 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.

30

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

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

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 Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen weiterhin Basen-Additionssalze beispielsweise von Alkalimetallen wie Natrium oder Kalium, von Erdalkalimetallen wie Calcium oder Magnesium, oder von Ammoniumsalzen, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, die 1 bis 16 Kohlenstoff-Atome enthalten, wie zum Beispiel Methylamin, Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Procain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylenediamin, *N*-Methylpiperidin, *N*-Methylglucamin, Dimethylglucamin, Ethylglucamin, 1,6-Hexdiamin, Glucosamin, Sarcosin, Serinol, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Aminopropanediol, Sovak-Base, und/oder 1-Amino-2,3,4-butantriol. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen Basen-Additionssalze bilden mit quarternären Ammonium-Ionen, welche beispielsweise durch Quarternisierung entsprechender Amine mit Agentien wie niederen Alkylhalogeniden, zum Beispiel Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloriden, -bromiden und -iodiden, Dialkylsulfaten wie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfat, langkettigen Halogeniden wie Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden, oder Arylalkylhalogeniden wie Benzylbromid oder Phenethylbromid erhalten werden können. Beispiele derartige quarternärer Ammoniumionen sind Tetramethylammonium, Tetraethylammonium, Tetra(*n*-propyl)ammonium, Tetra(*n*-butyl)ammonium, sowie Benzyltrimethylammonium.

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

vorliegen können.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur

5 Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen, enthalten.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei

10 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

15 gegebenenfalls auch als Konformationsisomere. Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen am Kohlenstoffatom, an welches  $R^2$  gebunden ist (C-4), ein Asymmetriezentrum auf. Sie können daher als reine Enantiomere, Racemate aber auch als Diastereomere oder deren Gemische vorliegen, wenn einer oder mehrere der in der Formel (I) beschriebenen Substituenten ein weiteres Asymmetrieelement enthält, beispielsweise ein chirales Kohlenstoffatom. Die vorliegende

20 Erfindung umfasst deshalb auch Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen lassen sich die reinen Enantiomere und Diastereomere in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an chiraler bzw. achiraler Phase.

25 In der Regel inhibieren die erfindungsgemäßen Enantiomere unterschiedlich stark das Target und sind unterschiedlich aktiv in den untersuchten Krebszelllinien. Das aktivere Enantiomer ist bevorzugt, welches oft dasjenige ist, in dem das durch das an  $R^2$  gebundene Kohlenstoffatom repräsentierte Asymmetriezentrum (*S*)-konfiguriert ist..

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

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

35 wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden

- Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie  $^2\text{H}$  (Deuterium),  $^3\text{H}$  (Tritium),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  und  $^{131}\text{I}$ . Bestimmte isotopische Varianten einer
- 5 erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit  $^3\text{H}$ - oder  $^{14}\text{C}$ -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
- 10 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
- 15 Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.
- 20 Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).
- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.
- 30 Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die

35 die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die

Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

5

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und

10 Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

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

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

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

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

Als Hilfsstoffe können dabei beispielsweise Trägersubstanzen, Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel, Ab- und Adsorptionsmittel, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel, Cosolventien, Emulgatoren, Lösungsvermittler, Geschmackskorrigentien, 5 Färbemittel, Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer zum Einsatz kommen. Dabei ist auf Remington´s Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

Die pharmazeutischen Formulierungen können 10 in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Pillen, Suppositorien, Kapseln, transdermale Systeme oder in halbfester Form, zum Beispiel als Salben, Cremes, Gele, Suppositorien, Emulsionen oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Tinkturen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

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

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

25 Die vorliegende Erfindung betrifft die erfindungsgemäßen Verbindungen. Sie können für die Prophylaxe und Therapie von menschlichen Erkrankungen eingesetzt werden, insbesondere von Tumorerkrankungen.

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

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

- Psoriasis,
- Keloide und andere Hyperplasien, die die Haut betreffen,

- gutartige Prostathyperplasien (BPH),
- solide Tumore und
- hämatologische Tumore.

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

Als hämatologische Tumore sind beispielsweise behandelbar

- 10
- multiple Myelome,
  - Lymphome oder
  - Leukämien.

Als Brusttumore sind beispielsweise behandelbar:

- 15
- Mammakarzinome mit positivem Hormonrezeptorstatus
  - Mammakarzinome mit negativem Hormonrezeptorstatus
  - Her-2 positive Mammakarzinome
  - Hormonrezeptor- und Her-2 negative Mammakarzinome
  - BRCA –assoziierte Mammakarzinome
- 20
- entzündliche Mammakarzinome.

Als Tumore des Respirationstraktes sind beispielsweise behandelbar

- nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, wie zum Beispiel Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und
- 25
- kleinzellige Bronchialkarzinome.

Als Tumore des Gehirns sind beispielsweise behandelbar

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

Als Tumore der männlichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar:

- 35
- Prostatakarzinome,
  - Maligne Nebenhodentumore,
  - Maligne Hodentumore und
  - Peniskarzinome.

Als Tumore der weiblichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar:

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

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

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

20

Als Tumore des Urogenital-Traktes sind beispielsweise behandelbar:

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

25

Als Tumore des Auges sind beispielsweise behandelbar:

- Retinoblastome
- Intraokulare Melanome

30 Als Tumore der Leber sind beispielsweise behandelbar:

- Hepatozelluläre Karzinome
- Cholangiozelluläre Karzinome

Als Tumore der Haut sind beispielsweise behandelbar:

- 35 - Maligne Melanome
- Basaliome
- Spinaliome

- Kaposi-Sarkome
- Merkelzellkarzinome

Als Tumore des Kopfes und Halses sind beispielsweise behandelbar:

- 5
- Larynxkarzinome
  - Karzinome des Pharynx und der Mundhöhle
  - Karzinome der Mittellinienstrukturen (wie z.B. NMC, C.A. French, Annu. Rev. Pathol. 2012, 7:247-265)

10 Als Sarkome sind beispielsweise behandelbar:

- Weichteilsarkome
- Osteosarkome

Als Lymphome sind beispielsweise behandelbar:

- 15
- Non-Hodgkin-Lymphome
  - Hodgkin-Lymphome
  - Kutane Lymphome
  - Lymphome des zentralen Nervensystems
  - AIDS-assoziierte Lymphome

20

Als Leukämien sind beispielsweise behandelbar:

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

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

- 30 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
- 35 Karzinomen.

Besonders vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myelischen Leukämien,

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Fertilitätskontrolle des Mannes.

10

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.

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

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

- proliferativen Prozessen einhergehen: atopische Dermatitis; Psoriasis; Pityriasis rubra pilaris; erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedliche Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.; bullöse Dermatosen; Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises; Pruritus; Seborrhoisches Ekzem; Rosacea; Pemphigus vulgaris; Erythema exsudativum multiforme; Balanitis; Vulvitis; Haarausfall wie Alopecia areata; kutane T-Zell Lymphome
- 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, z.B. viral, 10 toxisch, arneimittelinduziert; chronisch aggressive und/oder chronisch intermittierende Hepatitis
  - Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: regionale Enteritis (Morbus Crohn); Colitis 15 ulcerosa; Gastritis; Refluxoesophagitis; Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue
  - Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: Analekzem; Fissuren; Hämorrhoiden; idiopathische Proktitis
  - Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: allergische Keratitis, Uveitis, Iritis; Konjunktivitis; Blepharitis; Neuritis nervi 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, z.B. bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.; Otitis media
  - Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: Hirnödeme, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem; Multiple 25 Sklerose; akute Encephalomyelitis; Meningitis; verschiedene Formen von Krampfanfällen, z.B. BNS-Krämpfe
  - Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: erworbene hämolytische Anämie; idiopathische Thrombozytopenie 30
  - Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: akute lymphatische Leukämie; maligne Lymphome; Lymphogranulomatosen; Lymphosarkome; ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinom
  - Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: endokrine Orbitopathie; thyreotoxische Krise; Thyreoditis de 35 Quervain; Hashimoto Thyreoditis; Morbus Basedow

- Organ- und Gewebstransplantationen, Graft-versus-Host disease
- Schwere Schockzuständen, z.B. anaphylaktischer Schock, systemic inflammatory response syndrome (SIRS)
- Substitutionstherapie bei: angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom; erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenatitis, postinfektiös, Tumoren, Metastasen, etc; angeborene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitaler Hypopituitarismus; erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren, etc
- Emesis, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen, z.B. in Kombination mit einem 5-HT<sub>3</sub>-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, Alzheimer's Krankheit und Parkinson's Krankheit.

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

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myelischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen,

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

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

10

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

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

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

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

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

35

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten

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

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind pharmazeutische Formulierungen in  
15 Form von Tabletten enthaltend eine der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe  
und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeolischen Leukämien,  
Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen,  
Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen,  
Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen,  
20 Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren,  
Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen  
Karzinomen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Auch die Kombination der erfindungsgemässen Verbindung mit einem P-TEFb- oder CDK9-  
 35 Inhibitor, oder mit einem BCL6-Hemmer, ist besonders angezeigt.

In viel versprechender Weise lassen sich die erfindungsgemässen Verbindungen auch mit biologi-

schen Therapeutika wie Antikörpern (z.B. Aflibercept, Alemtuzumab, Bevacizumab, Brentuximumab, Catumaxomab, Cetuximab, Denosumab, Edrecolomab, Gemtuzumab, Ibritumomab, Ipilimumab, Ofatumumab, Panitumumab, Pertuzumab, Rituximab, Tositumumab, Trastuzumab) und rekombinanten Proteinen kombinieren.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen, gegen die Angiogenese gerichteten Therapien positive Effekte erzielen, wie zum Beispiel mit Bevacizumab, Axitinib, Regorafenib, Cediranib, Sorafenib, Sunitinib oder Thalidomid. Kombinationen mit Antihormonen und steroidal metabolischen Enzyminhibitoren sind wegen ihres günstigen

10 Nebenwirkungsprofils besonders geeignet.

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

- eine verbesserte Wirksamkeit bei der Verlangsamung des Wachstums eines Tumors, bei der  
15 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;
- die Möglichkeit einer verträglicheren Therapie mit weniger Nebeneffekten im Vergleich zur  
20 Einzelgabe;
- die Möglichkeit zur Behandlung eines breiteren Spektrums von Tumorerkrankungen;
- das Erreichen einer höheren Ansprechrate auf die Therapie;
- eine längere Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zur heutigen Standardtherapie.

25  

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

### Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I

5

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

Die folgenden Schemata und allgemeinen Arbeitsvorschriften veranschaulichen allgemeine synthetische Zugänge zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), ohne dass die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen als auf diese beschränkt angesehen sein soll. 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepine der allgemeinen Formel (I) lassen sich analog zu in der Literatur beschriebenen Verfahren herstellen. In Abhängigkeit von den vorhandenen Substituenten können gegebenenfalls Schutzgruppenstrategien erforderlich sein, die jedoch dem Fachmann allgemein bekannt sind (T. W. Greene und P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage, Wiley 1999).

In Schema 1 ist die Synthese von 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepinen unter Verwendung einer 3,4-Dihydro-1H-2-benzopyran-Zwischenstufe (III) beschrieben, wobei die Reste R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen aufweisen. Entsprechende Herangehensweisen sind beispielsweise bei F. Gatta et al. *Il Farmaco* – Ed. Sc. 1985, 40, 942 bzw. in WO 1997028135, WO2008124075 oder WO200198280 beschrieben.

Die verwendeten Benzaldehyde der Formel (IIb) sind kommerziell erhältlich bzw. ihre Herstellung ist dem Fachmann bekannt. R<sup>1a</sup> kann auch auf einer späteren Stufe der Synthese eingeführt werden, beispielsweise wie in Schema 5 beschrieben.

Die verwendeten substituierten Phenethylalkohole (II) sind entweder kommerziell erhältlich oder werden in dem Fachmann allgemein bekannter Weise beispielsweise durch Reduktion der entsprechenden Ketone (IIa), z.B. durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF, hergestellt; alternativ sind sie auch durch Umsetzung der korrespondierenden Phenylacetaldehyde mit magnesiumorganischen Verbindungen der Formel R<sup>2</sup>Mg-Halogen, worin Halogen für Chlor, Brom oder Iod steht, zugänglich (siehe dazu z.B. *Organic Letters* 2007, 2103-2106; für die Herstellung der korrespondierenden Phenylacetaldehyde siehe z.B. *Monatshefte für Chemie* 2004, 1289-1295).

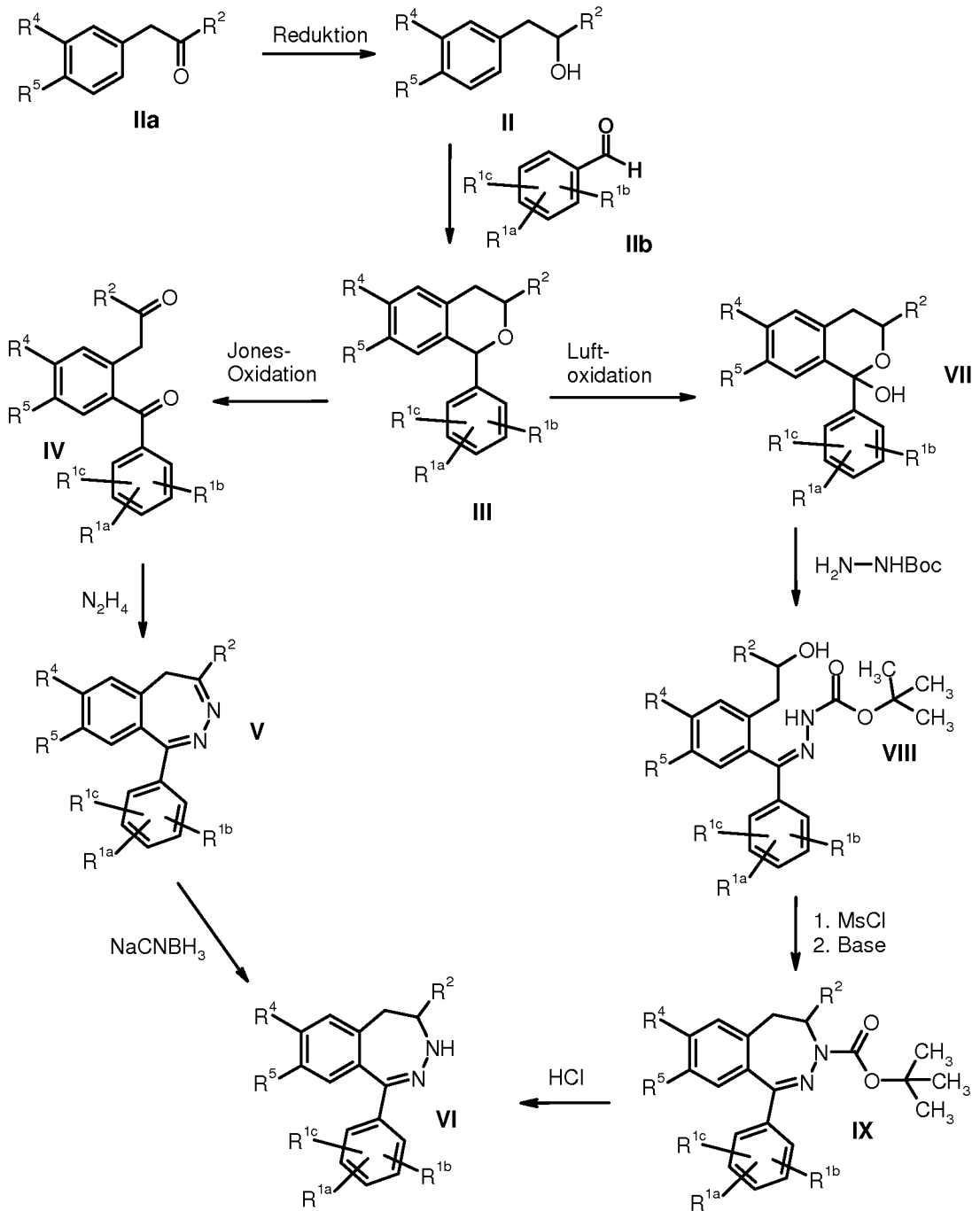
Dieser Syntheseweg wird bevorzugt bei elektronenreich substituierten Phenethylalkoholen (II) (z.B. mit Alkoxy) beschriftet.

3,4-Dihydro-1H-2-benzopyrane (III) werden durch Kondensation der substituierten Phenethylalkohole (II) mit Benzaldehyden (IIb) unter sauren Bedingungen erhalten. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt in Lösungsmitteln wie Toluol oder Dioxan in Anwesenheit von

Salzsäure oder wasserfreiem Zinkchlorid. Die weitere Umsetzung der 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyrane (III) kann auf verschiedenen Wegen erfolgen:

- 5 Oxidative Ringöffnung mittels Chrom(VI)oxid/Schwefelsäure liefert das Diketon (IV), welches mit Hydrazin zum 4-Methyl-1-phenyl-5*H*-2,3-benzodiazepin (V) cyclisiert werden kann (vgl. US5288863). Reduktion mit z.B. Natriumcyanborhydrid (Synthetic Communications, 2002, 32, 527) liefert dann das gewünschte 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinderivat (VI).
- 10 Oxidation von (III) mit Luftsauerstoff liefert das 1-Aryl-3,4-dihydro-1*H*-2-benzopyran-1-ol (VII), das unter Wasserabspaltung mit einem einfach geschützten Hydrazin, beispielsweise H<sub>2</sub>NNHBoc, zu entsprechenden Hydrazonderivaten wie dem N-Boc-Hydrazon (VIII) umgesetzt werden kann. Dieses kann durch Mesylierung und nachfolgende Behandlung mit Base zum Boc-geschützten 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinderivate wie (IX) cyclisiert werden, das wiederum durch Entschützung, beispielsweise einer Boc-Abspaltung in Gegenwart von Säure, in allgemein bekannter Weise in das entsprechende 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinderivat (VI) überführt
- 15 werden kann.

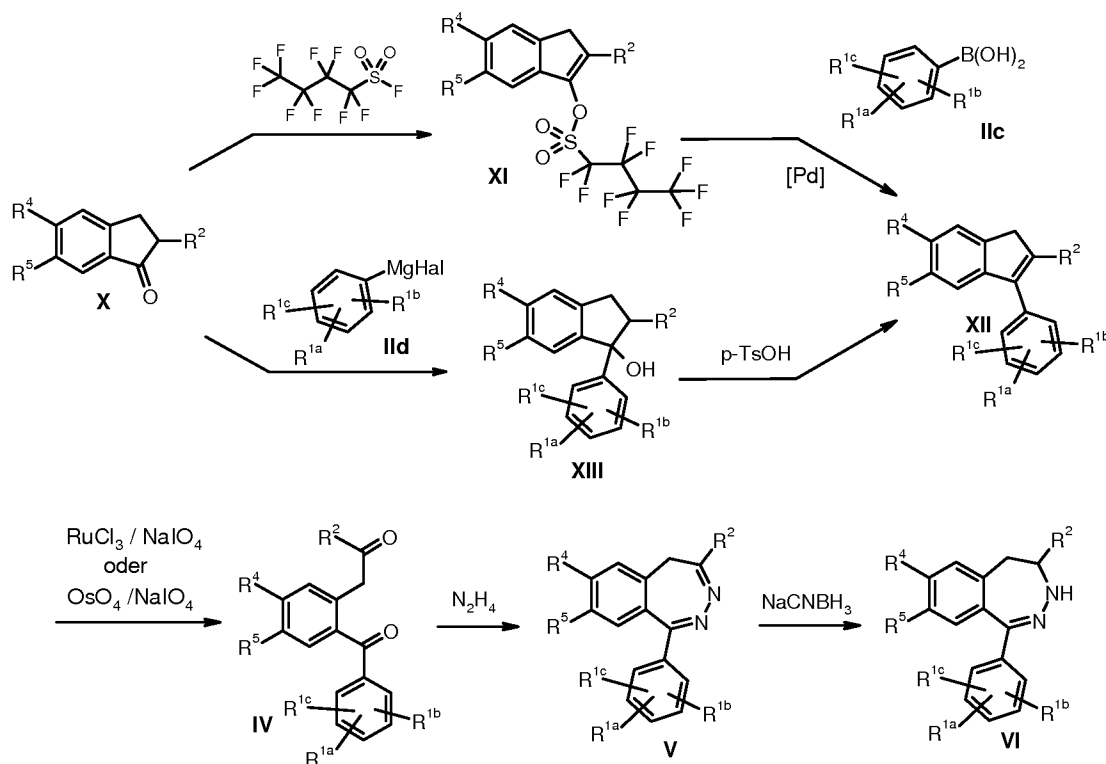
**Schema 1: 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepine via 3,4-Dihydro-1H-2-benzopyrane**



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

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

5



Die Reste R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> in Schema 2 weisen die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf.

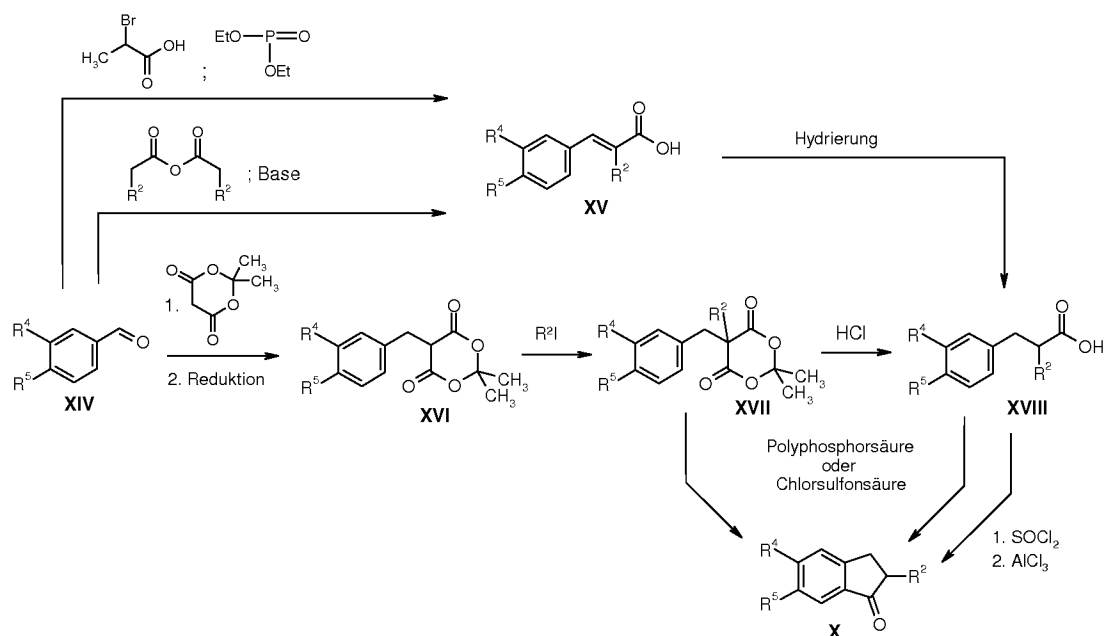
- 10 Das Indanon (X) kann in das entsprechende 3-Phenyl-1*H*-inden (XII) überführt werden. Dazu können folgende Verfahren Verwendung finden:
- Das Indanonderivat (X) kann z.B. in allgemein bekannter Weise in das entsprechende Enol-Nonaflat (XI) überführt, und anschließend durch eine palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplung mit den entsprechenden Boronsäurederivaten (IIc) zum Inden (XII) umgesetzt werden.
- 15 - Das Indanonderivat (X) kann durch Addition von magnesiumorganischen Reagenzien (IIId) in allgemein bekannter Weise in die entsprechenden Indanole (XIII) überführt werden, welche leicht durch säurekatalysierte Eliminierung die entsprechenden Indene (XII) bilden.

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

20

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

### Schema 3: Synthese von Indanonen

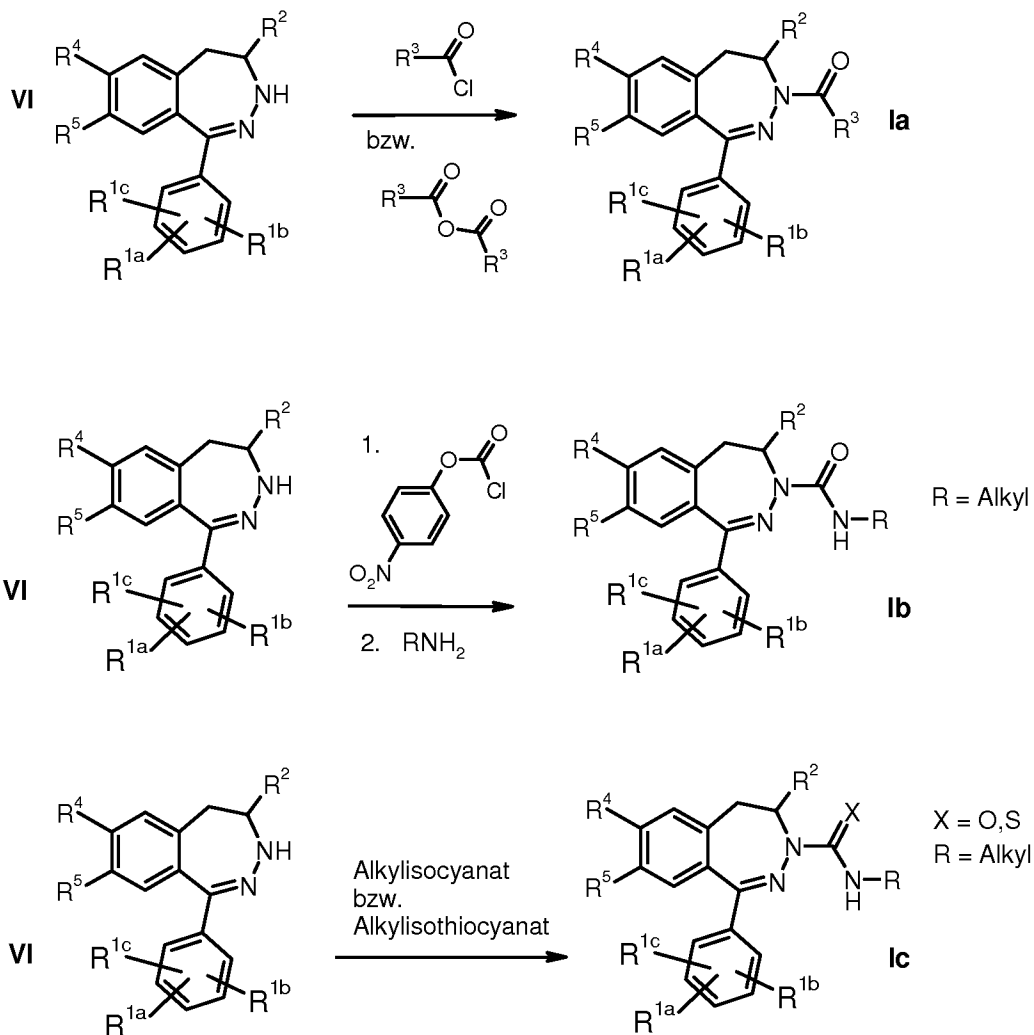


5

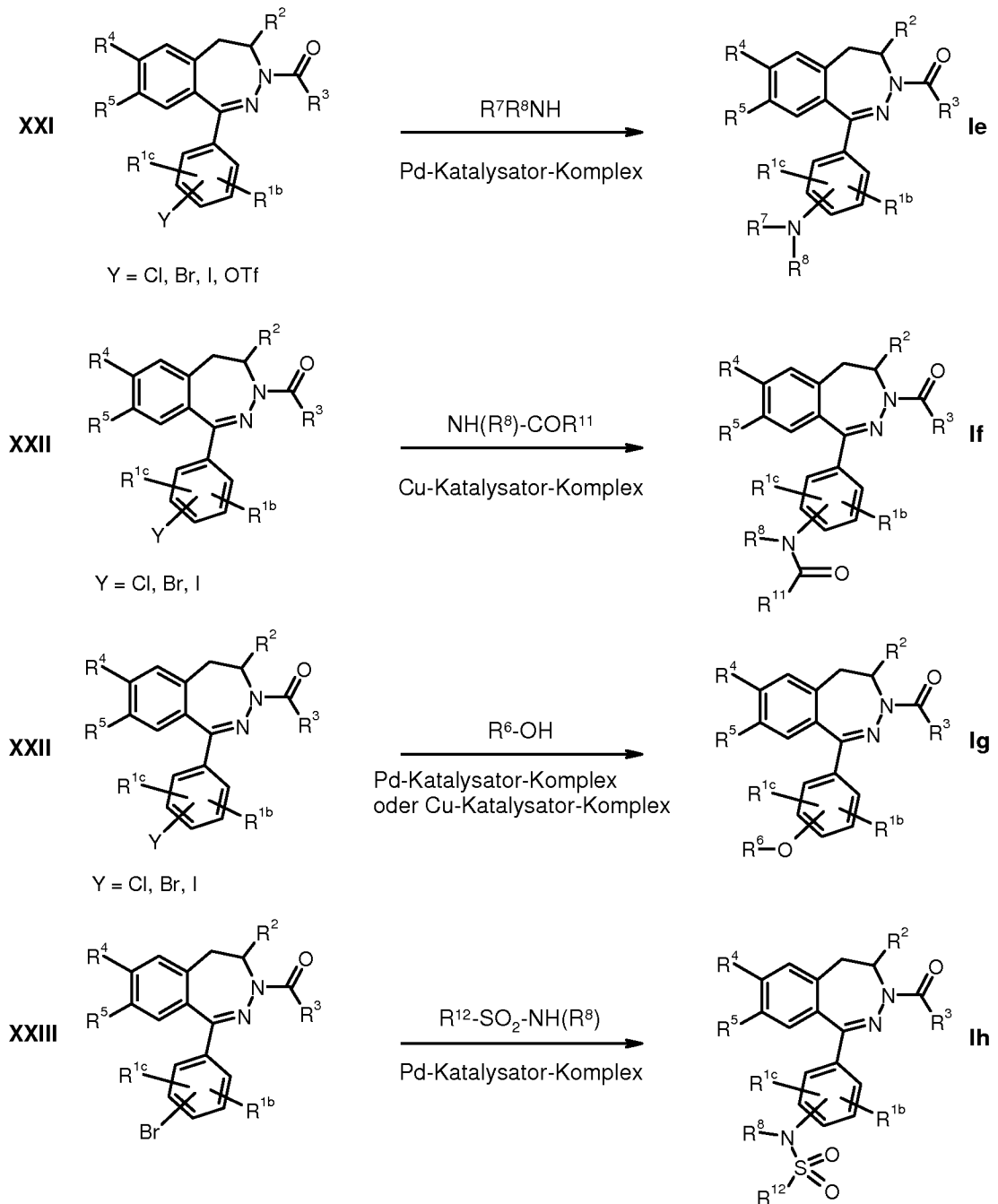
Aus den entsprechenden aromatischen Aldehyden (XIV) können durch literaturbekannte Verfahren z.B. via Perkin-Reaktion (Medicinal Chemistry Research, 2004, Vol. 13, 660) oder Wittig-Reaktion (Journal of Organic Chemistry, 2001, Vol. 66, 3682) die 2-Methyl-3-phenylpropansäuren (XVIII) hergestellt werden. Diese können z.B. mit Chlorsulfonsäure oder Polyphosphorsäure zu den entsprechenden Indanonen (X) cyclisiert werden (vgl. Synthesis **2009**, 627 und Org. Process Res. Dev. **2011**, 15, 570-580, J. Org. Chem. **2005**, 70, 1316 und Bioorg. Med. Chem. Lett. **2011**, 21, 2554-2558).

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

20

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

- 5  $\text{R}^{1a}$  kann auch auf einer späteren Stufe der Synthese eingeführt werden, beispielsweise wie in Schema 5 beschrieben. Die verwendeten Ausgangsmaterialien (XXI), (XXII) und (XXIII) können mit den voranstehend diskutierten und in den Schemata 1 bis 4 dargestellten Synthesemethoden hergestellt werden. Die Reste  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$ ,  $\text{R}^{1c}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  in Schema 5 weisen die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf.

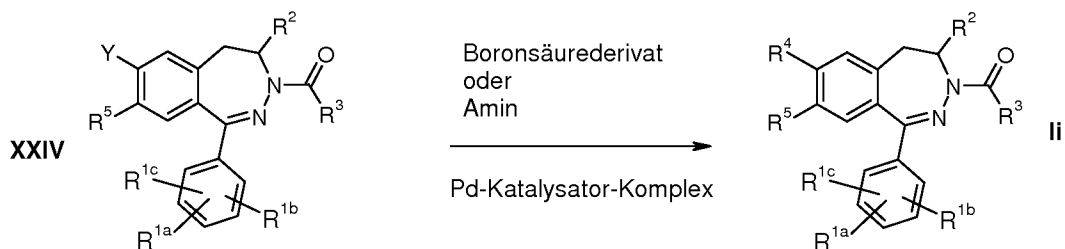
**Schema 5:**

- 5 Schema 5 verdeutlicht die Herstellung von Ausführungsbeispielen, die sich durch dem Fachmann allgemein bekannte Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen, ausgehend z.B. von bromierten Zwischenprodukten (XXI) durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen herstellen lassen (Chem. Sci. 2011, 2, 27; Angew. Chem. 2008, 47, 6338, Accounts of Chemical Research 2008, 41, 1534). Durch Kupfer-katalysierte Reaktionen lassen sich Intermediate vom Typ XXII durch
- 10 Umsetzung mit Amiden in die entsprechenden gekoppelten Derivate (lf) überführen (JACS 2001,

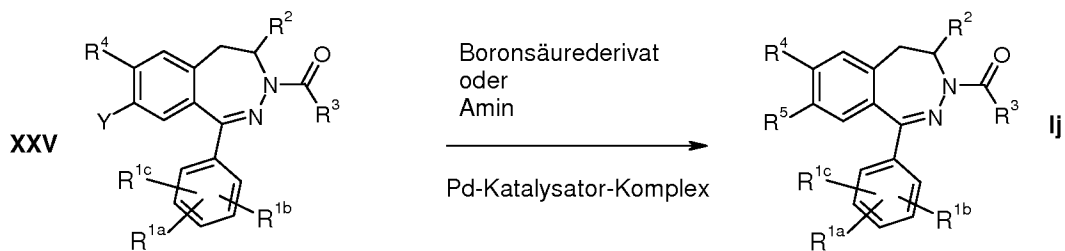
123, 7727; JACS 2002, 124, 7421). Durch Palladium-katalysierte Reaktionen lassen sich Intermediate vom Typ XXII durch Umsetzung mit Alkoholderivaten bzw. durch Kupfer-katalysierte Kupplungen durch Umsetzung mit Phenolderivaten in die jeweils entsprechenden Etherderivate (Ig) überführen (JACS 1997, 119, 3395; Angewandte Chemie, International Edition 5 2006, 45, 1276). N-Arylierte Sulfonamide (Ih) lassen sich ausgehend von Intermediaten vom Typ XXIII durch Palladium-katalysierte Umsetzung mit Sulfonamiden herstellen (Org. Lett. 2011, 2564). Die Intermediate XXI, XXII und XXIII können analog der gezeigten Syntheserouten hergestellt werden.

In Schema 6 wird die Herstellung von Ausführungsbeispielen verdeutlicht, die sich durch dem 10 Fachmann allgemein bekannte Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen, ausgehend z.B. von bromierten Zwischenprodukten (XXIV, XXV) durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen herstellen lassen (Chem. Sci. 2011, 2, 27; Angew. Chem. 2008, 47, 6338, Accounts of Chemical Research 2008, 41, 1534, Journal of Organometallic Chemistry (1999), 576(1-2), 125-146). Die verwendeten Ausgangsmaterialien (XXIV) und (XXV) können mit den voranstehend diskutierten 15 und in den Schemata 1 bis 4 dargestellten Synthesemethoden hergestellt werden. Ausgehend von XXIV und XXV lassen sich durch Palladium-katalysierte Umsetzung mit Boronsäurederivaten die entsprechenden Kupplungsprodukte Ii bzw. Ij erhalten (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; Angewandte Chemie, International Edition (2002), 41(22), 4176-4211).

**Schema 6: Synthese von 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carbonyl-Verbindungen**



Y = Br, Cl, I

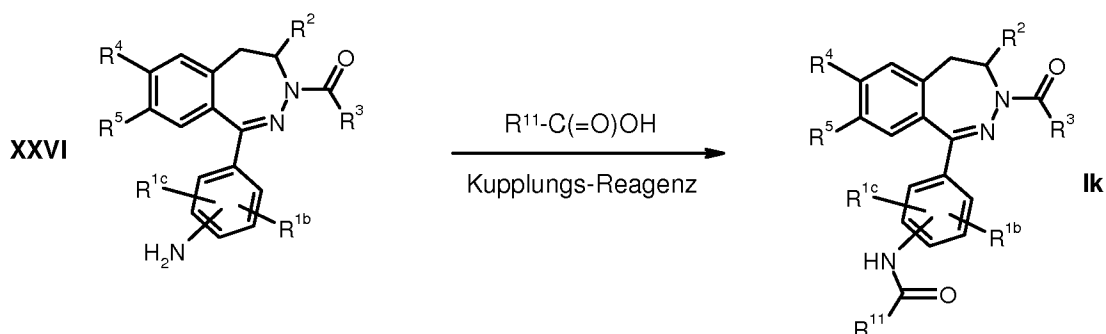


Y = Br, Cl, I

Boronsäurederivate sind kommerziell verfügbar oder in allgemein bekannter Weise herstellbar; für eine Übersicht siehe z.B. D. G. Hall, Boronic Acids, VCH-Wiley-Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2005, ISBN 3-527-30991-8, sowie darin zitierte Literatur.

- 5 Schema 7 verdeutlicht eine Methode zur Herstellung von Ausführungsbeispielen (Ik) ausgehend von Amino-Intermediaten (XXVI) durch dem Fachmann allgemein bekannte Amidkupplungs-Reaktionen mit Carbonsäuren der Formel  $R^{11}-C(=O)OH$  in der Gegenwart von dem Fachmann geläufigen Kupplungsreagentien, beispielsweise Propanphosphonsäure-*cyclo*-anhydrid oder (Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluoroborat.
- 10 Die Herstellung von Amino-Intermediaten (XXVI) ist dem Fachmann bekannt (siehe beispielsweise WO 1997/028135); Carbonsäuren der Formel  $R^{11}-C(=O)OH$  sind dem Fachmann ebenfalls geläufig und in großer struktureller Vielfalt kommerziell erhältlich.

**Schema 7:**



**Abkürzungen:**

ACN	Acetonitril
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
d	Tag
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMP	N-Methylpyrrolidon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
SFC	supercritical fluid chromatography (überkritische Flüssigkeitschromatographie)
THF	Tetrahydrofuran

**LC-MS Methoden:**

- 5 Method 1: Instrument: Waters Acquity LCT; Säule: Phenomenex Kinetex C18, 50 mm x 2.1 mm, 2,6µ; Eluent A: Wasser/0,05% AS, Eluent B: ACN/0,05% AS; Gradient: 0,0 min 98% A → 0,2 min: 98% A → 1,7 min: 10% A → 1,9 min: 10% A → 2 min: 98% A → 2,5 min: 98% A; Fluss: 1,3 ml/min; Säulentemperatur: 60°C; UV-Detektion: 200-400 nm.
- 10 Method 2: Instrument: Waters Acquity Platform ZQ4000; Säule: Waters BEHC 18, 50 mm x 2,1 mm, 1,7µ; Eluent A: Wasser/0,05% AS, Eluent B: ACN/0,05% AS; Gradient: 0,0 min 98% A →

0,2 min: 98% A → 1,7 min: 10% A → 1,9 min: 10% A → 2 min: 98% A → 2,5 min: 98% A;  
Fluss: 1,3 ml/min; Säulentemperatur: 60°C; UV-Detektion: 200-400 nm.

- Methode 3: UPLC-SQD-HCOOH; Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity  
5 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.

#### Präparative HPLC Methoden:

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

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

- Methode XI: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak  
20 IC 5µm 250x20 mm; Eluent: Methanol/ Diethylamin 100:0.1 (v/v); Fluss: 20 ml/min; Temperatur:  
RT; Detektion: UV 280 nm.

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

Methode XIII: System: Sepiatec: Prep SFC 100, Prep FC; Säule: Chiralpak IC 5µm 250x20 mm;  
Eluent: CO<sub>2</sub> / Ethanol 7/3; Fluss: 80 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: UV 254 nm.

- Methode XIV: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak  
30 ID 5µm 250x20 mm; Eluent: Hexan/ 2-Propanol/ Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 25 ml/min;  
Temperatur: RT; Detektion: UV 280 nm.

**Analytische HPLC Methoden:**

Methode C: System: Waters Alliance 2695, DAD 996; Säule: Chiralpak IC 3 $\mu$ m 100x4,6 mm;

Eluent: Hexan / Ethanol 70:30 (v/v); Fluss: 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.

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

Methode G: System: Waters Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 3 $\mu$ m 100x4,6 mm; Eluent: Ethanol / Methanol / DEA 50:50:0,1 (v/v/v); Fluss: 1,0 mL/min;

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

Methode H: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IA 5 $\mu$ m 150x4.6 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol / Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 1,0 mL/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 210 nm.

- 15 Methode I: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 5 $\mu$ m 150x4.6 mm; Eluent: Methanol 100 (v); Fluss: 1,0 mL/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

Methode J: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 5 $\mu$ m 150x4.6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol 70:30 (v/v); Fluss: 1,0 mL/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

- 20 Methode K: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IA 5 $\mu$ m 150x4.6 mm; Eluent: Methanol 100 (v); Fluss: 1,0 mL/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

Methode L: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak ID 5 $\mu$ m 100x4.6 mm; Eluent: CO<sub>2</sub> / 2-Propanol / Diethylamin 6:4:0.2; Fluss: 4,0 mL/min; Druck (outlet):

- 25 100 bar; Säulentemperatur: 37,5°C; Detektion: UV 254 nm.

Methode M: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IC 5 $\mu$ m 100x4.6 mm; Eluent: CO<sub>2</sub> / Methanol 70:30; Fluss: 4,0 mL/min; Druck (outlet): 100 bar; Säulentemperatur: 37,5°C; Detektion: DAD 254 nm.

- 30 Methode N: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak ID 5 $\mu$ m 100x4.6 mm; Eluent: CO<sub>2</sub> / 2-Propanol 70:30; Fluss: 4,0 mL/min; Druck (outlet): 100 bar; Säulentemperatur: 37,5°C; Detektion: DAD 254 nm.

Methode O: System: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak AD-H 5 $\mu$ m 150x4.6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol 70:30 (v/v) +0,1% DEA; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

- 35 Methode P: System: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 3 $\mu$ m 100x4.6 mm; Eluent: Methanol/Diethylamin 100:0.1 (v/v); Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 25°C; Detektion:

DAD 280 nm.

Methode Q: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak IC 3 $\mu$ m 100x4.6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol/ Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 1.0 mL/min;

Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

- 5 Methode R: System: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; Säule: Chiralpak IC 3 $\mu$ m 100x4.6 mm; Eluent: CO<sub>2</sub> / Ethanol 70:30; Fluss: 4.0 mL/min; Druck (outlet): 100 bar;

Säulentemperatur: 37.5°C; Detektion: DAD 254 nm.

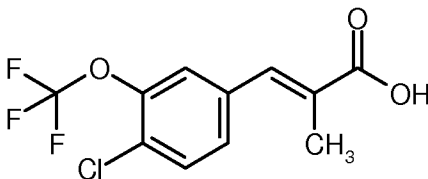
Methode S: System: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Säule: Chiralpak ID 3 $\mu$ m 100x4.6 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol/ Diethylamin 70:30:0.1 (v/v/v); Fluss: 1.0 mL/min;

- 10 Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

### Herstellung der Zwischenverbindungen

#### 15 **Beispiel 1A**

(2E)-3-[4-Chlor-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-methylacrylsäure



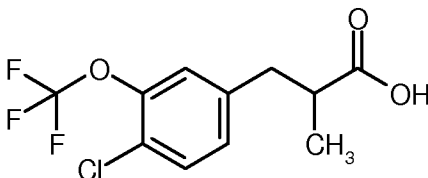
- 10.0 g (44.5 mmol) 4-Chlor-3-(trifluormethoxy)benzaldehyd (CAS [886499-59-8]), 7.53 g (57.9 mmol) Propionsäureanhydrid und 4.49 g (46.8 mmol) Natriumpropionat (CAS [137-40-6]) wurden unter Argon zusammengegeben und 5 h bei 150°C gerührt. Die Mischung wurde noch in der Wärme mit Wasser versetzt und das Gemisch 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 11.68 g (88% d. Th.) des Rohproduktes, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

- 25 LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.31 min; m/z [ES<sup>-</sup>] = 279 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.13 (d, 3H), 7.30 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.73 (s, 1H).

**Beispiel 2A**

(±)-3-[4-Chlor-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-methylpropansäure



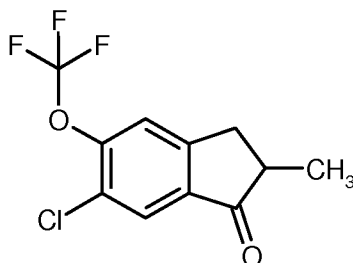
- 5 10.0 g (35.6 mmol) (2*E*)-3-[4-Chlor-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-methylacrylsäure (Beispiel 1A) wurden in Anwesenheit von 289 mg Palladium-Katalysator (10% Pd auf Aktivkohle, 0.27 mmol) in 200 ml Ethylacetat 12 h bei RT unter intensivem Schütteln hydriert (1 atm Wasserstoff-atmosphäre). Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhielt 11.04 g (99%) Rohprodukt, das ohne
- 10 weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

LCMS (Methode 2):  $R_t = 1.27$  min;  $m/z$  [ES<sup>-</sup>] = 281 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.21$  (d, 3H), 2.67-2.81 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.38 (d, 1H).

**15 Beispiel 3A**

(±)-6-Chlor-2-methyl-5-(trifluormethoxy)indan-1-on



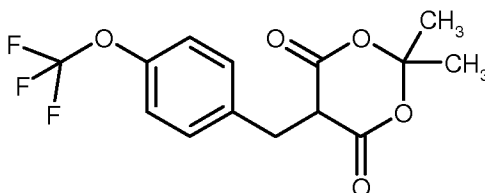
- 10.0 g (35.38 mmol) (±)-3-[4-Chlor-3-(trifluormethoxy)phenyl]-2-methylpropansäure (Beispiel 2A) wurden unter Eisbadkühlung vorsichtig mit 26.3 g (225.7 mmol) Chlorsulfonsäure (CAS [7790-94-5]) versetzt und 3 h im Eisbad nachgerührt. Da der Umsatz noch nicht vollständig war, wurde für weitere 12h bei 7°C gerührt. Dann wurde die Reaktion durch vorsichtige, portionsweise Zugabe von zerstoßenem Eis beendet. Die Mischung wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der
- 25 Rückstand (10g) ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

LCMS (Methode 2):  $R_t = 1.36$  min;  $m/z = 306$  (M+ACN)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.32$  (d, 3H), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.33-3.47 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H).

#### Beispiel 4A

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



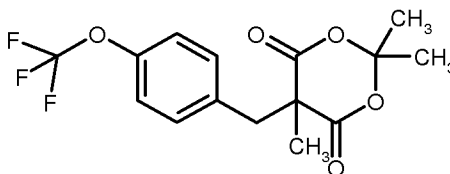
25.4 g (134 mmol) 4-(Trifluormethoxy)benzaldehyd (CAS [659-28-9]), 19.3 g (134 mmol) Meldrumsäure (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion, CAS [2033-24-1]) und 1.93 g (13.4 mmol) Piperidiniumacetat (CAS [4540-33-4]) wurden in 500 ml Ethanol gelöst und 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mittels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

LCMS (Methode 1):  $R_t = 1.33$  min;  $m/z = 319$  (M+H) $^+$

20

#### Beispiel 5A

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



25 32.7 g (103 mmol) 2,2-Dimethyl-5-[4-(trifluormethoxy)benzyl]-1,3-dioxan-4,6-dion (Beispiel 4A) und 21.3 g (154 mmol) Kaliumcarbonat wurden bei RT in 400 ml DMF vorgelegt und langsam 72.9 g (514 mmol, 32.0 ml) Iodmethan zugetropft. Die Mischung wurde 1.5 h kräftig bei RT gerührt und dann auf Wasser gegeben. Es wurde 3x mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet.

30 Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt (32.5 g farbloses Öl)

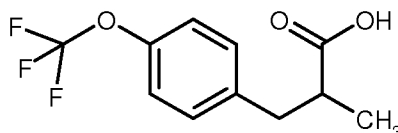
mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhielt 20.0 g (55% d. Th.) des gewünschten Produkts als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 0.99 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.31 (s, 2H).

5

### Beispiel 6A

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



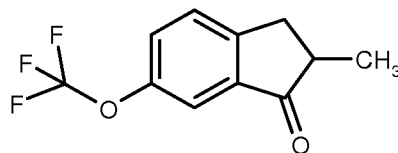
10 19.0 g (57.2 mmol) 2,2,5-Trimethyl-5-[4-(trifluormethoxy)benzyl]-1,3-dioxan-4,6-dion (Beispiel 5A) wurden in 90 ml Dioxan und 35 ml konz. wässrige Salzsäure aufgenommen und 2 h bei 125 °C unter Rückfluss erhitzt. Man ließ die Mischung abkühlen und entfernte die Lösemittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand (19.5 g farbloses Harz) wurde 1 h auf 200°C erhitzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

15 LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.21 min; m/z [ES<sup>-</sup>] = 247 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.12 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 4H).

### Beispiel 7A

20 (±)-2-Methyl-6-(trifluormethoxy)indan-1-on



17.2 g (69.3 mmol) rohe (±)-2-Methyl-3-[4-(trifluormethoxy)phenyl]propansäure (Beispiel 6A) wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei RT 12.1 ml (16.6 g, 166 mmol) Thionylchlorid und 0.16 ml DMF zugegeben. Anschließend wurde ca. 30 min unter Rückfluss erhitzt, bis die  
 25 Gasentwicklung beendet war. Man ließ die Lösung abkühlen und entfernte die Lösemittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand (gelber Feststoff) wurde in 35 ml Dichlormethan aufgenommen und bei RT zu einer Suspension von 10.2 g (76.2 mmol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 200 ml Dichlormethan getropft. Die dunkelrote Lösung wurde 30 min gerührt, dann auf Wasser gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde 3x mit  
 30 Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser, ges.

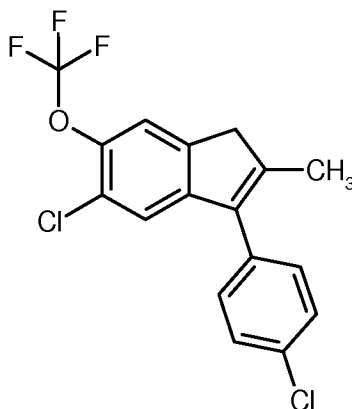
Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden entfernt und der Rückstand (10.0 g) flashchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Dioxan). Man erhielt 5.84 g (14% d. Th.) des Produkts als gelbes Öl.

LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.27 min; m/z = 231 (M+H)<sup>+</sup>; 272 (M+ACN+H)<sup>+</sup>

5

### Beispiel 8A

5-Chlor-3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-6-(trifluormethoxy)-1*H*-inden



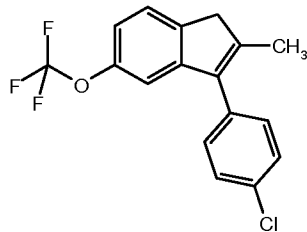
- 10 10.6 g (40.06 mmol) (±)-6-Chlor-2-methyl-5-(trifluormethoxy)indan-1-on (Beispiel 3A) wurden unter Argon in 30 ml THF vorgelegt und bei RT 60.1 ml 4-Chlorphenylmagnesiumbromid (1M in Diethylether, 60.1 mmol) so langsam zugetropft, dass die Temperatur der Lösung unter 30°C blieb. Man ließ für weitere 16 h bei RT rühren und versetzte die Lösung dann mit Wasser. Es wurde 3x mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet
- 15 und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 300 ml Dichlormethan aufgenommen, 55 mg 4-Toluolsulfonsäure-monohydrat zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, 1x mit Dichlormethan und 2x mit mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am
- 20 Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 11.19 g (65% d. Th.) des Produkts.

LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.81 min; m/z = 360 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.13 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (s, br, 1H), 7.46 (d, 2H).

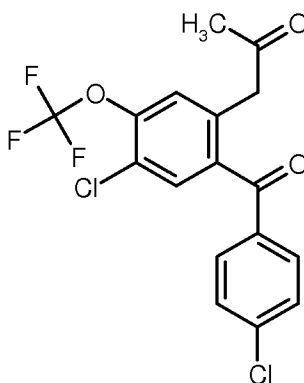
25

Analog Beispiel 8A wurde folgende Verbindung aus Beispiel 7A hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
9A		3-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-5-(trifluormethoxy)-1H-inden	LCMS (Methode 1): $R_t = 1.76$ min; $m/z = 325$ (M+H) <sup>+</sup>

### Beispiel 10A

- 5 1-[4-Chlor-2-(4-chlorbenzoyl)-5-(trifluormethoxy)phenyl]propan-2-on

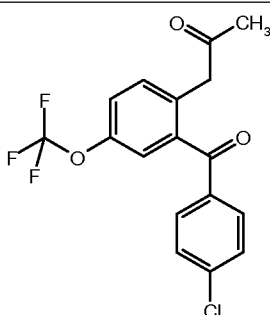


- 11 g (30.63 mmol) 5-Chlor-3-(4-chlorphenyl)-2-methyl-6-(trifluormethoxy)-1H-inden (Beispiel 8A) wurden in 206 ml eines 2:2:3 Gemisches aus n-Hexan, Acetonitril und Wasser vorgelegt und 138 mg (0.61 mmol) Ruthenium(III)chlorid-Hydrat (CAS [14898-67-0]) zugegeben. Es wurde auf 10 0°C abgekühlt und innerhalb von 1 h 13.1 g (61.3 mmol) Natriumperodat portionsweise eingetragen. Nach 3 h Rühren unter Eisbadkühlung wurde mit Wasser versetzt und 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über einen wasserabscheidenden Filter filtriert und danach die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt. Man erhielt 2.24 g (19% d. Th.) des 15 Produkts.

LCMS (Methode 1):  $R_t = 1.54$  min;  $m/z = 391, 393$  (Cl-Isotopenmuster, M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.20$  (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 7.21 (s, br, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.77 (d, 2H).

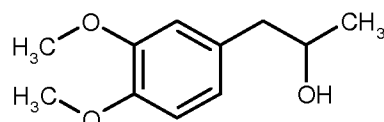
Analog Beispiel 10A wurde folgende Verbindung aus dem entsprechenden 2-Methyl-1H-inden 9A hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
11A		1-[2-(4-Chlorobenzoyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl]propan-2-on	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 2.05 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 7.31 – 7.33 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.50 – 7.56 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.68 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R <sub>t</sub> = 1.45 min; m/z = 357 (M+H) <sup>+</sup>

5

**Beispiel 12A**

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



147 mg (3.86 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurden bei 0°C in 30 ml THF vorgelegt und 1.00 g  
 10 (5.15 mmol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)propan-2-on (CAS [776-99-8]), gelöst in 10 ml THF, zuge tropft. Man ließ 2 h bei 0°C nachrühren und gab dann vorsichtig nacheinander 0.1 ml Wasser, 0.1 ml 2M Natronlauge und weitere 0.3 ml Wasser zu. Nach weiteren 30 min Rühren bei RT  
 15 filtrierte man über Kieselgel/Natriumsulfat ab, wusch mit Ethylacetat nach und engte das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Man erhielt 950 mg Produkt (82% d. Th.), das direkt weiter umgesetzt wurde.

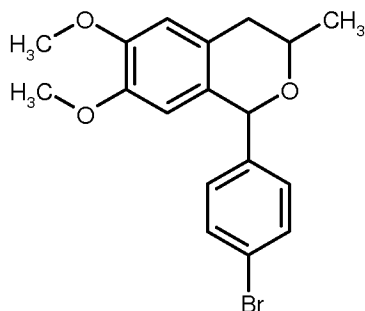
LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0.82 min; m/z = 197 (M+H)<sup>+</sup>; 179 (M-H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>

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

20

**Beispiel 13A**

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



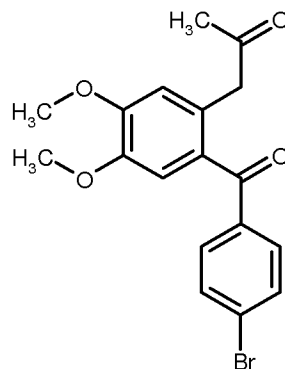
- 5 349.2 g (1.779 mol) (±)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol (Beispiel **12A**) und 329.2 g (1.779 mol) 4-Brombenzaldehyd (CAS [1122-91-4]) wurden bei RT in 3 l Toluol vorgelegt und mit 140 ml Salzsäure (36% wässrige Lösung) versetzt und für 2 Tage bei RT gerührt. Dann wurde die Mischung auf 2 l Wasser gegossen und 2x mit je 2 l Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 1x mit ges. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 1x mit 2 l Wasser
- 10 gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer reduziert. Dabei fiel das Produkt als farbloser Feststoff aus. Kurz vor der Trockene wurde 1 l Hexan zugegeben und im Eisbad abgekühlt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Hexan gewaschen und dann im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 598.9 g (93% d. Th) des Produktes (Isomergemisch), das ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wurde.
- 15 LCMS (Methode 2):  $R_t = 1.44$  min;  $m/z = 363; 365$  (Br-Isotopenmuster,  $M+H$ )<sup>+</sup>

Analog Beispiel **13A** wurden folgende Verbindungen aus Beispiel **12A** und 3-Brombenzaldehyd bzw. 3-Brom-4-fluorbenzaldehyd hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
<b>14A</b>		(±)-1-(3-Bromphenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3-methyl-1 <i>H</i> -2-benzopyran	LCMS (Methode 3): $R_t = 1.40$ min; $m/z = 363; 365$ ( $M+H$ , Br-Isotopenmuster) <sup>+</sup>
<b>15A</b>		(±)-1-(3-Brom-4-fluorphenyl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -2-benzopyran	LCMS (Methode 3): $R_t = 1.44$ min; $m/z = 381; 383$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$ ) <sup>+</sup>

**Beispiel 16A**

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



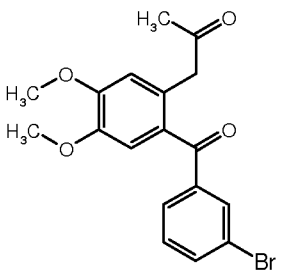
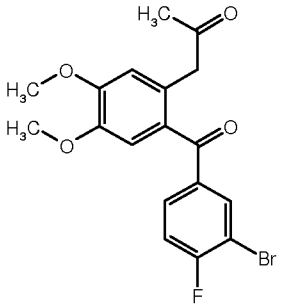
Herstellung von Jones Reagenz:

- 5 267g Chrom-VI-oxid ( $\text{CrO}_3$ ) wurde vorsichtig in 230 ml Schwefelsäure (95-97%) eingetragen. Dabei wurde mit Wassereis und Wasser gekühlt, so dass die Innentemperatur bei 35-40°C lag. Anfangs fiel ein orangenes Kristallisat an, das sich unter der Wasserzugabe langsam auflöste. Nach Zugabe von 500ml Wasser hatte sich bis auf geringen Bodensatz alles gelöst. Es wurde für 30 min bei RT gerührt, dann in eine Flasche überführt und auf 1000 ml mit Wasser aufgefüllt. Es
- 10 resultierte eine ca. 2.6 M Lösung.

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

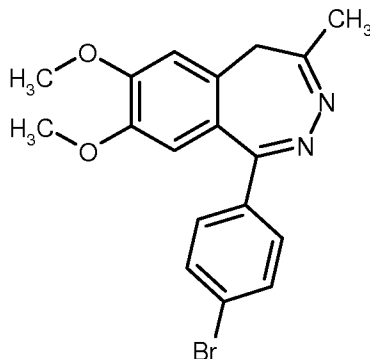
LCMS (Methode 2):  $R_t = 1.26$  min;  $m/z = 377; 379$  (Br-Isotopenmuster,  $M+H$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.07$  (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.72 (d, 2H).

Analog Beispiel **16A** wurden aus Beispielen **14A** und **15A** folgende Diketone hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
<b>17A</b>		1-[2-(3-Bromobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]propan-2-on	LCMS (Methode 3): $R_t = 1.21$ min; $m/z = 377; 379$ (M+H, Br-Isotopenmuster) <sup>+</sup>
<b>18A</b>		1-[2-(3-Brom-4-fluorobenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]propan-2-on	LCMS (Methode 3): $R_t = 1.25$ min; $m/z = 395; 397$ (Br-Isotopenmuster, M+H) <sup>+</sup>

## 5 Beispiel 19A

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



- 471 g (1.249 mol) 1-[2-(4-Brombenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]propan-2-on (Beispiel **16A**)  
 wurden in 4.5 l Ethanol bei 0°C vorgelegt und tropfenweise mit 402 ml Hydrazinhydrat (6.62 mol)  
 10 versetzt. Man ließ auf RT kommen und rührte für 2 Tage bei dieser Temperatur. Vom Feststoff  
 wurde abdekantiert und der klare Überstand am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Man gab 8 l  
 Eiswasser zu, dabei fiel ein beigefarbener Feststoff aus. Die Suspension wurde für 2 Tage gerührt,  
 der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und dann im Vakuum bei 50°C getrocknet.  
 Man erhielt 409.8 g (88 % d. Th) des Produktes, das ohne weitere Reinigung direkt weiter  
 15 umgesetzt wurde.

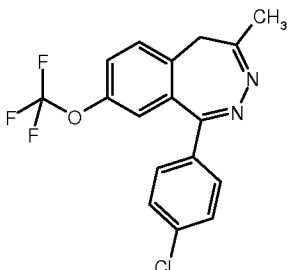
LCMS (Methode 2):  $R_t = 1.20$  min;  $m/z = 373; 375$  (Br-Isotopenmuster,  $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.04$  (s, 3H), 2.72 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.64 (d, 2H).

5

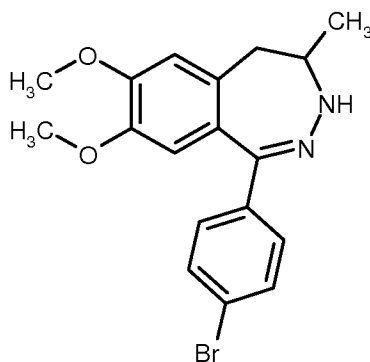
Analog Beispiel **19A** wurden aus den Beispielen **10A**, **11A**, **17A** und **18A** folgende 5*H*-2,3-Benzodiazepine hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
<b>20A</b>		1-(3-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 2.15$ (s, 3H), 2.98 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.55 (dbr, 1H), 7.61 (dbr, 1H), 7.86 (m, 1H). LCMS (Methode 3): $R_t = 1.15$ min; $m/z = 373; 375$ ( $M+H$ , Br-Isotopenmuster) <sup>+</sup>
<b>21A</b>		1-(3-Brom-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 2.16$ (s, 3H), 2.99 (d, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.74 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): $R_t = 1.21$ min; $m/z = 381; 383$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$ ) <sup>+</sup>
<b>22A</b>		8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-7-(trifluormethoxy)-5 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 2.20$ (s, 3H), 3.10 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 7.29 (s, br, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.62 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.55$ min; $m/z = 387$ (Cl-Isotopenmuster, $M+H$ ) <sup>+</sup>

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
23A		1-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-8-(trifluormethoxy)-5H-2,3-benzodiazepin	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ = 2.05 (s, 3H), 2.89 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 7.20 (s, br, 1H), 7.49 – 7.54 (m, 4H), 7.59 – 7.66 (m, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t$ = 1.44 min; $m/z$ = 353 (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 24A**

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



5

1.99 g (5.33 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin (Beispiel 19A) wurden bei RT in 200 ml Methanol vorgelegt, 3.0 ml 2M Salzsäure zugegeben und 1.68 g (26.6 mmol) Natriumcyanoborhydrid eingetragen. Man ließ 1 h bei RT rühren, dann wurde die Mischung mit 2M Natronlauge alkalisch gestellt (pH ca. 8). Das Methanol wurde am

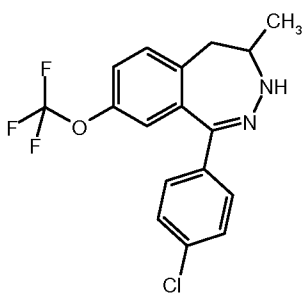
10 Rotationsverdampfer weitgehend entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 1.56 g (78% d.  
15 Th.) des Produkts als gelbes kristallisierendes Harz.

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

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 1.09 (d, 3H), 2.58 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.77 – 3.82 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.47 (d, 2H).

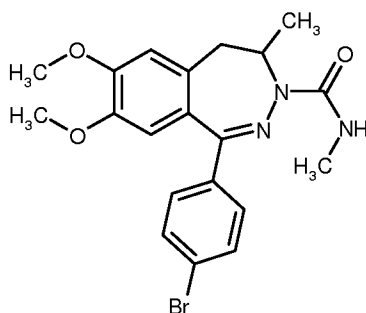
Analog Beispiel **24A** wurden aus Beispielen **20A**, **21A**, **22A** und **23A** folgende 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepine hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
<b>25A</b>		(±)-1-(3-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.28 (d, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.45 (dbr, 1H), 7.48 (dbr, 1H), 7.75 (m, 1H). LCMS (Methode 3): R <sub>t</sub> = 0.99 min; m/z = 375; 377 (M+H, Br-Isotopenmuster) <sup>+</sup>
<b>26A</b>		(±)-1-(3-Brom-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.29 (d, 3H), 2.61 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.81 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): R <sub>t</sub> = 1.03 min; m/z = 393; 395 (Br-Isotopenmuster, M+H) <sup>+</sup>
<b>27A</b>		(±)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.34 (d, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.99 (dd, 1H), 4.07-4.21 (m, 1H), 7.24 (s, br, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.49 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R <sub>t</sub> = 1.63 min; m/z = 389 (Cl-Isotopenmuster, M+H) <sup>+</sup>

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
28A		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.10 (d, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.99 (dd, 1H), 3.76 – 3.83 (m, 1H), 6.84 (s, br, 1H), 7.21 – 7.24 (m, 1H), 7.32 – 7.38 (m, 5H), 7.64 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.50 min; m/z = 355 (M+H) <sup>+</sup>

### Beispiel 29A

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



1.56 g (4.16 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin (Beispiel **24A**) wurden bei RT in 50 ml THF gelöst, 1.68 g (8.31 mmol) 4-Nitrophenylchloroformat (CAS [7693-46-1]) zugetropft und 1 h bei RT gerührt. Die klare gelbe Lösung wurde dabei langsam trüb. Es wurden 20.8 ml (41.6 mmol) 2M Lösung von Methylamin in THF zugetropft und die Mischung 5 h bei 60°C gerührt. Man ließ langsam auf RT kommen, engte am Rotationsverdampfer ein, verteilte die Mischung zwischen Wasser und Ethylacetat und trennte die Phasen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Da die Umsetzung nicht vollständig war (UPLC/MS-Kontrolle), wurde die Reaktion mit dem erhaltenen Rohprodukt/Zwischenprodukt/ Ausgangsmaterial-Gemisch erneut analog durchgeführt, um vollständigen Umsatz zu erhalten. Das dann erhaltene Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 1.90 g (100% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelben Schaum.

LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.33 min; m/z = 432; 434 (Br-Isotopenmuster, M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 0.92 (d, 3H), 2.64 (d, 3H), 2.67 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 3.53

(s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.03 – 5.11 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.60 (q, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.56 (s, 4H).

### Enantiomerentrennung

- 19.9 g der unter **29A** hergestellten Verbindung wurden mittels chiraler präparativer HPLC unter folgenden Bedingungen in die Enantiomere getrennt:
- 5 System: SFC Prep 400; Säule: Chiralpak AZ-H 5 $\mu$ m 250x50 mm; Eluent: CO<sub>2</sub> / Isopropanol 75:25 (v/v); Fluss: 300 ml/min; Temperatur: 38°C; Druck 80 bar; Lösung: 5 g / 100 ml Methanol / Acetonitril 50:50 (v/v); Detektion: UV 220 nm.

### 10 Beispiel 29-1A:

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

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

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

### 15 Beispiel 29-2A:

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

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

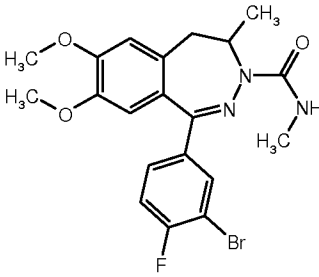
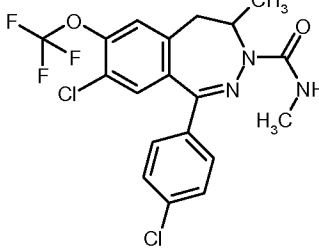
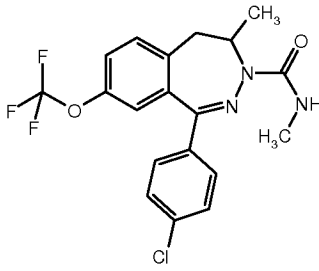
Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +81.3^\circ$  (c = 1.00; Methanol)

20

Analog Beispiel **29A** wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinen **25A**, **26A**, **27A** und **28A** hergestellt. Die Vollständigkeit der Umsetzung zum intermediär gebildeten 4-Nitrophenylcarbammat bzw. zum Methylharnstoff wurde mittels UPLC/MS geprüft. Bei unvollständigem Umsatz wurde die Reaktion mit dem Rohproduktgemisch erneut

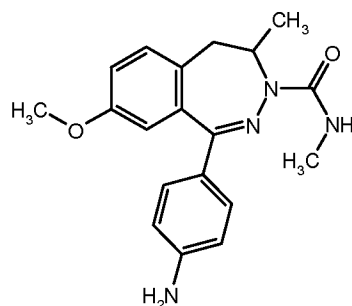
25 analog durchgeführt.

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
<b>30A</b>		(±)-1-(3-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (500MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta =$ 0.95 (d, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.12 (dd, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.48 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.39 (dbr, 1H),

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			7.52 (dbr, 1H), 7.64 (m, 1H). LCMS (Methode 3): $R_t = 1.27$ min; $m/z = 432; 434$ (M+H, Br-Isotopenmuster) <sup>+</sup>
<b>31A</b>		(±)-1-(3-Brom-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 0.95$ (d, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.48 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.69 (dd, 1H). LCMS (Methode 3): $R_t = 1.31$ min; $m/z = 450; 452$ (Br-Isotopenmuster, M+H) <sup>+</sup>
<b>32A</b>		(±)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 0.95$ (d, 3H), 2.92 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 5.51-5.60 (m, 1H), 6.50 (q, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.43 (d, 2H). LCMS (Methode 1): $R_t = 1.61$ min; $m/z = 446$ (Cl-Isotopenmuster, M+H) <sup>+</sup>
<b>33A</b>		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-N,4-dimethyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 0.91$ (d, 3H), 2.90 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 5.46 – 5.55 (m, 1H), 6.47 – 6.52 (m, 1H), 6.94 (s, br, 1H), 7.17 – 7.29 (m, 2H), 7.39 (s, 4H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.53$ min; $m/z = 412; 414$ (Cl-Isotopenmuster, M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 34A**

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



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

UPLC/MS (Methode 3):  $R_t = 0.92$  min;  $m/z = 339$  (M+H)<sup>+</sup>

- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1.07$  (d, 3H), 2.37 (dd, 1H), 2.60 (d, 3H), 2.81 (dd 1H), 3.69 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 5.70 (sbr, 2H), 6.19 (qbr, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.57 (d, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.45 (d, 2H).
- 10

Enantiomerentrennung (präparative Methode III)

**Beispiel 34-1A:** (4*R*)-1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

1.64 g, gelber Feststoff, HPLC (Methode C):  $R_t = 5,05$  min, Reinheit 99%

- 15 Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -637.8^\circ \pm 0.12^\circ$  (c = 1.040; MeOH)

**Beispiel 34-2A:** (4*S*)-1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

1.71 g, gelber Feststoff, HPLC (Methode C):  $R_t = 6.75$  min, Reinheit 95%

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +604.9^\circ \pm 0.10^\circ$  (c = 1.030; MeOH)

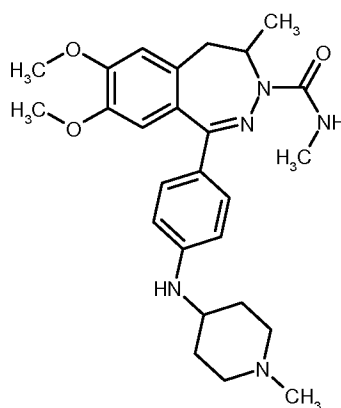
Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne die Erfindung auf diese Beispiele einzuschränken.

5

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1

(±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



10

100 mg (231  $\mu\text{mol}$ ) ( $\pm$ )-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **29A**) wurden unter Argon in 5 ml entgastem Toluol vorgelegt. Es wurden 32  $\mu\text{l}$  (29 mg, 254  $\mu\text{mol}$ ) 4-Amino-1-methylpiperidin, 31 mg (324  $\mu\text{mol}$ ) Natrium-*tert.*-butanolat und 9 mg (12  $\mu\text{mol}$ ) Chlor-(2-dicyclohexylphosphino-2,4,6-triisopropyl-1,1-biphenyl)[2-(2-amino-1,1-biphenyl)]palladium(II) (CAS [1310584-14-5]) zugegeben. Die Mischung wurde erneut entgast, mit Argon gesättigt und dann 16 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung zwischen 15 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 15 ml Ethylacetat verteilt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand (126 mg gelbes Öl) flashchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Ethylacetat). Man erhielt 79 mg (73% d. Th.) des gewünschten Produkts als gelben Feststoff.

20

LCMS (Methode 2):  $R_t = 0,70$  min;  $m/z = 466$  (M+H)<sup>+</sup>

25

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,20$  (d, 3H), 1,55 – 1,67 (m, 4H), 2,17 – 2,24 (m, 2H), 2,09 – 2,17 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,73 (dd, 1H), 2,84 – 2,91 (m, 1H), 2,90 (d, 3H), 2,93 (dd, 1H), 3,40 (s,

br, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,23 – 5,30 (m, 1H), 5,98 (q, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,49 (d, 2H).

#### Enantiomerentrennung

78 mg ( $\pm$ )-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-  
5 3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 1) wurden mittels chiraler präparativer HPLC unter folgenden Bedingungen in die Enantiomere getrennt:

System: Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501; Säule: Chiralpak IC 5 $\mu$ m 250x30 mm; Eluent: Ethanol / Methanol / Diethylamin 50:50:0.1 (v/v/v); Fluss: 40 mL/min; Temperatur: RT; Lösung: 78 mg / 3.3 mL MeOH; Injektion: 3 x 1.1 mL; Detektion:  
10 UV 254 nm.

**Beispiel 1-1:** (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

20 mg gelblicher Feststoff, HPLC (Methode G):  $R_t = 2,38$  min, Reinheit >99,9%

15 Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = 362,3^\circ \pm 0,55^\circ$  (c = 1,00; Methanol)

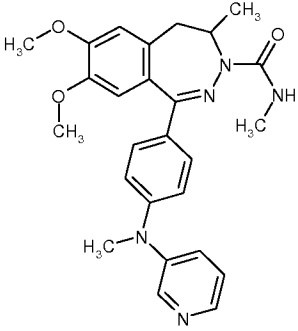
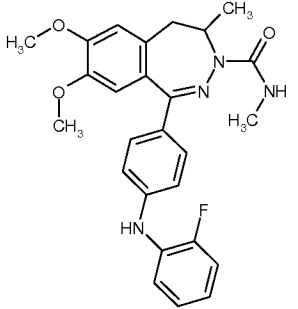
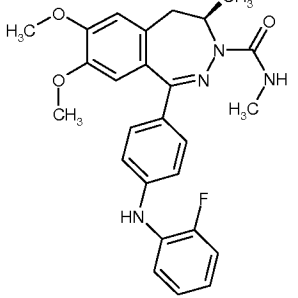
**Beispiel 1-2:** (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

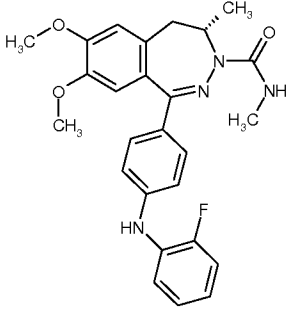
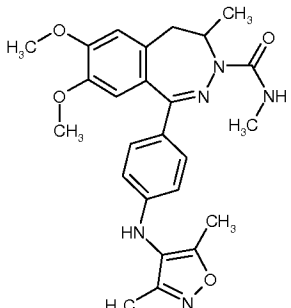
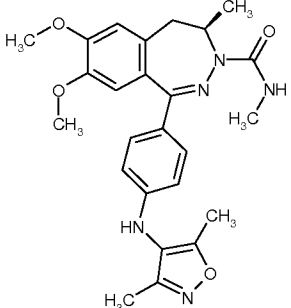
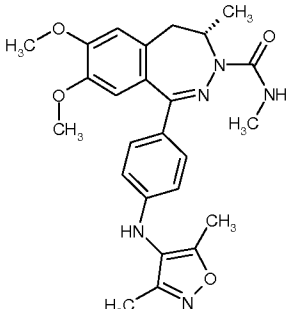
24 mg gelblicher Feststoff, HPLC (Methode G):  $R_t = 2,86$  min, Reinheit 98,5%

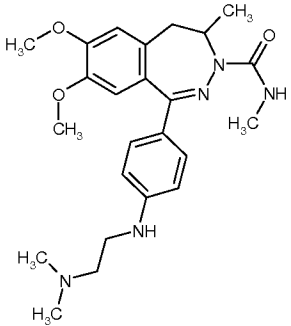
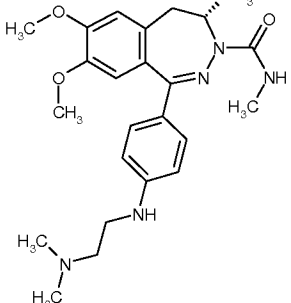
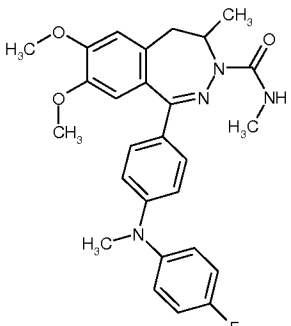
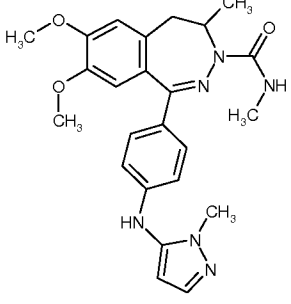
Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -360,4^\circ \pm 0,44^\circ$  (c = 1,00; Methanol)

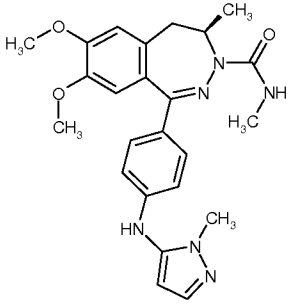
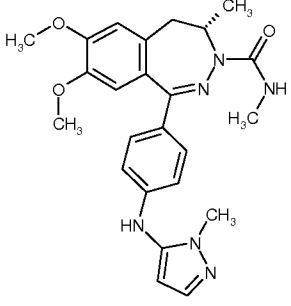
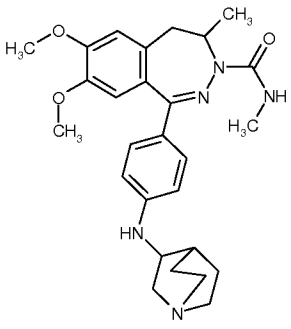
20

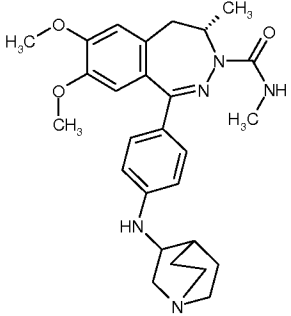
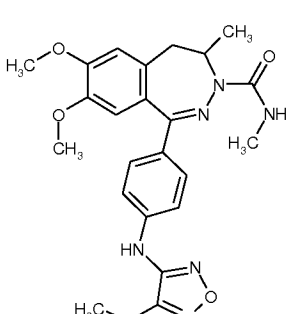
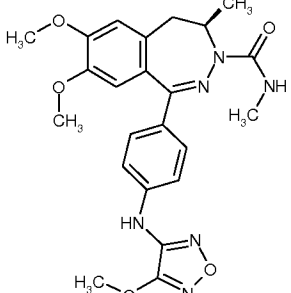
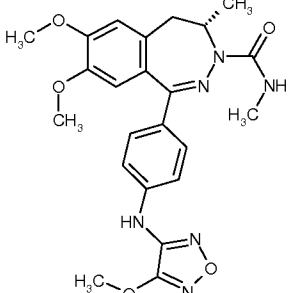
Analog Beispiel 1 wurden aus dem racemischen Beispiel 29A (gegebenenfalls mit anschließender Enantiomerentrennung) bzw. aus dem enantiomerenreinen Beispiel 29-2A und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen folgende Beispielverbindungen hergestellt:

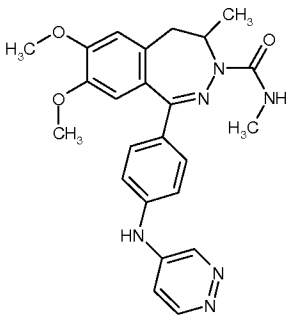
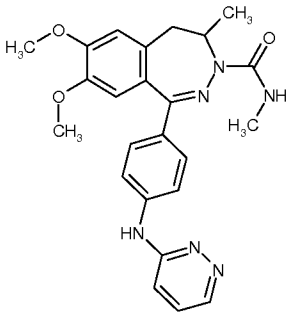
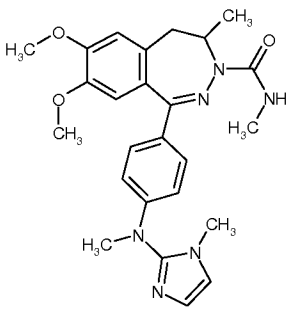
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
2		<p>(±)-7,8-Dimethoxy- N,4-dimethyl-1-{4- [methyl(pyridin-3- yl)amino]phenyl}-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin-3- carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1,00 (d, 3H), 2,43 - 2,53 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,85 - 4,97 (m, 1H), 6,33 (q, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,24 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0,87 min; m/z = 460 (M+H)<sup>+</sup></p>
3		<p>(±)-1-{4-[(2- Fluorophenyl)amino]phe- nyl}-7,8-dimethoxy- N,4-dimethyl-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin-3- carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1,02 (d, 3H), 2,40 - 2,50 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,82 - 4,92 (m, 1H), 6,27 (q, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 7,11 (dt, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,29 (s, 1H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1,28 min; m/z = 463 (M+H)<sup>+</sup></p>
3-1		<p>(4R)-1-{4-[(2- Fluorophenyl)amino]phe- nyl}-7,8-dimethoxy- N,4-dimethyl-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin-3- carboxamid</p>	<p>Chirale HPLC (Methode K): R<sub>t</sub> = 3,58 min</p>

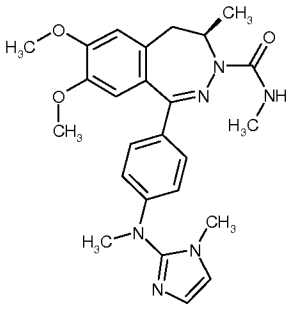
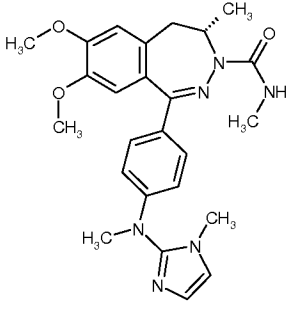
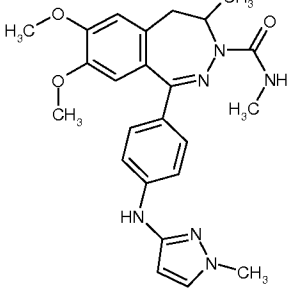
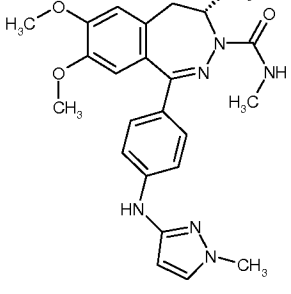
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
3-2		(4 <i>S</i> )-1-{4-[(2-Fluorphenyl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Chirale HPLC (Methode K):  $R_t = 7,10$ min
4		(±)-1-{4-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta = 1,03$ (d, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,41 (dd, 1H), 2,58 (d, 3H), 2,78 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,77 - 4,89 (m, 1H), 6,18 (q, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,52 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (s, 1H).  LCMS (Methode 2): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 464$ (M+H) <sup>+</sup>
4-1		(4 <i>R</i> )-1-{4-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Chirale HPLC (Methode M):  $R_t = 2,96$ min
4-2		(4 <i>S</i> )-1-{4-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Chirale HPLC (Methode M):  $R_t = 3,95$ min

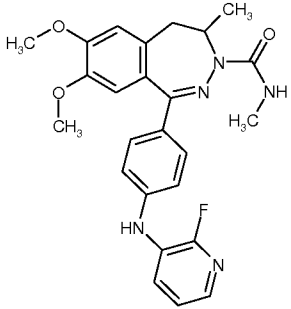
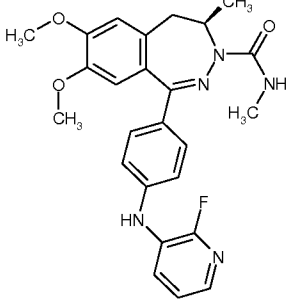
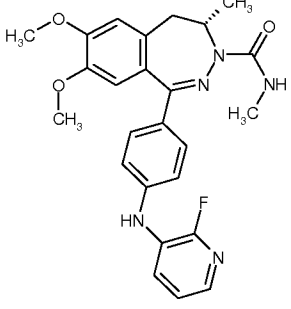
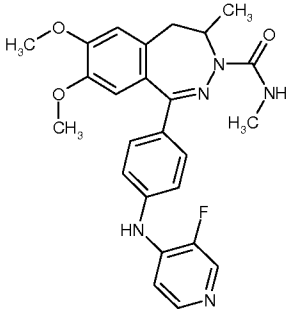
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
5		<p>(±)-1-(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1,04 (d, 3H), 1,19 – 1,22 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,38 – 2,42 (m, 1H), 2,58 (d, 3H), 2,77 (dd, 1H), 3,11 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,76 – 4,84 (m, 1H), 5,94 – 5,98 (m, 1H), 6,13 (q, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,57 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,47 (d, 2H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0,68 min; m/z = 440 (M+H)<sup>+</sup></p>
5-1		<p>(4S)-1-(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 434,9° ± 0,36° (c = 1,00; Methanol)</p>
6		<p>(±)-1-(4-{[4-(4-Fluorophenyl)methylamino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1,01 (d, 3H), 2,40 – 2,44 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,82 – 4,92 (m, 1H), 6,25 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,18 – 7,26 (m, 4H), 7,55 (d, 2H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1,39 min; m/z = 477 (M+H)<sup>+</sup></p>
7		<p>(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-(4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]phenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1,02 (d, 3H), 2,43 – 2,47 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,82 – 4,91 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 6,25 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,32 (s, 1H).</p>

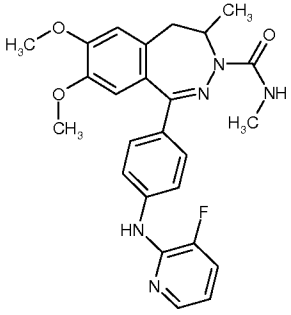
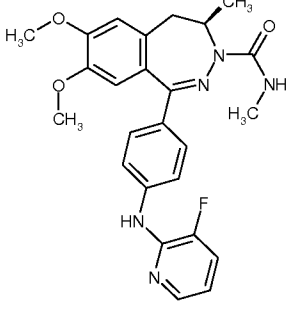
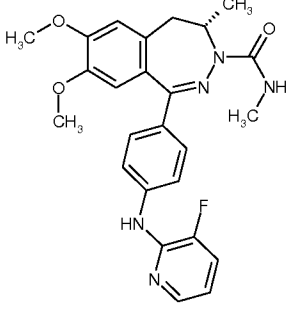
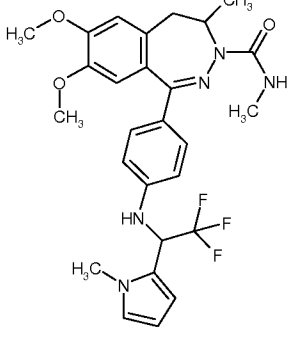
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			LCMS (Methode 2): $R_t = 1,00$ min; $m/z = 449$ (M+H) <sup>+</sup>
7-1		(4 <i>R</i> )-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Chirale HPLC (Methode N): $R_t = 3,06$ min
7-2		(4 <i>S</i> )-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Chirale HPLC (Methode N): $R_t = 4,27$ min
8		(±)-1-[4-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta = 1,03$ (d, 3H), 1,23 – 1,38 (m, 1H), 1,55 – 1,66 (m, 2H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 1,85 – 1,93 (m, 1H), 2,31 – 2,45 (m, 1H), 2,57 (d, 3H), 2,66 - 2,87 (m, 5H), 3,17 – 3,29 (m, 2H), 3,43 – 3,52 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,73 - 4,85 (m, 1H), 6,14 (q, 1H), 6,30 – 6,33 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,47 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 0,73$ min; $m/z = 478$ (M+H) <sup>+</sup>

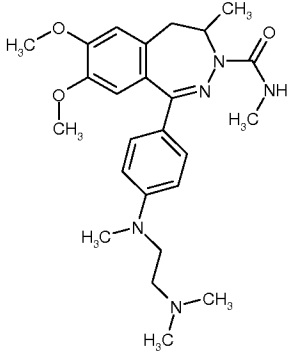
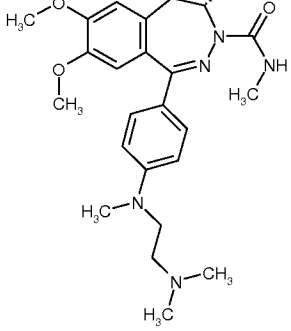
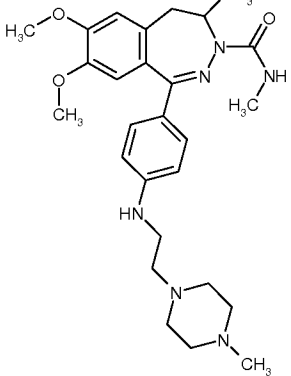
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
<b>8-1</b>		(4 <i>S</i> )-1-[4-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)phenyl]-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$[\alpha]_D^{20} = 279,2^\circ \pm 0,28^\circ$ (c = 1,00; Methanol)
<b>9</b>		(±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-[(4-methoxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)amino]phenyl]- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0,99 (d, 3H), 2,53 (dd, 1H), 2,62 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,88 – 5,00 (m, 1H), 6,40 (q, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 9,59 (s, 1H). LCMS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1,16 min; m/z = 467 (M+H) <sup>+</sup>
<b>9-1</b>		(4 <i>R</i> )-7,8-Dimethoxy-1-[4-[(4-methoxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)amino]phenyl]- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Chirale HPLC (Methode D): R <sub>t</sub> = 2,40 min
<b>9-2</b>		(4 <i>S</i> )-7,8-Dimethoxy-1-[4-[(4-methoxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)amino]phenyl]- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Chirale HPLC (Methode D): R <sub>t</sub> = 3,08 min

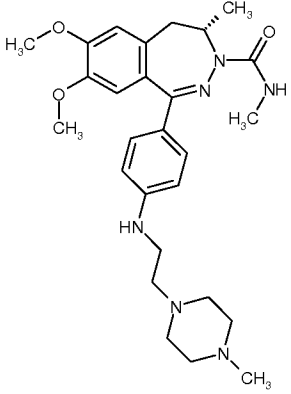
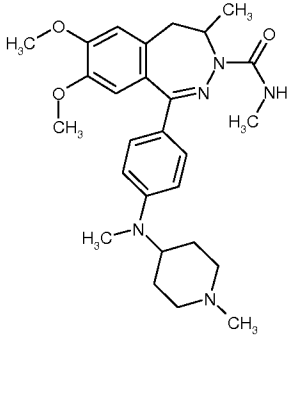
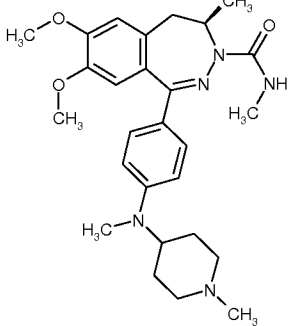
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
10		<p>(±)-7,8-Dimethoxy- N,4-dimethyl-1-[4- (pyridazin-4- ylamino)phenyl]-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin-3- carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1,02 (d, 3H), 2,58 (dd, 1H), 2,65 (d, 3H), 2,89 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,94 – 5,03 (m, 1H), 6,47 (q, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 8,73 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0,74 min; m/z = 447 (M+H)<sup>+</sup></p>
11		<p>(±)-7,8-Dimethoxy- N,4-dimethyl-1-[4- (pyridazin-3- ylamino)phenyl]-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin-3- carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1,02 (d, 3H), 2,52 (dd, 1H), 2,63 (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,88 – 4,97 (m, 1H), 6,38 (q, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,68 (dd, 1H), 9,51 (s, 1H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0,87 min; m/z = 447 (M+H)<sup>+</sup></p>
12		<p>(±)-7,8-Dimethoxy- N,4-dimethyl-1-{4- [methyl(1-methyl-1H- imidazol-2- yl)amino]phenyl}-4,5- dihydro-3H-2,3- benzodiazepin-3- carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1,01 (d, 3H), 2,46 - 2,50 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,83 – 4,94 (m, 1H), 6,26 (q, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,57 (d, 2H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0,76 min; m/z = 463 (M+H)<sup>+</sup></p>

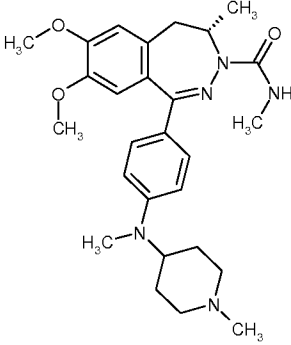
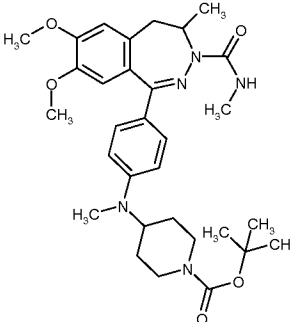
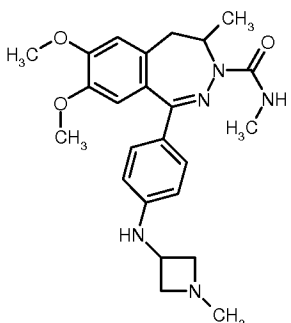
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
12-1		(4 <i>R</i> )-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Chirale HPLC (Methode H):  $R_t = 2,97$ min
12-2		(4 <i>S</i> )-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Chirale HPLC (Methode H):  $R_t = 4,68$ min
13		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta = 1,03$ (d, 3H), 2,46 - 2,50 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,80 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,79 - 4,89 (m, 1H), 5,79 (d, 1H), 6,23 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 8,76 (s, 1H).  LCMS (Methode 2): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 449$ (M+H) <sup>+</sup>
13-1		(4 <i>S</i> )-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$[\alpha]_D^{20} = 289,3^\circ \pm 1,03^\circ$  ( $c = 1,00$ ; Methanol)

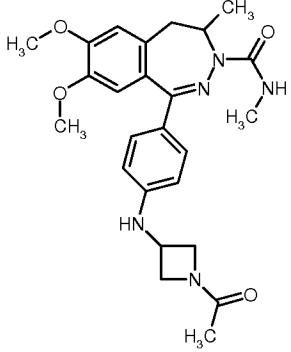
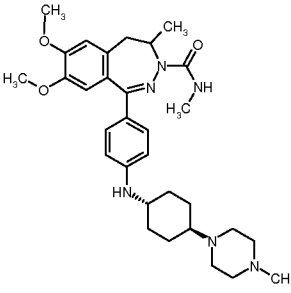
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
14		<p>(±)-1-{4-[(2-Fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1,02 (d, 3H), 2,43 - 2,53 (m, 1H), 2,61 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,85 - 4,96 (m, 1H), 6,32 (q, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,47 (s, 1H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1,13 min; m/z = 464 (M+H)<sup>+</sup></p>
14-1		<p>(4R)-1-{4-[(2-Fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>Chirale HPLC (Methode J): R<sub>t</sub> = 3,05 min</p>
14-2		<p>(4S)-1-{4-[(2-Fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>Chirale HPLC (Methode J): R<sub>t</sub> = 6,01 min</p>
15		<p>(±)-1-{4-[(3-Fluorpyridin-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1,00 (d, 3H), 2,54 (dd, 1H), 2,62 (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,89 - 5,01 (m, 1H), 6,42 (q, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 8,08 - 8,10 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,92 (s, 1H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0,76 min; m/z = 464 (M+H)<sup>+</sup></p>

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
16		<p>(±)-1-{4-[(3-Fluoropyridin-2-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1,01 (d, 3H), 2,44 - 2,54 (m, 1H), 2,62 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,86 - 4,97 (m, 1H), 6,37 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 9,10 (s, 1H). LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1,21 min; m/z = 464 (M+H)<sup>+</sup></p>
16-1		<p>(4R)-1-{4-[(3-Fluoropyridin-2-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>Chirale HPLC (Methode J): R<sub>t</sub> = 4,91 min</p>
16-2		<p>(4S)-1-{4-[(3-Fluoropyridin-2-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>Chirale HPLC (Methode J): R<sub>t</sub> = 6,85 min</p>
17		<p>(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-(4-{[2,2,2-trifluor-1-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)ethyl]amino}phenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1.07 (dd, 3H), 2.44(dd, 1H), 2.62 (d, 3H), 2.81 (dd, 1H), 3.57 (d, 3H), 3.61 (s,3H), 3.83 (s, 3H), 4.87 (dquin, 1H), 5.65 - 5.74 (m, 1H), 5.96l- 6.01 (m, 1H), 6.21 - 6.27 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.75 - 6.81l(m, 2H), 6.95 (dd, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.54 (dd, 2H). LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1,29 min; m/z = 530 (M+H)<sup>+</sup></p>

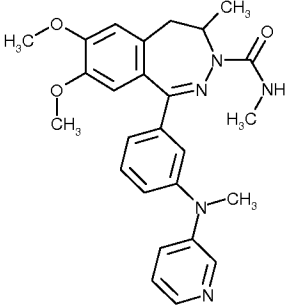
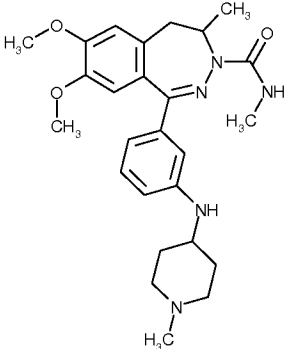
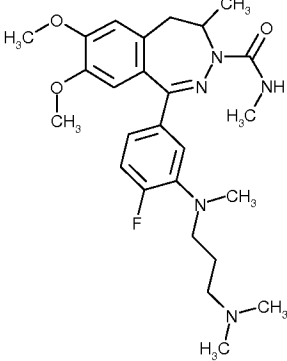
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
18		<p>(±)-1-(4-([2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino)phenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,17 (d, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,51 – 2,63 (m, 2H), 2,68 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,53 – 3,62 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,17 – 5,26 (m, 1H), 5,91 (q, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,52 (d, 2H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0,73 min; m/z = 454 (M+H)<sup>+</sup></p>
18-1		<p>(4S)-1-(4-([2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino)phenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 352,1° ± 0,78° (c = 0,503; Methanol)</p>
19		<p>(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-(4-([2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,16 (d, 3H), 1,44 – 1,94 (m, br, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,44 – 2,77 (m, 8H), 2,69 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 3,20 – 3,28 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,18 – 5,27 (m, 1H), 4,63 (s, br, 1H), 5,94 (q, 1H), 6,62 (d, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,46 (d, 2H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0,69 min; m/z = 495 (M+H)<sup>+</sup></p>

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
19-1		(4 <i>S</i> )-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-(4-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino}phenyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$[\alpha]_D^{20} = 384.6^\circ \pm 0.38^\circ$ (c = 1.00; Methanol)
20		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1,03 (d, 3H), 1,50 – 1,60 (m, 2H), 1,67 – 1,83 (m, 2H), 1,96 – 2,08 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,33 – 2,52 (m, 2H), 2,58 (d, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,78 – 2,86 (m, 2H), 3,59 – 3,69 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,75 – 4,88 (m, 1H), 6,19 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,54 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 0.74 min; m/z = 480 (M+H) <sup>+</sup>
20-1		(4 <i>R</i> )-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Chirale HPLC (Methode L): R <sub>t</sub> = 1.72 min

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
20-2		(4 <i>S</i> )-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Chirale HPLC (Methode L):  $R_t = 2.76$ min
21		(±)- <i>tert</i> -Butyl-4-[[4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl]methylamino]piperidin-1-carboxylat	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1,15$ (d, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,21 – 1,29 (m, 2H), 1,65 – 1,80 (m, 4H), 2,74 – 2,82 (m, 2H), 2,68 (dd, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,85 (d, 3H), 2,89 (dd, 1H), 3,78 – 3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,19 - 5,26 (m, 1H), 5,95 (q, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 - 6,79 (m, 3H), 7,52 (d, 2H).  LCMS (Methode 1): $R_t = 1.36$ min; $m/z = 566$ (M+H) <sup>+</sup>
22		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-[(1-methylazetidin-3-yl)amino]phenyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1.16$ (d, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.71 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.91 (dd, 1H), 2.98 (dd, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (dd, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 5.21-5.32 (m, 1H), 6.01 (q, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.46 (d, 2H).  LCMS (Methode 1): $R_t = 0.68$ min; $m/z = 438$ (M+H) <sup>+</sup>

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
23		<p>(±)-1-{4-[(1-Acetylazetidin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.13 (d, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.74 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 2H), 4.41-4.57 (m, 2H), 5.25-5.35 (m, 1H), 6.09 (q, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.48 (d, 2H).</p> <p>LCMS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.88 min; m/z = 466 (M+H)<sup>+</sup></p>
24		<p>(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-(4-{[<i>trans</i>-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohexyl]amino}phenyl)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.18 (d, 3H), 1.53-1.71 (m, 4H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.41-2.56 (m, 4H), 2.56-2.67 (m, 4H), 2.69 (dd, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.87 (d, 3H), 3.63-2.72 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 5.16-5.30 (m, 1H), 5.92 (q, 1H), 6.59 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.48 (d, 2H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0.60 min; m/z = 549 (M+H)<sup>+</sup></p>

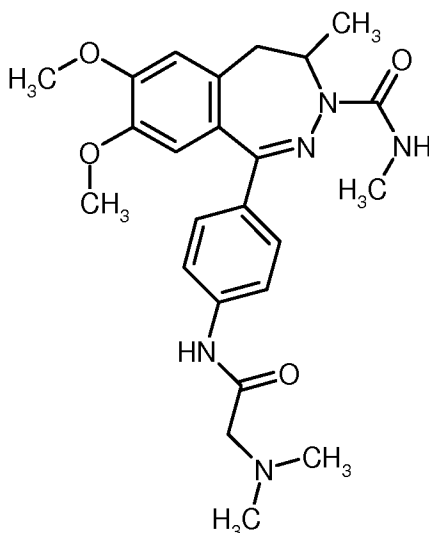
Analog Beispiel 1 wurden aus den Beispielen 30A bzw. 31A sowie den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen folgende Beispielverbindungen hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
25		<p>(±)-7,8-Dimethoxy-<i>N</i>,4-dimethyl-1-{3-[methyl(pyridin-3-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.97 (d, 3H), 2.83 (dd, 1H), 2.86 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.44 (m, 1H), 6.44 (q, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H).</p> <p>LCMS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 0.85 min; m/z = 460 (M+H)<sup>+</sup></p>
26		<p>(±)-7,8-Dimethoxy-<i>N</i>,4-dimethyl-1-{3-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.01 (d, 3H), 1.53 (m, 2H), 2.07 (d, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.87 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.40 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H).</p> <p>LCMS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 0.76 min; m/z = 466 (M+H)<sup>+</sup></p>
27		<p>(±)-1-(3-[[3-(Dimethylamino)propyl]methylamino]-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy-<i>N</i>,4-dimethyl-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.02 (d, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.40 (m, 8H), 2.81 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.43 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.97 – 7.05 (m, 3H).</p> <p>LCMS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 0.81</p>

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
			min; m/z = 486 (M+H) <sup>+</sup>
28		(±)-1-(3-([2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino)-4-fluorophenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.01 (d, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.56 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.42 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.96 – 7.06 (m, 3H). LCMS (Methode 3): R <sub>t</sub> = 0.79 min; m/z = 472 (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 29**

(±)-1-(4-([(Dimethylamino)acetyl]amino)phenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 150 mg (0.347 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Zwischenverbindung **29A**), 39 mg (0.382 mmol) N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-Dimethylglycinamid, 147 mg (0.69 mmol) Kaliumphosphat und 132 mg (0.69 mmol) Kupfer(Diodid) wurden unter Argon in 4 ml entgastem Dioxan vorgelegt. Anschließend wurden unter Argon 122 mg (1.39 mmol) N,N-Dimethylethylendiamin zugegeben, erneut entgast und die Mischung für 3 Stunden bei 130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 2M-

- wässriger Salzsäure versetzt und nach kurzem Rühren mit 25% wässriger ammoniakalischer Lösung basisch gestellt. Es wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Aminophase) gereinigt. Man erhielt 115 mg
- 5 (70% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 2):  $R_t = 0.7$  min;  $m/z = 454$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.01$  (d, 3H), 2.04 (s, 2H), 2.59 (s, br, 6H), 2.72-2.88 (m, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.34-5.48 (m, 1H), 6.40 (q, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 9.71 (s, br, 1H).

- 10 Enantiomerentrennung:

91 mg ( $\pm$ )-1-(4-{[(Dimethylamino)acetyl]amino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 29) wurden mittels chiraler präparativer HPLC unter folgenden Bedingungen in die Enantiomere getrennt:

- System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak AD-H 5 $\mu$ m  
15 250x30 mm; Eluent: Hexan / Ethanol 70:30 (v/v) +0,1% DEA; Fluss: 50 ml/min; Temperatur: RT;  
Detektion: UV 280 nm.

**Beispiel 29-1:** (4*R*)-1-(4-{[(Dimethylamino)acetyl]amino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

- 20 36 mg Feststoff, HPLC (Methode O):  $R_t = 4.66$  min, Reinheit >99%

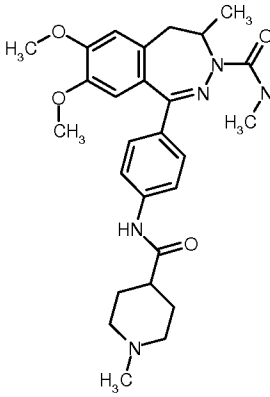
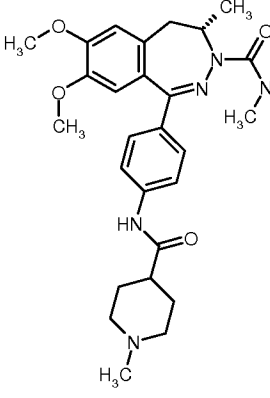
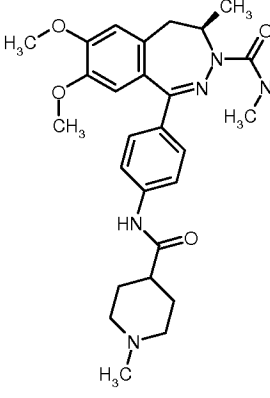
Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -181.7^\circ \pm 0.59^\circ$  (c = 1.00; Methanol)

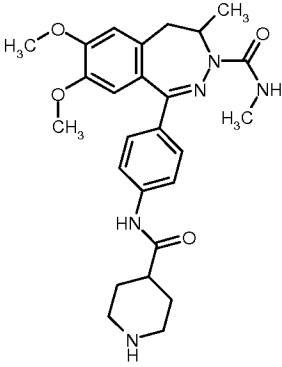
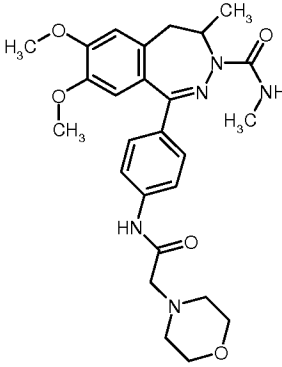
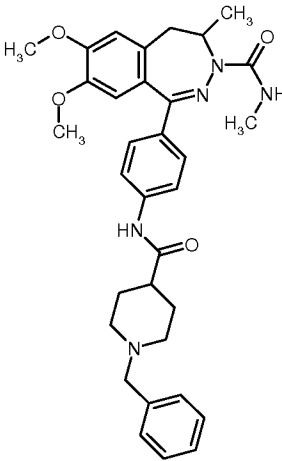
**Beispiel 29-2:** (4*S*)-1-(4-{[(Dimethylamino)acetyl]amino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

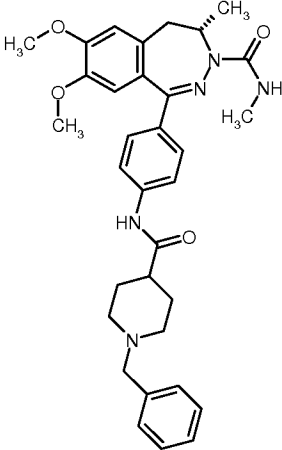
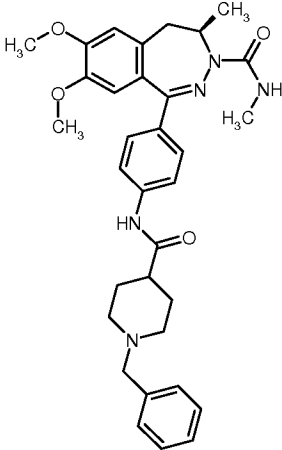
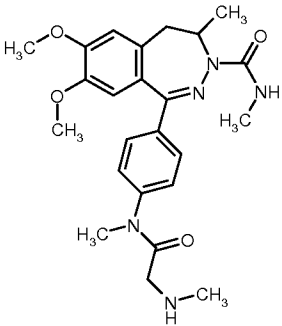
36 mg Feststoff, HPLC (Methode O):  $R_t = 6.25$  min, Reinheit >99%

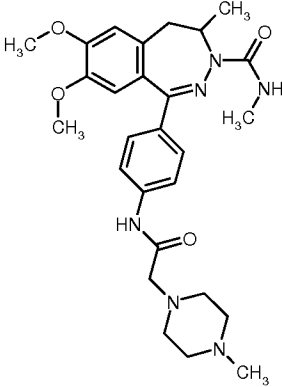
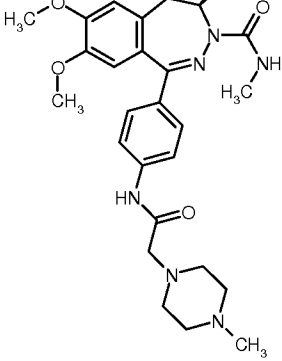
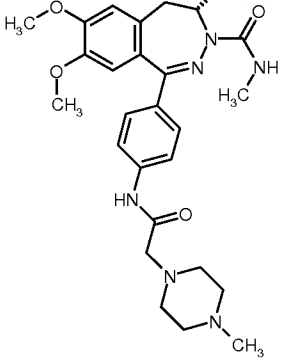
- 25 Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = 165.7^\circ \pm 0.38^\circ$  (c = 1.00; Methanol)

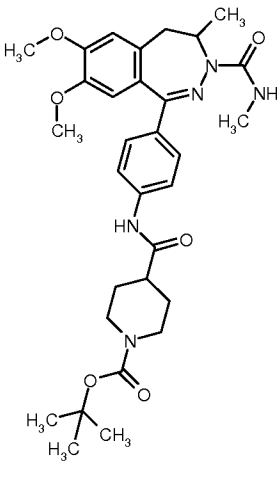
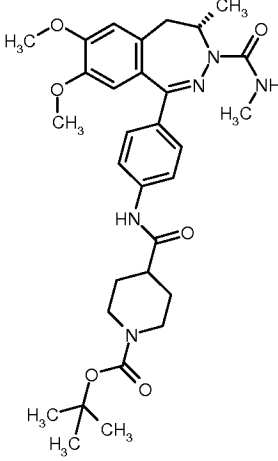
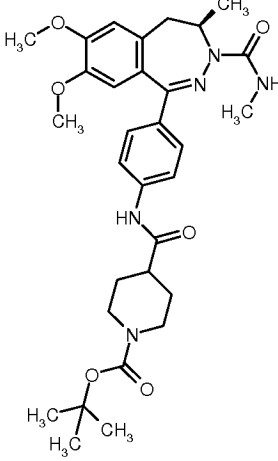
Analog Beispiel **29** wurden aus der racemischen Zwischenverbindung **29A** (gegebenenfalls mit anschließender Enantiomertrennung) und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Carboxamiden folgende Beispielverbindungen hergestellt.

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
<b>30</b>		<p>(±)-7,8-Dimethoxy-<i>N</i>,4-dimethyl-1-(4-((1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl)amino)phenyl)-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.01 (d, 3H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H), 2.86 (d, 3H), 2.95-3.09 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.30-5.44 (m, 1H), 6.36 (q, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.80 (s, br, 1H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0.72 min; m/z = 494 (M+H)<sup>+</sup></p>
<b>30-1</b>		<p>(4<i>S</i>)-7,8-Dimethoxy-<i>N</i>,4-dimethyl-1-(4-((1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl)amino)phenyl)-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>Präp. HPLC: Methode XII</p> <p>Analyt. HPLC (Methode Q):</p> <p>R<sub>t</sub> = 10.83 min</p>
<b>30-2</b>		<p>(4<i>R</i>)-7,8-Dimethoxy-<i>N</i>,4-dimethyl-1-(4-((1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl)amino)phenyl)-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>Präp. HPLC: Methode XII</p> <p>Analyt. HPLC (Methode Q):</p> <p>R<sub>t</sub> = 9.49 min</p> <p>Drehwert: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -233.2° ± 0.36°</p> <p>(c = 1.00; Methanol)</p>

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
31		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[(piperidin-4-yl)carbonyl]amino}phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.01 (d, 3H), 1.73-2.05 (m, 4H), 2.31-2.55 (m, 4H), 2.67-2.83 (m, 2H), 2.86 (d, 3H), 3.04 (d, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.36 (m, 1H), 6.38 (q, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.91 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 0.72 min; m/z = 480 (M+H) <sup>+</sup>
32		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-{4-[(morpholin-4-yl)acetyl]amino}phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (600MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.02 (d, 3H), 2.51-2.54 (m, 4H), 2.59 (dd, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.89 (dd, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.64 (dd, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.97-5.04 (m, 1H), 6.46 (q, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 9.92 (s, 1H). LCMS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 0.76 min; m/z = 496 (M+H) <sup>+</sup>
33		(±)-1-(4-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino}phenyl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.04 (d, 3H), 1.88-2.02 (m, 4H), 2.03-2.17 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 2.99-3.12 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.38-5.47 (m, 1H), 6.40 (q, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.59 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 0.85 min; m/z = 570 (M+H) <sup>+</sup>

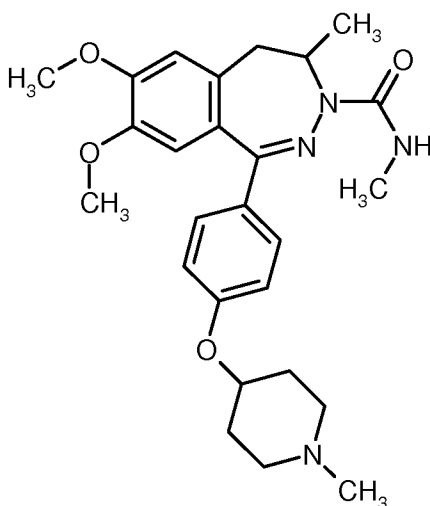
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
33-1		(4 <i>S</i> )-1-(4-(((1- Benzylpiperidin-4- yl)carbonyl)amino }phen yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4- dimethyl-4,5-dihydro- 3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3- carboxamid	Präp. HPLC: Methode X Analyt. HPLC (Methode G): $R_t = 2.78$ min Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 211.0^\circ \pm 0.47^\circ$ ( $c = 1.00$ ; Methanol)
33-2		(4 <i>R</i> )-1-(4-(((1- Benzylpiperidin-4- yl)carbonyl)amino }phen yl)-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4- dimethyl-4,5-dihydro- 3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3- carboxamid	Präp. HPLC: Methode X Analyt. HPLC (Methode G): $R_t = 2.49$ min Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -192.5^\circ \pm 0.38^\circ$ ( $c = 1.00$ ; Methanol)
34		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4- dimethyl-1-(4- {methyl(methylamino)a cetyl}amino }phenyl)- 4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3- benzodiazepin-3- carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ = 0.98 (d, 3H), 2.20 (s, br, 3H), 2.68 (d, 3H), 2.70 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.08 (s, br, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.61 (q, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.71 (d, 2H). $\text{LCMS}$ (Methode 2): $R_t = 0.75$ min; $m/z = 454$ (M+H) <sup>+</sup>

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
35		(±)-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 1.01 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.72-2.81 (m, 5H), 2.83 (d, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.35-5.46 (m, 1H), 6.40 (q, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 9.16 (s, 1H). LCMS (Methode 2): $R_t$ = 0.75 min; $m/z$ = 509 (M+H) <sup>+</sup>
35-1		(4 <i>R</i> )-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XI Analyt. HPLC (Methode P): $R_t$ = 4.54 min Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -227.5^\circ \pm 0.30^\circ$ (c = 1.00; Methanol)
35-2		(4 <i>S</i> )-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XI Analyt. HPLC (Methode P): $R_t$ = 5.70 min Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 213.1^\circ \pm 0.49^\circ$ (c = 1.00; Methanol)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
36		<p>(±)-<i>tert</i>-Butyl-4-({4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}carbamoyl)pi-peridin-1-carboxylat</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.06 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.60-2.01 (m, 6H), 2.76-2.87 (m, 3H), 2.89 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.16-4.29 (m, 1H), 5.34-5.46 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.71 (s, br, 1H).</p> <p>LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 1.25 min; m/z = 580 (M+H)<sup>+</sup></p>
36-1		<p>(4<i>S</i>)-<i>tert</i>-Butyl-4-({4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}carbamoyl)pi-peridin-1-carboxylat</p>	<p>Präp. HPLC: Methode XIII</p> <p>Analyt. HPLC (Methode R):</p> <p>R<sub>t</sub> = 4.14 min</p> <p>Drehwert: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 189.9° ± 0.14° (c = 1.00; Methanol)</p>
36-2		<p>(4<i>R</i>)-<i>tert</i>-Butyl-4-({4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl}carbamoyl)pi-peridin-1-carboxylat</p>	<p>Präp. HPLC: Methode XIII</p> <p>Analyt. HPLC (Methode R):</p> <p>R<sub>t</sub> = 3.46 min</p> <p>Drehwert: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -190.9° ± 0.21° (c = 1.00; Methanol)</p>

**Beispiel 37**

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

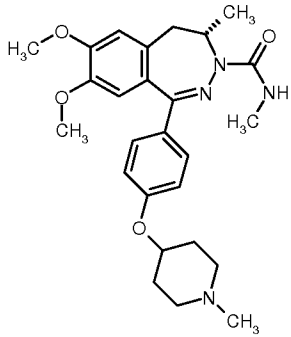
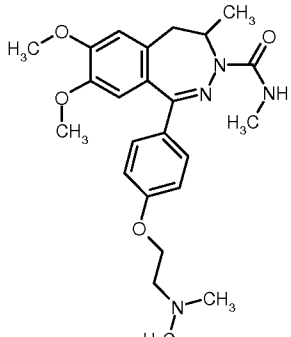
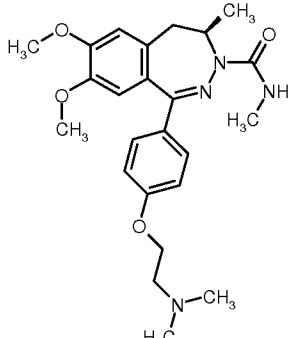


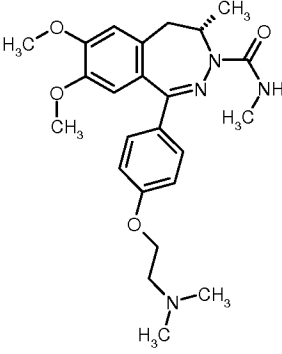
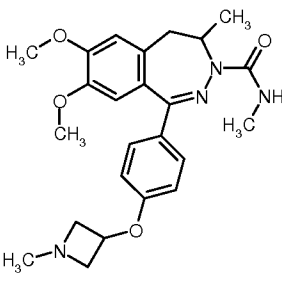
- 5 In einem Mikrowellengefäß wurden 18.5 mg (0.463 mmol) Natriumhydrid (60%) in 1 ml Toluol vorgelegt und 32 mg (0.278 mmol) 1-Methylpiperidin-4-ol zugegeben und die Suspension mit Argon entgast und dann 15 min bei 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 3 mg (0.003 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> [CAS No: 51364-51-3], 6 mg (0.008 mmol) (*S*)-Tol-BINAP (CAS [100165-88-6]) und 100 mg (0.231 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-
- 10 benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **29A**) zugegeben und unter Argon für 5 h in der Mikrowelle auf 100°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz mit 2N Salzsäure angesäuert und danach mit 25% wässriger Ammoniaklösung basisch gestellt. Die blaue Lösung wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präp. HPLC
- 15 gereinigt. Man erhielt 44.7 mg (41% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 0.74 min; m/z = 467 (M+H)<sup>+</sup>

- <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05 (d, 3H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.79-2.85 (m, 2H), 2.87 (d, 3H), 2.99 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.43-4.52 (m, 1H), 5.28-5.38 (m, 1H), 6.24 (q, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.91 (d,
- 20 2H), 7.47 (d, 2H).

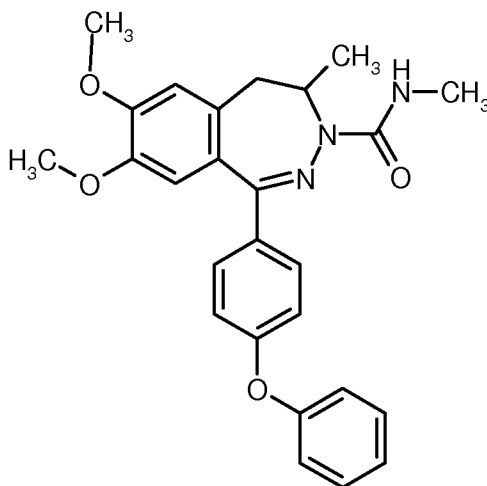
Analog Beispiel **37** wurden aus dem racemischen Beispiel **29A** (gegebenenfalls mit anschließender Enantiomerentrennung) bzw. aus dem enantiomerenreinen Beispiel **29-2A** und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Alkoholen folgende Beispielverbindungen hergestellt.

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
<b>37-1</b>		(4 <i>S</i> )-7,8-Dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 0.78$ min; $m/z = 467$ (M+H) <sup>+</sup> Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 314.1^\circ \pm 0.22^\circ$ (c = 1.00; Methanol)
<b>38</b>		(±)-1-({4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 1.05$ (d, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.76 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.91-3.06 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.24 (t, 2H), 5.28-5.41 (m, 1H), 6.26 (q, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.47 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 0.74$ min; $m/z = 441$ (M+H) <sup>+</sup>
<b>38-1</b>		(4 <i>R</i> )-1-({4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}-7,8-dimethoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode XIV Analyt. HPLC (Methode S): $R_t = 5.79$ min LCMS (Methode 2): $R_t = 0.73$ min; $m/z = 441$ (M+H) <sup>+</sup> Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -237.6^\circ \pm 0.87^\circ$ (c = 1.00; Methanol)

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
38-2		<p>(4<i>S</i>)-1-{4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}-7,8-dimethoxy-<i>N</i>,4-dimethyl-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>Präp. HPLC: Methode XIV  Analyt. HPLC (Methode S):  <math>R_t = 8.40</math> min  LCMS (Methode 2): <math>R_t = 0.72</math> min; <math>m/z = 441</math> (M+H)<sup>+</sup>  Drehwert: <math>[\alpha]_D^{20} = 218.5^\circ \pm 0.41^\circ</math>  (c = 1.00; Methanol)</p>
39		<p>(±)-7,8-Dimethoxy-<i>N</i>,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylazetidin-3-yl)oxy]phenyl}-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 1.07</math> (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.03 (dd, 1H), 3.18 (dd, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.78-4.86 (m, 1H), 5.32-5.42 (m, 1H), 6.28 (q, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.49 (d, 2H).  LCMS (Methode 1): <math>R_t = 0.80</math> min; <math>m/z = 439</math> (M+H)<sup>+</sup></p>

**Beispiel 40**

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



5

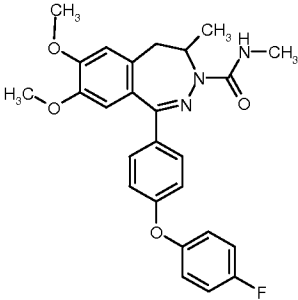
In einem Mikrowellengefäß wurden 100 mg (0.231 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 29A), 43.5 mg (0.463 mmol) Phenol, 226 mg (0.694 mmol) Caesiumcarbonat, 9.2 mg (0.093 mmol) Kupfer(I)chlorid und 8.5 mg (0.046 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylheptan-3,5-dion in 4 ml NMP vorgelegt und die  
10 Reaktionslösung sorgfältig entgast und unter Argon für 20 min auf 205°C erhitzt. Das Rohgemisch wurde filtriert und das Filtrat mittels präp. HPLC gereinigt. Man erhielt 15.8 mg (15% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 2):  $R_t = 1.33$  min;  $m/z = 446$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.07$  (d, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.36-5.50 (m, 1H), 6.33-6.43 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.53 (d, 2H).

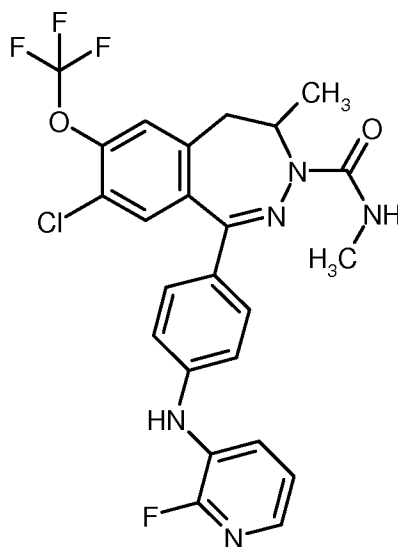
15

Analog Beispiel **40** wurde aus Zwischenverbindung **29A** und dem entsprechenden kommerziell erhältlichen Phenolderivat folgende Beispielverbindung hergestellt.

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
<b>41</b>		(±)-1-[4-(4-Fluorphenoxy)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.07 (d, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.35-5.50 (m, 1H), 6.31-6.43 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.53 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.34 min; m/z = 464 (M+H) <sup>+</sup>

## 5 Beispiel 42

(±)-8-Chlor-1-[4-[(2-fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl]-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



100 mg (0.224 mmol) (±)-8-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **32A**) wurden unter Argon in 5 ml entgastem Toluol vorgelegt. Es wurden 50.2 mg (0.448 mmol) 2-Fluorpyridin-3-amin, 30 mg (0.314 mmol) Natrium-*tert*-butanolat und 9 mg (0.011 mmol) Chlor-(2-dicyclohexylphosphino-

- 2,4,6-triisopropyl-1,1-biphenyl)[2-(2-amino-1,1-biphenyl)]palladium(II) (CAS [1310584-14-5]) zugegeben. Die Mischung wurde erneut entgast und dann 1 Stunde bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit ges. wäßriger Ammoniumchloridlösung und Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Es wurde über einen Whatman™-Filter abgesaugt und mit
- 5 Ethylacetat nachgespült. Das Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über präp. HPLC gereinigt. Man erhielt 24 mg (20% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 1):  $R_t = 1.42$  min;  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>

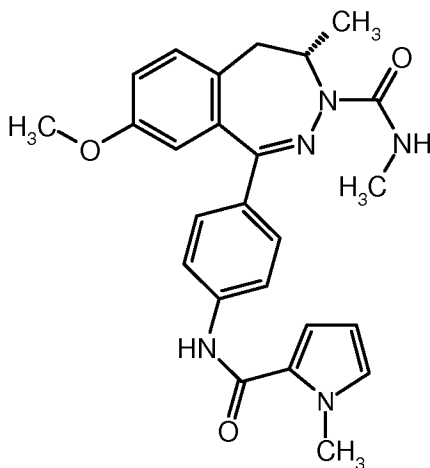
- <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.02$  (d, 3H), 2.84 - 2.91 (m, 4H), 3.08 (dd, 1H), 5.39 - 5.47 (m, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 6.32 (br. s., 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 2H).
- 10

Analog Beispiel 42 wurde aus Beispiel 33A sowie dem entsprechenden kommerziell erhältlichen Amin folgende Beispielverbindung hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
43		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 1.13$ (d, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.74 (dd, 1H), 2.85 (d, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.94 (dd, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.47 (d, 2H). LCMS (Methode 3): $R_t = 0.96$ min; $m/z = 504$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 44**

(4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[[1-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino]phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



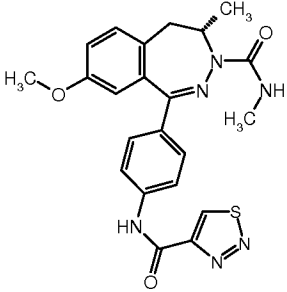
5

- 100 mg (0.295 mmol) (4*S*)-1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **34-2A**) wurden mit 40.7 mg (0.325 mmol) 1-Methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure (CAS [6973-60-0]), 114 mg (0.355 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluoroborat (CAS [130312-02-6]) und 61.8  $\mu$ l (0.355 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 2 ml *N,N*-Dimethylformamid 23 h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung im Vakuum eingengt und der Rückstand über präp. HPLC gereinigt. Man erhielt 68 mg (50% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 3):  $R_t = 1.16$  min;  $m/z = 446$  (M+H)<sup>+</sup>

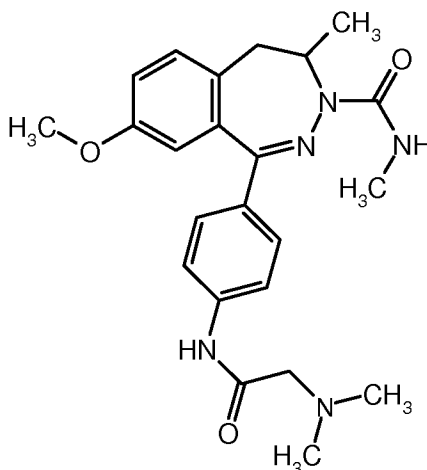
- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.99$  (d, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.04 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.36 (m, 1H), 6.16 (dd, 1H), 6.37 (br. q., 1H), 6.67 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.70 (br. s., 1H).

Analog Beispiel 44 wurde aus Beispiel 34-2A und 1,2,3-Thiadiazol-4-carbonsäure (CAS [4100-13-4]) folgende Beispielverbindung hergestellt.

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
45		(4 <i>S</i> )-8-Methoxy- <i>N</i> ,4-dimethyl-1-({4-[(1,2,3-thiadiazol-4-ylcarbonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 3): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 451$ (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta =$ 0.98 (d, 3H), 2.84 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.39 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 9.36 (s, 1H), 9.46 (br. s., 1H).

## 5 Beispiel 46

(±)-1-(4-[[*N,N*-Dimethylglycyl]amino]phenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 998 mg (2.95 mmol) (±)-1-(4-Aminophenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 34A) wurden mit 304 mg (2.95 mmol) *N,N*-Dimethylglycin (CAS [1118-68-9]) und 1.28 ml (7.39 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 20 ml Tetrahydrofuran bei 0°C vorgelegt. Unter Eisbadkühlung wurden 2.07 ml (3.54 mmol) einer 50%igen Lösung von Propanphosphonsäure-*cyclo*-anhydrid in *N,N*-Dimethylformamid (CAS [68957-94-8]) hinzugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 3 Tage bei 60°C gerührt. Zur

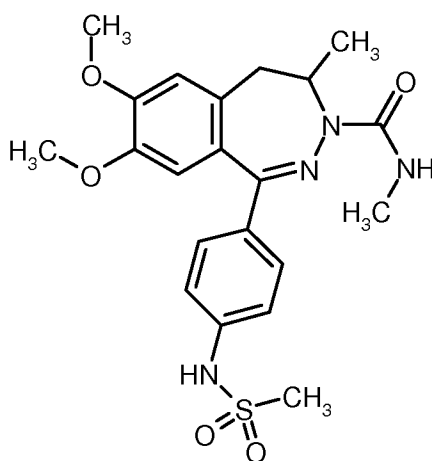
Aufarbeitung wurde das Gemisch mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über Flashchromatographie gereinigt. Man erhielt 647 mg (50% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

5 LCMS (Methode 3):  $R_t = 0.74$  min;  $m/z = 424$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.98$  (d, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.81 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.05 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.36 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 9.32 (br. s., 1H).

## 10 Beispiel 47

(±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



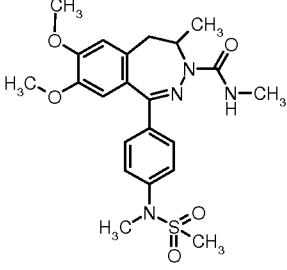
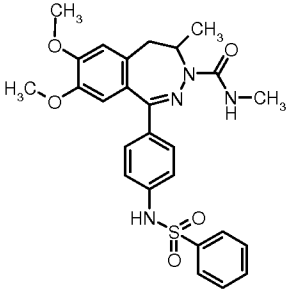
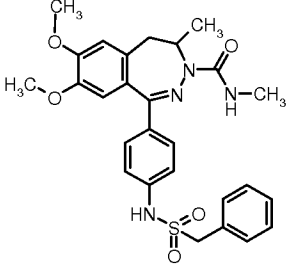
100 mg (0.231 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **29A**), 26 mg (0.278 mmol) Methansulfonamid, 64 mg (0.46 mmol) Kaliumcarbonat und 13 mg (0.023 mmol) Allylchloropalladium Dimer (CAS [12012-95-2]) wurden in 3 ml 2-Methyltetrahydrofuran vorgelegt und die Suspension 10 min mit Argon entgast. Dann wurden 39 mg (0.093 mmol) Di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (CAS [564483-19-8]) zugegeben, erneut mit Argon entgast und für 16 h auf 80°C erhitzt. Das Rohgemisch wurde filtriert, dann wurde das Lösungsmittel entfernt und der erhaltene Rückstand über präp. HPLC gereinigt. Man erhielt 16 mg (16% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

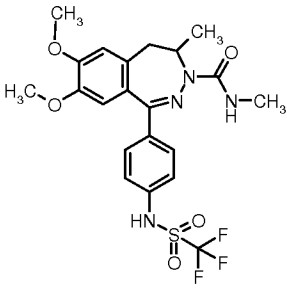
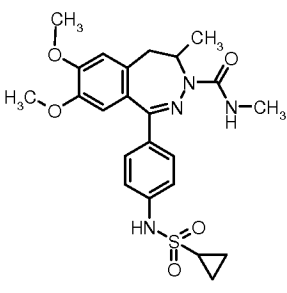
LCMS (Methode 2):  $R_t = 0.84$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.02$  (d, 3H), 2.84 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.38-5.51 (m, 1H), 6.44 (q, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.04 (s, br, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.53 (d, 2H).

- 5 Analog Beispiel 47 wurde aus racemischem Beispiel 29 bzw. enantiomerenreinem Beispiel 29-2A und den entsprechenden Sulfonamiden folgende Beispielverbindungen hergestellt.

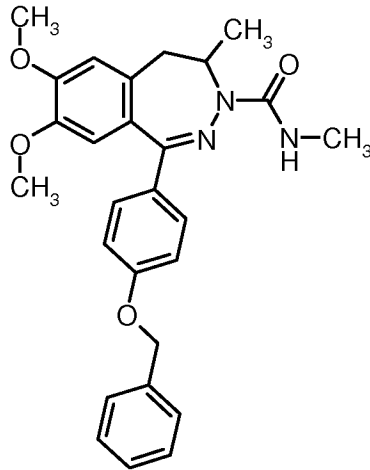
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
48		(4 <i>S</i> )-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-({4-[(pyridin-3-ylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min; $m/z = 510$ (M+H) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1.00$ (d, 3H), 2.83 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 3.09 (dd, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.38-5.51 (m, 1H), 6.42 (q, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 8.16 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.04 (d, 1H).
49		(4 <i>S</i> )-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; $m/z = 517$ (M+H) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1.04$ (d, 3H), 1.96-2.10 (m, 4H), 2.85 (dd, 1H), 2.92 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.29-3.42 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.07-4.15 (m, 2H), 5.40-5.49 (m, 1H), 6.37-6.45 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.80 (s, br, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.52 (d, 2H).

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
50		<p>(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-([4-(methyl(methylsulfonyl)amino)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>LCMS (Methode 2): <math>R_t = 0.94</math> min; <math>m/z = 461</math> (M+H)<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 1.02</math> (d, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.92 (s, 6H), 3.12 (dd, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.42-5.53 (m, 1H), 6.44-6.54 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.55 (d, 2H).</p>
51		<p>(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>LCMS (Methode 2): <math>R_t = 1.05</math> min; <math>m/z = 509</math> (M+H)<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 1.02</math> (d, 3H), 2.83 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.37-5.51 (m, 1H), 6.34-6.44 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 1H), 7.88 (d, 2H).</p>
52		<p>(±)-1-[(Benzylsulfonyl)amino]phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid</p>	<p>LCMS (Methode 2): <math>R_t = 1.07</math> min; <math>m/z = 523.8</math> (M+H)<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 1.05</math> (d, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.93 (d, 3H), 3.11 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 5.39-5.52 (m, 1H), 6.39-6.47 (m, 1H), 6.50 (s, br, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.53 (d, 2H).</p>

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
53		(±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimethyl-1-(4-[[[(trifluormethyl)sulfonyl]amino]phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 1.13$ min; $m/z = 501.8$ (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta =$ 1.00 (d, 3H), 2.87 (dd, 1H), 2.92 (d, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.41-5.54 (m, 1H), 6.51 (q, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.53 (d, 2H).
54		(±)-1-(4-[(Cyclopropylsulfonyl)amino]phenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	LCMS (Methode 2): $R_t = 0.93$ min; $m/z = 473$ (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta =$ 1.00-1.08 (m, 5H), 1.24-1.30 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.92 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.40-5.50 (m, 1H), 6.39-6.47 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.72 (s, br, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.52 (d, 2H).

**Beispiel 55**

(±)-1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



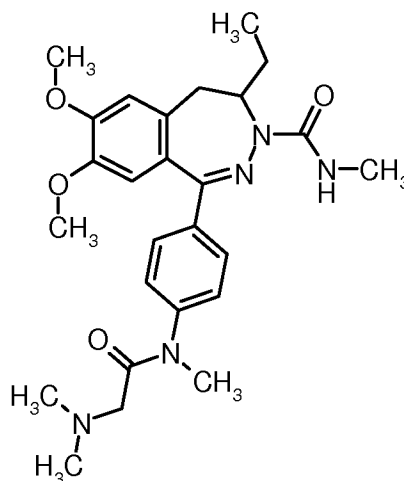
- 5 Analog Beispiel 37 wurden aus 100 mg (0.162 mmol) des racemischen Beispiels 29A durch Umsetzung mit 27 mg (0.243 mmol) Phenylmethanol und anschließender Aufreinigung mittels reversed phase präp. HPLC 32 mg (42% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff erhalten.

LCMS (Methode 2):  $R_t = 1.32$  min;  $m/z = 460.8$  (M+H)<sup>+</sup>

- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.10$  (d, 3H), 2.79 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.03 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.31-5.44 (m, 1H), 6.27 (q, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.34-7.51 (m, 5H), 7.53 (d, 2H).
- 10

**Beispiel 56**

(±)-1-{4-[(N,N-Dimethylglycyl)(methyl)amino]phenyl}-4-ethyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



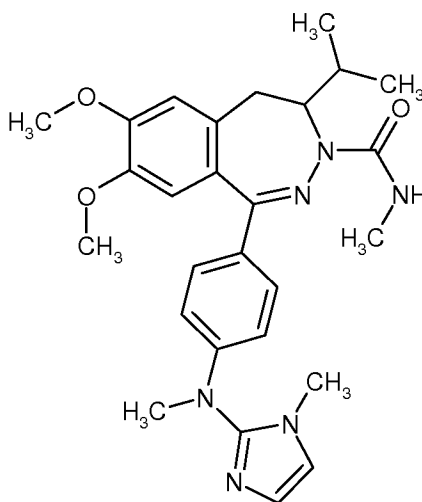
- 5 In Analogie zu der für Beispiel **29** beschriebenen Synthesesequenz konnte Beispiel **56** hergestellt werden. Das dazu verwendete 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)butan-2-ol (vgl. Formel II in Schema 1) konnte ausgehend von (3,4-Dimethoxyphenyl)acetaldehyd durch Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid hergestellt werden (Journal of Organic Chemistry 1976, 3201 - 3204). (3,4-Dimethoxyphenyl)acetaldehyd wurde ausgehend von käuflichem 2-(3,4-
- 10 Dimethoxyphenyl)ethanol (CAS[7417-21-2]) durch Oxidation mit Dess-Martin Reagenz (CAS[87413-09-0]) hergestellt (vgl. Monatshefte für Chemie 2004, 1289 – 1295).

LCMS (Methode 2):  $R_t = 0.68$  min;  $m/z = 482$  (M+H)<sup>+</sup>

- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.88$  (t, 3H), 1.04-1.21 (m, 1H), 1.32-1.48 (m, 1H), 2.38 (s, br, 6H), 2.64 (s, 2H), 2.93 (d, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.26-
- 15 5.37 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.59-6.67 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.55 (d, 2H).

**Beispiel 57**

(±)-4-Isopropyl-7,8-dimethoxy-N-methyl-1-{4-[methyl(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



5

In Analogie zu der für Beispiel 12 beschriebenen Synthesesequenz konnte Beispiel 57 hergestellt werden. Das dazu verwendete 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-methylbutan-2-ol (vgl. Formel II in Schema 1) konnte ausgehend von (3,4-Dimethoxyphenyl)acetaldehyd durch Umsetzung mit 2-Propylmagnesiumchlorid (vgl. Organic Letters 2007, 2103 – 2106) hergestellt werden. (3,4-Dimethoxyphenyl)acetaldehyd wurde ausgehend von käuflichem 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanol (CAS[7417-21-2]) durch Oxidation mit Dess-Martin Reagenz (CAS[87413-09-0]) hergestellt (vgl. Monatshefte für Chemie 2004, 1289 – 1295).

LCMS (Methode 2):  $R_t = 0.75$  min;  $m/z = 491$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.88$  (t, 6H), 1.48-1.60 (m, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.08-5.16 (m, 1H), 6.35 (q, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.43 (d, 2H).

15

## Biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen

### 1. Assays

#### 5 1.1 Protein-Protein Wechselwirkungsassay

##### Bindungsassay BRD4 / acetyliertes Peptid H4 ("PRO")

Zur Beurteilung der BRD4-Bindungsstärke der in dieser Anmeldung beschriebenen Substanzen wurde deren Fähigkeit quantifiziert, die Wechselwirkung zwischen BRD4 (BD1) und acetyliertem  
10 Histon H4 dosisabhängig zu hemmen (Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231).

Zu diesem Zweck wurde ein zeitaufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (TR-FRET) Assay verwendet, der die Bindung zwischen N-terminal His<sub>6</sub>-getagtem BRD4 (BD1) (Aminosäuren 67-152, wobei auch längere Konstrukte möglich sind, vorzugsweise Aminosäuren  
15 44-168) 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 Protein wurde in *E. coli* exprimiert und mittels (Ni-NTA) Affinitäts- und (Sephadex G-75) Größenausschlusschromatografie gereinigt. Das Ac-H4 Peptid kann von z.B. Biosyntan (Berlin,  
20 Deutschland) gekauft werden.

Im Assay wurden typischerweise 11 verschiedene Konzentrationen von jeder Substanz (0.1 nM, 0.33 nM, 1.1 nM, 3.8 nM, 13 nM, 44 nM, 0.15 µM, 0.51 µM, 1.7 µM, 5.9 µM und 20 µM) als Duplikate auf derselben Mikrotiter-Platte gemessen. Dafür wurden 100-fach konzentrierte Lösungen in DMSO vorbereitet durch serielle Verdünnungen (1:3.4) einer 2 mM Stammlösung in  
25 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-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 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, Frankreich), so wie 668 mM Kaliumfluorid (KF)] zugegeben.  
35

Die Mischung wurde dann im Dunkeln für eine Stunde bei 22°C und anschließend für mindestens

- 3 Stunden und maximal über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Bildung von BRD4 / Ac-H4 Komplexen wurde bestimmt durch die Messung des Resonanzenergietransfers von dem Streptavidin-Eu-Kryptat zum anti-6His-XL665 Antikörper der sich in der Reaktion befindet. Dafür wurden die Fluoreszenzemission bei 620 nm und 665 nm nach Anregung bei 330-350 nm in einem TR-FRET Messgerät, z.B. ein Rubystar oder Pherastar (beide von BMG Lab Technologies, Offenburg, Germany) oder ein Viewlux (Perkin-Elmer), gemessen. Das Verhältnis der Emission bei 665 nm und bei 622 nm (Ratio) wurde als Indikator für die Menge der gebildeten BRD4/Ac-H4 Komplexe genommen.
- 10 Die erhaltenen Daten (Ratio) wurden normalisiert, wobei 0% Inhibition dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte) entsprach, bei denen alle Reagenzien enthalten waren. Dabei wurden anstatt von Testsubstanzen 50 nl DMSO (100%) eingesetzt. Inhibition von 100% entsprach dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte), bei denen alle Reagenzien außer BRD4 enthalten waren. Die Bestimmung des IC<sub>50</sub> Wertes erfolgte durch Regressionsanalyse auf Basis einer 4-Parameter Gleichung (Minimum, Maximum, IC<sub>50</sub>, Hill;  $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$ ).

## 1.2 Zell-Assays

### 20 Zellproliferationsassays

- In Übereinstimmung mit der Erfindung, wurde die Fähigkeit der Substanzen die Zellproliferation zu hemmen bestimmt. Die Zellviabilität wurde mittels des alamarBlue® Reagenz (Invitrogen) in einem Victor X3 Multilabel Reader (Perkin Elmer) bestimmt. Die Anregungswellenlänge war 530 nm und die Emissionswellenlänge 590 nm.
- 25 Die MOLM-13-Zellen (DSMZ, ACC 554) wurden zu einer Konzentration von 4000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.
- Die B16F10-Zellen (ATCC, CRL-6475) wurden zu einer Konzentration von 300-500 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (DMEM mit Phenolrot, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten
- 30 ausgesät.
- Die LOX-IMVI-Zellen (NCI-60) wurden zu einer Konzentration von 1000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.
- Die CHL-1-Zellen (ATCC, CRL-9446) wurden zu einer Konzentration von 1000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (DMEM, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.
- 35 Die MOLP-8-Zellen (DSMZ, ACC 569) wurden zu einer Konzentration von 4000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 20% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.
- Die KMS-12-PE-Zellen (DSMZ, ACC 606) wurden zu einer Konzentration von 4000 Zellen/Well

in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 20% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

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

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

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

Nach einer Übernachtinkubation bei 37°C wurden die Fluoreszenzwerte bestimmt (CI Werte).

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

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

Zelllinie	Quelle	Indikation
MOLM-13	DSMZ	Akute myeloische Leukämie
B16F10	ATCC	Melanom (BRAF Wild-Typ)
LOX IMVI	NCI-60	Melanom (BRAF mutiert)
CHL-1	ATCC	Melanoma (BRAF Wild-Typ)
MOLP-8	DSMZ	Multiples Myelom
KMS-12-PE	DSMZ	Multiples Myelom
LAPC-4	ATCC	Prostatakrebs
MDA-MB-231	DSMZ	Mammakarzinom

5

## 2. Ergebnisse:

### 2.1 Bindungsassay

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

Tabelle 2

Beispiel	IC <sub>50</sub> (BRD4) (µmol/l)
1	0.04
1-1	0.04
1-2	5.13
2	0.03
3	0.05
3-1	1.02
3-2	0.02
4	0.02
4-1	1.99
4-2	0.02
5	0.05
5-1	0.11

Beispiel	IC <sub>50</sub> (BRD4) (µmol/l)
20-2	0.02
21	0.18
22	0.16
23	0.09
24	0.05
25	0.08
26	0.12
27	0.22
28	0.62
29	0.04
29-1	3.45
29-2	0.03

Beispiel	IC <sub>50</sub> (BRD4) ( $\mu\text{mol/l}$ )
6	0.04
7	0.02
7-1	0.63
7-2	0.02
8	0.03
8-1	0.02
9	0.04
9-1	5.66
9-2	0.02
10	0.07
11	0.05
12	0.02
12-1	5.42
12-2	0.01
13	0.03
13-1	0.03
14	0.02
14-1	4.73
14-2	0.01
15	0.05
16	0.03
16-1	5.49
16-2	0.03
17	0.03
18	0.07
18-1	0.06
19	0.04
19-1	0.03
20	0.03
20-1	1.71

Beispiel	IC <sub>50</sub> (BRD4) ( $\mu\text{mol/l}$ )
30	0.04
30-1	0.06
30-2	11.75
31	0.05
32	0.05
33	0.07
33-1	0.06
33-2	3.64
34	0.72
35	0.15
35-1	19.16
35-2	0.09
36	0.21
36-1	0.07
36-2	3.05
37	0.08
37-1	0.06
38	0.22
38-1	3.37
38-2	0.11
39	0.30
40	0.21
41	0.19
42	1.76
43	0.03
44	0.21
45	0.12
46	0.15
47	0.05
48	0.02

Beispiel	IC <sub>50</sub> (BRD4) ( $\mu\text{mol/l}$ )
49	0.06
50	0.14
51	0.03
52	0.09
53	0.04

Beispiel	IC <sub>50</sub> (BRD4) ( $\mu\text{mol/l}$ )
54	0.06
55	0.40
56	>10.0
57	9.68

**2.2 Zell-Assays**

Die Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse aus verschiedenen Zellproliferationsassays.

5 Tabelle 3

	Leukämie	Melanom			Multiples Myelom		Prostatakrebs	Brustkrebs
Beispiel	MOLM-13 IC <sub>50</sub> (µmol/l)	B16-F10 IC <sub>50</sub> (µmol/l)	LOX IMVI IC <sub>50</sub> (µmol/l)	CHL-1 IC <sub>50</sub> (µmol/l)	MOLP-8 IC <sub>50</sub> (µmol/l)	KMS-12-PE IC <sub>50</sub> (µmol/l)	LAPC-4 IC <sub>50</sub> (µmol/l)	MDA-MB-231 IC <sub>50</sub> (µmol/l)
1	0.15	0.43		0.06	0.06			
1-1	0.12	0.33		0.07	0.08			
1-2	>10.0	>10.0		>10.0	>10.0			
2	0.14	0.09			0.04			
3	0.08				0.07			
3-1	3.01	1.75			1.90			
3-2	0.08	0.04			0.05			
4	0.06	0.06	0.21		0.05	0.05	0.02	0.06
4-1	>10.0	7.34			5.60			
4-2	0.02	0.02			0.01			

	<b>Leukämie</b>	<b>Melanom</b>		<b>Multiples Myelom</b>
<b>Beispiel</b>	<b>MOLM-13</b>	<b>B16-F10</b>	<b>CHL-1</b>	<b>MOLP-8</b>
	<b>IC<sub>50</sub> (µmol/l)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µmol/l)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µmol/l)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µmol/l)</b>
5	0.57			
5-1	0.22	0.20		0.10
6	0.15	0.33	0.15	0.22
7	0.19	0.21	0.12	0.13
7-1	2.40	1.74		1.48
7-2	0.12	0.01		0.06
8	0.15	0.40	0.20	0.11
8-1	0.07	0.14		0.03
9	0.28	0.18		0.16
9-1	3.37	1.80		1.67
9-2	0.15	0.09		0.07
10	0.85	1.45	0.29	0.69
11	0.49	0.75	0.28	0.49
12	0.15	0.36	0.10	0.11
12-1	>10.0	>10.0		>10.0
12-2	0.15	0.17	0.04	0.05
13	0.12	0.23	0.12	0.13
13-1	0.08	0.07		0.05
14	0.14			
14-1	>10.0	>10.0		>10.0
14-2	0.09	0.04		0.04
15	0.31	0.56	0.23	0.31
16	0.23			

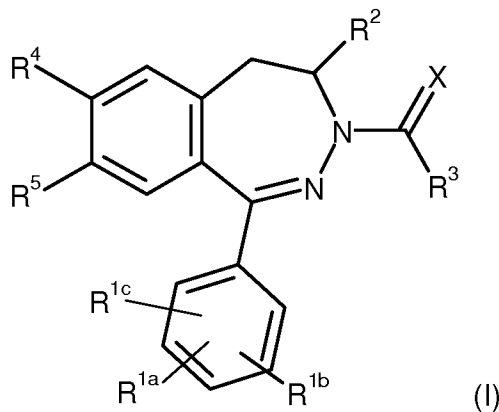
Beispiel	MOLM-13	B16-F10	CHL-1	MOLP-8
	IC <sub>50</sub> (µmol/l)	IC <sub>50</sub> (µmol/l)	IC <sub>50</sub> (µmol/l)	IC <sub>50</sub> (µmol/l)
16-1	8.72	5.34		8.47
16-2	0.10	0.08	0.05	0.07
17	0.10	0.15	0.07	0.09
18	0.36	0.58	0.14	0.27
18-1	0.14	0.15		0.07
19	0.22	0.46	0.14	0.14
19-1	0.12	0.18		0.05
20	0.13	0.26	0.07	0.09
20-1	8.94	>10.0	>10.0	>10.0
20-2	0.08	0.08		0.03
21	0.21	0.27		0.15
22	0.33	0.39		0.16
23	0.61	0.57	0.30	0.57
24	0.10	0.26	0.07	0.06
25	0.63			
26	0.65	0.73		0.30
27	1.00	1.08		0.55
28	6.47	4.80		4.15
29	0.24	0.60	0.23	0.22
29-1	9.46	>10.0	6.90	>10.0
29-2	0.13	0.15		0.07
30	0.27			
30-1	0.20	0.29		0.12
30-2	>10.0	>10.0		>10.0

Beispiel	MOLM-13	B16-F10	CHL-1	MOLP-8
	IC <sub>50</sub> (μmol/l)	IC <sub>50</sub> (μmol/l)	IC <sub>50</sub> (μmol/l)	IC <sub>50</sub> (μmol/l)
31	0.05	0.07		0.06
32	0.50	0.45		0.33
33	0.31	0.39		0.23
33-1	0.19	0.22		0.09
33-2	7.53	9.93		8.57
34	2.78	3.14		1.71
35	0.36	0.43		0.15
35-1	>10.0	>10.0		>10.0
35-2	0.19	0.18		0.08
36	0.55	0.44		0.38
36-1	0.24	0.21		0.18
36-2	>10.0	>10.0		>10.0
37	0.36			
37-1	0.19	0.21		0.08
38	0.57	0.59	0.37	0.40
38-1	>10.0	9.87		9.70
38-2	0.18	0.09		
39	0.37	0.36		0.18
40	0.46	0.47	0.23	0.32
41	0.38	0.43		0.36
42	1.42	0.50		0.99
43	0.06	0.12	0.03	0.04
44	0.10			
45	0.23			

<b>Beispiel</b>	<b>MOLM-13</b>	<b>B16-F10</b>	<b>CHL-1</b>	<b>MOLP-8</b>
	<b>IC<sub>50</sub> (μmol/l)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μmol/l)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μmol/l)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μmol/l)</b>
46	0.62	0.69		0.36
47	0.72	0.58		0.46
48	0.27	0.26	0.22	0.16
49	0.17	0.26	0.07	0.13
50	0.59	0.92		0.47
51	1.33	0.24		0.17
52	0.25	0.40		0.26
53	2.18	2.26		1.65
54	1.14	0.34		0.17
55	0.73	0.83	0.44	0.70
56	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0
57	>10.0	>10.0		

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

in der

- 10 X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,  
 R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht,  
 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy,  
 Cyan, Nitro oder für einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 15 Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-Rest oder einen monocyclischen  
 Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen stehen,  
 R<sup>2</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethyl- oder einen C<sub>3</sub>- oder  
 C<sub>4</sub>-Cycloalkylrest steht,  
 R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Amino- oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-  
 20 steht,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan,  
 Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,  
 oder  
 für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 25 Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach,  
 gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen,  
 Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,

5 oder  
für C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

10 oder  
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

15 oder  
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

20 oder  
für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

25 oder  
für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

30 oder  
für Phenyl-, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

35

Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl- oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen,

5 R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,

oder

für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen steht, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo,

10 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,

oder

für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach,

15 gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Trifluormethoxy-,

20 oder

für einen Benzylrest steht,

worin der darin enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl,

25 Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Trifluormethoxy-,

30 und worin die darin enthaltene Methylengruppe gegebenenfalls mit einer Hydroxygruppe oder einer oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,

35 oder

für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,

oder

- für eine Gruppe  $-S(=O)_2R^{12}$  steht,  
 oder  
 für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8  
 Ringatomen, einen verbrückten  $C_6-C_{12}$ -Heterocycloalkylrest, einen  
 5  $C_5-C_{12}$ -Heterospirocycloalkylrest oder einen  $C_6-C_{12}$ -  
 Heterobicycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
 gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,  
 substituiert sein können mit Oxo,  $C_1-C_3$ -Alkyl-,  
 $C_1-C_3$ -Alkylcarbonyl-,  $C_1-C_4$ -Alkoxy-carbonyl-, Phenyl- $C_1-C_3$ -  
 10 alkyl- oder  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  
 oder  
 für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest steht,  
 wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach,  
 gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen,  
 15 Hydroxy, Cyan,  $C_1-C_3$ -Alkyl, Fluor- $C_1-C_3$ -alkyl, Hydroxy- $C_1-C_3$ -  
 alkyl,  $C_1-C_3$ -Alkoxy-,  $C_1-C_3$ -Alkylamino-, Amino- $C_1-C_3$ -Alkyl-,  
 $C_1-C_3$ -Alkylaminocarbonyl-,  $C_1-C_3$ -Alkylaminosulfonyl-,  $C_1-C_3$ -  
 Alkylcarbonylamino-,  $C_1-C_3$ -Alkylsulfonylamino-,  $C_1-C_3$ -  
 Alkylcarbonyl-,  $C_1-C_3$ -Alkylsulfonyl- oder Trifluormethoxy-,  
 20 oder  
 für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen  
 Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiertes  $C_1-C_3$ -Alkyl  
 oder Fluor- $C_1-C_3$ -alkyl steht, wobei die genannten Phenyl- und  
 Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
 25 verschieden, substituiert sein können mit  $C_1-C_3$ -Alkyl-, Halogen,  
 oder  $C_1-C_3$ -Alkoxy-,  
 für Wasserstoff oder  $C_1-C_6$ -Alkyl- steht,  
 $R^8$   
 $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $C_1-C_6$ -Alkyl- stehen,  
 oder  
 30 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für  
 einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen  
 stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo,  
 $C_1-C_3$ -Alkyl-,  $C_1-C_3$ -Alkylcarbonyl-,  $C_1-C_4$ -Alkoxy-carbonyl-,  
 Phenyl- $C_1-C_3$ -alkyl- oder  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  
 35  $R^{11}$  für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_3-C_7$ -  
 Cycloalkyl- steht,  
 oder

für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heterospirocycloalkylrest oder einen C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterobicycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
oder  
für einen mono- oder bicyclischen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Trifluormethoxy-, und  
R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-,  
-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, Phenyl, einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, oder einem monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8 Ringatomen, worin Phenyl und der monocyclische Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen ihrerseits gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder Trifluormethoxy-,  
und worin der monocyclische Heterocyclrest seinerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
oder  
für Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- steht,  
oder  
für C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor,

Hydroxy, Oxo, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 oder  
 für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 3 bis 8  
 Ringatomen, einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest, einen  
 5 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heterospirocycloalkylrest oder einen C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-  
 Heterobicycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste  
 gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,  
 substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
 Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder  
 10 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
 oder  
 für einen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei die genannten  
 Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,  
 substituiert sein können mit Halogen, Hydroxy, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
 15 Alkyl, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
 Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminosulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
 Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
 Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Trifluormethoxy-,  
 20 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere,  
 Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

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

25 X für ein Sauerstoffatom steht,  
 R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht,  
 R<sup>1b</sup> und R<sup>1c</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy,  
 Cyan, oder für einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-  
 Alkyl- oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-Rest stehen,  
 30 R<sup>2</sup> für Methyl- oder Ethyl- steht,  
 R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Amino- oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino-  
 steht,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan,  
 Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor, Brom,  
 35 oder  
 für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkylcarbonylamino-,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminosulfonyl-, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino- oder Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen, worin die genannten monocyclischen Heterocyclyl- und Heteroarylreste ihrerseits gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-,  
oder  
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,  
oder  
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 3 bis 8 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, oder einem monocyclischen Heterocyclylrest mit 3 bis 8 Ringatomen,  
R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6

- Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,
- oder
- 5 für einen Benzylrest steht, wobei der darin enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,
- R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-
- 10 Cycloalkyl- steht,
- oder
- für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,
- oder
- für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,
- 15 oder
- für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, Benzyl-
- 20 oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-,
- oder
- für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können
- 25 mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,
- oder
- für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl
- 30 oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl steht, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,
- R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,
- R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,
- 35 oder
- gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen

stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, Benzyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-,

5 R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,

oder

für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein

10 können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-,

oder

für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein-

15 oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, Halogen, oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, und

R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

20 oder

für Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- steht,

oder

für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor,

25 Hydroxy, Oxo, Cyan, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

oder

für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein

30 können mit Oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl-,

oder

für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein-

35 oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- oder, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,

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

5

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

X für ein Sauerstoffatom steht,

R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,

10

R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl- steht,

R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>2</sup> für Methyl- steht,

15

R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,

R<sup>6</sup> für einfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- steht,

20

oder

für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen steht, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,

oder

25

für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy- oder Ethoxy-,

oder

30

für einen Benzylrest steht, wobei der darin enthaltene Phenylrest gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy- oder Ethoxy-,

R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,

35

oder

für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,

oder

- für eine Gruppe  $-S(=O)_2R^{12}$  steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen  
oder einen verbrückten  $C_6-C_{10}$ -Heterocycloalkylrest steht, wobei  
5 die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein  
können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6  
Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein-  
10 oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können  
mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy oder Ethoxy-,  
oder  
für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen  
Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiertes  $C_1-C_3$ -Alkyl  
15 oder Fluor- $C_1-C_3$ -alkyl steht, wobei die genannten Phenyl- und  
Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder  
verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor,  
Chlor oder Brom,  
für Wasserstoff oder  $C_1-C_3$ -Alkyl- steht,  
20  $R^8$   
 $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $C_1-C_3$ -Alkyl- stehen,  
oder  
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für  
einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen  
stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit  
25 Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
 $R^{11}$  für einfach mit  $-NR^9R^{10}$  substituiertes  $C_1-C_4$ -Alkyl steht,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen  
oder einen verbrückten  $C_6-C_{10}$ -Heterocycloalkylrest steht, wobei  
30 die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein  
können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-  
Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6  
35 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein-  
oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können  
mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom, und

- R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,  
oder  
für Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- steht,  
oder
- 5 für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, Oxo, Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, oder *N,N*-Dimethylamino-,  
oder
- 10 für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
oder
- 15 für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,  
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 20
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- 25 X für ein Sauerstoffatom steht,  
R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl- steht,
- 30 R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,  
R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
35 R<sup>7</sup> für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,  
R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,  
R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,

oder  
 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für  
 einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen  
 stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit  
 5 Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-, und  
 R<sup>11</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,  
 oder  
 für einen monocyclischen Heterocyclylrest mit 4 bis 7 Ringatomen  
 oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei  
 10 die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein  
 können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-  
 Butoxycarbonyl-,  
 oder  
 für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6  
 15 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein-  
 oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können  
 mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,  
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,  
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

20

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- |                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| X                                 | für ein Sauerstoffatom steht,  |
| R <sup>1a</sup>                   | für -NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup> steht, und sich in <i>meta</i> - oder <i>para</i> -Position zum  |
| 25                                | Benzodiazepin befindet,  |
| R <sup>1b</sup>                   | für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy-<br>oder Trifluormethyl- steht,  |
| R <sup>1c</sup>                   | für Wasserstoff steht,   |
| R <sup>2</sup>                    | für Methyl- steht,   |
| 30                                | R <sup>3</sup> für C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -Alkylamino- steht,  |
| R <sup>4</sup> und R <sup>5</sup> | unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan,<br>Fluor, Chlor, Brom, C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -Alkoxy-, Fluor-C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -Alkoxy-, |
| R <sup>7</sup>                    | für eine Gruppe -S(=O) <sub>2</sub> R <sup>12</sup> steht,   |
| R <sup>8</sup>                    | für Wasserstoff oder C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -Alkyl- steht, und   |
| 35                                | R <sup>12</sup> für C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -Alkyl- steht,<br>oder<br>für Fluor-C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -alkyl- steht,   |

- oder  
für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder  
mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor,  
Hydroxy, Oxo, Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, oder *N,N*-  
5 Dimethylamino-,  
oder  
für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen  
oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei  
die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein  
10 können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-  
Butoxycarbonyl-,  
oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6  
Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein-  
15 oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können  
mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,  
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,  
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 20
6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,  
R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum  
Benzodiazepin befindet,  
25 R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy-  
oder Trifluormethyl- steht,  
R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,  
R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,  
30 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan,  
Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,  
R<sup>7</sup> für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,  
R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht, und  
R<sup>12</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht,  
35 oder  
für Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl- steht,  
oder

- 5 für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit Fluor, Hydroxy, Oxo, Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, oder *N,N*-Dimethylamino-,
- 10 oder für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Benzyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
- 15 oder für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
- sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 20 7. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- X für ein Sauerstoffatom steht,
- R<sup>1a</sup> für -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,
- 25 R<sup>1b</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethyl- steht,
- R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,
- R<sup>2</sup> für Methyl- steht,
- R<sup>3</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino- steht,
- 30 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-,
- R<sup>7</sup> für einfach mit -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- steht,
- 35 oder für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen oder einen verbrückten C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocycloalkylrest steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls einfach substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,

- oder  
für einen Phenyl- oder monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen steht, wobei die genannten Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können  
5 mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy- oder Ethoxy-,  
oder  
für einfach mit einem Phenyl- oder einem monocyclischen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Ringatomen substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Fluor-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl steht, wobei die genannten Phenyl- und  
10 Heteroaryl-Reste gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sein können mit Methyl-, Ethyl-, Fluor, Chlor oder Brom,  
R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- steht, und  
R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl- stehen,  
15 oder  
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen monocyclischen Heterocyclrest mit 4 bis 7 Ringatomen stehen, der gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit Methyl-, Ethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,  
20 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
8. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der  
25 X für ein Sauerstoffatom steht,  
R<sup>1a</sup> für -OR<sup>6</sup> oder -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> steht, und sich in *meta*- oder *para*-Position zum Benzodiazepin befindet,  
R<sup>1b</sup> für Wasserstoff oder Fluor steht,  
R<sup>1c</sup> für Wasserstoff steht,  
30 R<sup>2</sup> für Methyl- steht,  
R<sup>3</sup> für Methylamino- steht,  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Methoxy- oder Trifluormethoxy- stehen,  
R<sup>6</sup> für *N,N*-Dimethylaminoethyl- steht,  
35 oder für einen einfach substituierten monocyclischen Heterocyclrest, ausgewählt aus



steht,

oder für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls mit einem Fluoratom substituiert sein kann,

5

oder für einen Benzylrest steht,

R<sup>7</sup>

für *N,N*-Dimethylaminoethyl- oder *N,N*-Dimethylaminopropyl- steht,

oder

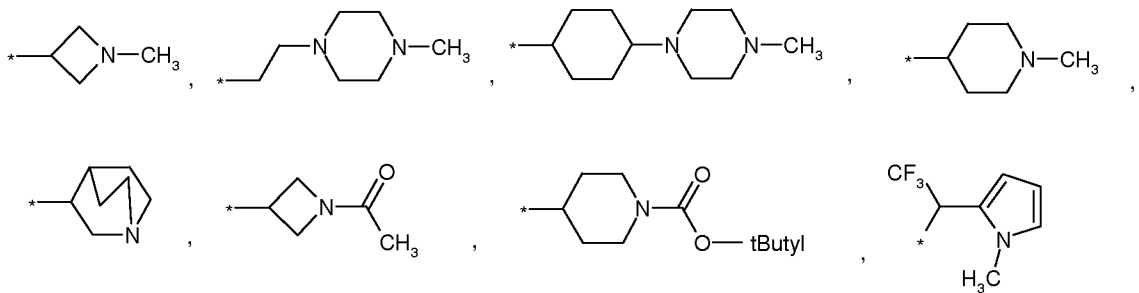
für eine Gruppe -C(=O)R<sup>11</sup> steht,

10

oder

für eine Gruppe -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,

oder für einen Rest ausgewählt aus



15

steht,

oder

für Fluorphenyl-, Pyridyl-, Fluorpyridyl-, Dimethyloxazolyl-, Methylpyrazolyl-, Methoxyoxadiazolyl-, Pyridazinyl- oder

20

Methylimidazolyl- steht,

R<sup>8</sup>

für Wasserstoff oder Methyl- steht, und

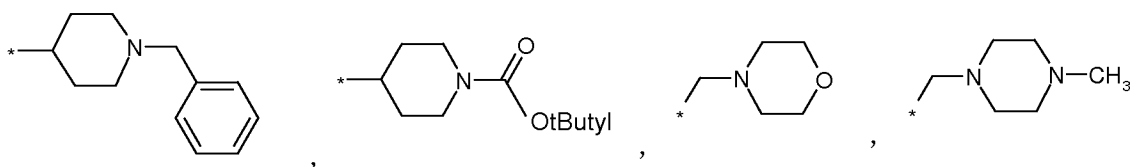
R<sup>11</sup>

für -CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Methylpiperidinyl-,

Methylpyrrolyl-, Thiadiazolyl-, steht,

oder für einen Rest steht ausgewählt aus

25



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

R<sup>12</sup> für Methyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Benzyl-, Cyclopropyl-, Tetrahydropyran-4-yl oder Pyrid-3-yl- steht,

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

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 8,
- 10 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 15 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(pyridin-3-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-{4-[(2-Fluorphenyl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20 - (4*R*)-1-{4-[(2-Fluorphenyl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-1-{4-[(2-Fluorphenyl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-{4-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 25 - (4*R*)-1-{4-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-1-{4-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 30 - (±)-1-(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-

- dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-1-(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-{4-[(4-Fluorophenyl)methylamino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 5
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 10
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-[4-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-1-[4-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 15
- (±)-7,8-Dimethoxy-1-{4-[(4-methoxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)amino]phenyl}-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-1-{4-[(4-methoxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)amino]phenyl}-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-1-{4-[(4-methoxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)amino]phenyl}-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(pyridazin-4-ylamino)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-(pyridazin-3-ylamino)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 25
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methyl-1*H*-imidazol-2-

- yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]phenyl}-4,5-
- 5 dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-{4-[(2-Fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 10 - (4*R*)-1-{4-[(2-Fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-1-{4-[(2-Fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-{4-[(3-Fluorpyridin-4-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-
- 15 3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-{4-[(3-Fluorpyridin-2-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-1-{4-[(3-Fluorpyridin-2-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20 - (4*S*)-1-{4-[(3-Fluorpyridin-2-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-{[2,2,2-trifluor-1-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)ethyl]amino}phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-
- 25 4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-1-(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino}phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino}phenyl)-

- 4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino}phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-
- 5 dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 10 - (±)-*tert*-Butyl-4-[[4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl]methylamino]piperidin-1-carboxylat,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylazetidin-3-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-{4-[(1-Acetylazetidin-3-yl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-
- 15 3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-{[*trans*-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohexyl]amino}phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{3-[methyl(pyridin-3-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20 - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{3-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-(3-{[3-(Dimethylamino)propyl]methylamino}-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-(3-{[2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino}-4-fluorphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-
- 25 dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-(4-[[[(Dimethylamino)acetyl]amino]phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*R*)-1-(4-[[[(Dimethylamino)acetyl]amino]phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-

- dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (4*S*)-1-(4-[(Dimethylamino)acetyl]amino)phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 5
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 10
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(piperidin-4-yl)carbonyl]amino}phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(morpholin-4-yl)acetyl]amino}phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-(4-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 15
- (4*S*)-1-(4-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*R*)-1-(4-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)carbonyl]amino)phenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-{methyl[(methylamino)acetyl]amino}phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*R*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 25
- (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-*tert*-Butyl-4-({4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-

- benzodiazepin-1-yl]phenyl} carbamoyl)piperidin-1-carboxylat,
- (4*S*)-*tert*-Butyl-4-({4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl} carbamoyl)piperidin-1-carboxylat,
  - (4*R*)-*tert*-Butyl-4-({4-[7,8-dimethoxy-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-yl]phenyl} carbamoyl)piperidin-1-carboxylat,
- 5
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 10
- (±)-1-{4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*R*)-1-{4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-1-{4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 15
- (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1-methylazetidin-3-yl)oxy]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-phenoxyphenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20
- (±)-1-[4-(4-Fluorphenoxy)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-8-Chlor-1-{4-[(2-fluorpyridin-3-yl)amino]phenyl}-*N*,4-dimethyl-7-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 25
- (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-8-Methoxy-*N*,4-dimethyl-1-{4-[(1,2,3-thiadiazol-4-ylcarbonyl)amino]phenyl}-4,5-

- dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- (±)-1-(4-[[*N,N*-Dimethylamino]acetyl]amino)phenyl)-8-methoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - 5 (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-[(pyridin-3-ylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (4*S*)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - 10 (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-[4-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-[4-[(Benzylsulfonyl)amino]phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - 15 (±)-7,8-Dimethoxy-*N*,4-dimethyl-1-(4-[[trifluormethyl]sulfonyl]amino)phenyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-[4-[(Cyclopropylsulfonyl)amino]phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - 20 (±)-1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
  - (±)-1-[4-[(*N,N*-Dimethylglycyl)(methyl)amino]phenyl]-4-ethyl-7,8-dimethoxy-*N*-methyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- und
- 25 (±)-4-Isopropyl-7,8-dimethoxy-*N*-methyl-1-[4-[methyl(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)amino]phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,

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

10. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Therapie von hyper-proliferativen Erkrankungen, benignen Hyperplasien, inflammatorischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Sepsis, viralen Infektionen, Gefäßerkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen.
- 5
11. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.
- 10
12. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, in der männlichen Fertilitätskontrolle.
13. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen Myelomen.
- 15
14. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikamentes.
15. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen des Menschen oder eines anderen Säugetiers.
- 20
16. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
- 25
17. Pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/062674
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D403/12 C07D401/12 C07D413/12 C07D243/02 A61K31/551 A61P25/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 02/50044 A1 (EGYT GYOGYSZERVEGYEZETI GYAR [HU]; LING ISTVAN [HU]; BARKOCZY JOZSEF) 27 June 2002 (2002-06-27) the whole document -----	1-17		
A	WO 2008/124075 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; CSUZDI EMESE [HU]; SOLYOM SANDOR []) 16 October 2008 (2008-10-16) claim 1; examples 121-135, 171-191 -----	1-17		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">                     "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                 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">                     "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                      "&amp;" document member of the same patent family                 </td> </tr> </table>			"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
"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	Date of mailing of the international search report			
23 July 2014	11/08/2014			
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  Hacking, Michiel			

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2014/062674
---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0250044	A1	27-06-2002	AT 271548 T 15-08-2004
			AU 1735602 A 01-07-2002
			BG 66199 B1 31-01-2012
			BG 107932 A 27-02-2004
			CA 2431761 A1 27-06-2002
			CZ 20031680 A3 12-11-2003
			DE 60104448 D1 26-08-2004
			DE 60104448 T2 28-07-2005
			DK 1351942 T3 22-11-2004
			EP 1351942 A1 15-10-2003
			ES 2225412 T3 16-03-2005
			HU 0004994 A2 28-11-2002
			JP 4201252 B2 24-12-2008
			JP 2004516284 A 03-06-2004
			PL 362029 A1 18-10-2004
			PT 1351942 E 30-11-2004
			RO 121268 B1 28-02-2007
			SK 7882003 A3 04-11-2003
			TR 200402493 T4 21-12-2004
			UA 74615 C2 15-09-2003
			US 2004092510 A1 13-05-2004
WO 0250044 A1 27-06-2002			
WO 2008124075	A1	16-10-2008	AR 065903 A1 08-07-2009
			CL 2008000949 A1 03-10-2008
			PE 08012009 A1 29-07-2009
			TW 200902024 A 16-01-2009
			US 2008269202 A1 30-10-2008
			WO 2008124075 A1 16-10-2008

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/062674

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 INV. C07D403/12 C07D401/12 C07D413/12 C07D243/02 A61K31/551  
 A61P25/00

ADD.

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/50044 A1 (EGYT GYOGYSZERVEGYEZETI GYAR [HU]; LING ISTVAN [HU]; BARKOCZY JOZSEF) 27. Juni 2002 (2002-06-27) das ganze Dokument	1-17
A	WO 2008/124075 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; CSUZDI EMESE [HU]; SOLYOM SANDOR []) 16. Oktober 2008 (2008-10-16) Anspruch 1; Beispiele 121-135, 171-191	1-17

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juli 2014

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/08/2014

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

Hacking, Michiel

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/062674

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0250044	A1	27-06-2002	AT 271548 T 15-08-2004
			AU 1735602 A 01-07-2002
			BG 66199 B1 31-01-2012
			BG 107932 A 27-02-2004
			CA 2431761 A1 27-06-2002
			CZ 20031680 A3 12-11-2003
			DE 60104448 D1 26-08-2004
			DE 60104448 T2 28-07-2005
			DK 1351942 T3 22-11-2004
			EP 1351942 A1 15-10-2003
			ES 2225412 T3 16-03-2005
			HU 0004994 A2 28-11-2002
			JP 4201252 B2 24-12-2008
			JP 2004516284 A 03-06-2004
			PL 362029 A1 18-10-2004
			PT 1351942 E 30-11-2004
			RO 121268 B1 28-02-2007
			SK 7882003 A3 04-11-2003
			TR 200402493 T4 21-12-2004
			UA 74615 C2 15-09-2003
			US 2004092510 A1 13-05-2004
			WO 0250044 A1 27-06-2002
-----			
WO 2008124075	A1	16-10-2008	AR 065903 A1 08-07-2009
			CL 2008000949 A1 03-10-2008
			PE 08012009 A1 29-07-2009
			TW 200902024 A 16-01-2009
			US 2008269202 A1 30-10-2008
			WO 2008124075 A1 16-10-2008
-----			