

(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
20. August 2015 (20.08.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2015/121230 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 243/02 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2015/052709

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Februar 2015 (10.02.2015)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
14155231.5 14. Februar 2014 (14.02.2014) 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; Kopenhagener Str. 42, 10437 Berlin
(DE).

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

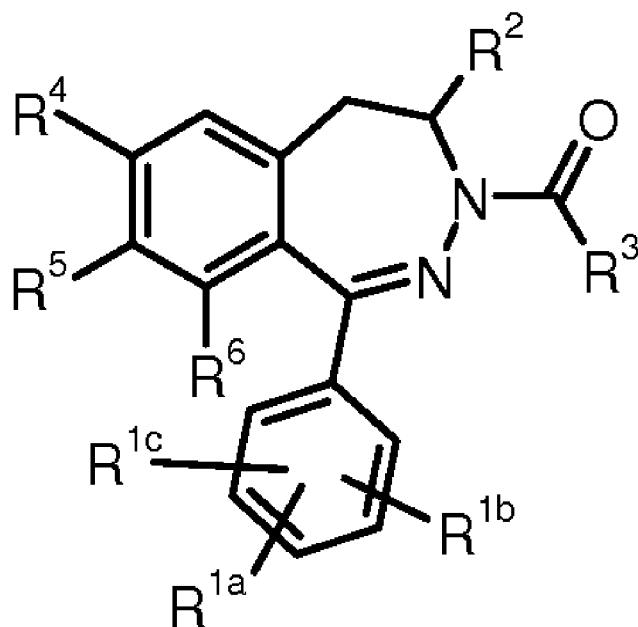
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP,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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,
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: 9-SUBSTITUTED 2,3-BENZODIAZEPINES

(54) Bezeichnung : 9-SUBSTITUIERTE 2,3-BENZODIAZEPINE



(I)

(57) Abstract: Described are bromodomain
protein-inhibiting, especially BET protein-
inhibiting, and preferably BRD4-inhibiting 9-
substituted 2,3-benzodiazepines of general
formula (I), in which R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R⁴,
R⁵, and R⁶ have the meanings specified in the
description, pharmaceuticals containing the
compounds of the invention, and the
prophylactic and therapeutic use thereof for
hyperproliferative diseases, in particular
tumor diseases. Also described is 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
Bromodomänen-proteininhibitorische,
insbesondere BET-proteininhibitorische
sowie bevorzugt BRD4-inhibitorische 9-
substituierte 2,3-Benzodiazepine, der
allgemeinen Formel (I), in der R^{1a}, R^{1b}, R^{1c},
R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ 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

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2015/121230 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)*

9-Substituierte 2,3-Benzodiazepine

Die vorliegende Erfindung betrifft Bromodomänen-proteininhibitorische, insbesondere BET-
5 proteininhibitorische sowie bevorzugt BRD4-inhibitorische, 9-substituierte 2,3-Benzodiazepine,
pharmazeutische Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren
prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyper-proliferativen Erkrankungen,
insbesondere bei Tumorerkrankungen. Desweiteren betrifft diese Erfindung die Verwendung von
10 BET-Proteininhibitoren in benignen Hyperplasien, atherosklerotische Erkrankungen, Sepsis,
Autoimmunerkrankungen, Gefäßerkrankungen, viralen Infektionen, in neurodegenerativen
Erkrankungen, in inflammatorischen Erkrankungen, in atherosklerotischen Erkrankungen und in
der männlichen Fertilitätskontrolle.

Die zu den Bromodomänenproteinen gehörige humane BET-Familie (bromodomain and extra C-
15 terminal domain family) hat vier Mitglieder (BRD2, BRD3, BRD4 und BRDT), die zwei verwandte
Bromodomänen und eine extraterminale Domäne enthalten (Wu und Chiang, J. Biol. Chem., 2007,
282:13141-13145; Gallenkamp et al., Chem. Med. Chem., 2014, DOI: 10.1002/cmdc.201300434).
Die Bromodomänen sind Proteinregionen, die acetylierte Lysinreste erkennen. Solche acetylierten
Lysine findet man oft am N-terminalen Ende von Histonen (z. B. Histon H3 oder Histon H4) und
20 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 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
25 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,
doi/10.1074/jbc.M112.359505). 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).
30 Mechanistisch spielen BET-Proteine eine wichtige Rolle im Zellwachstum und im Zellzyklus. Sie
sind mit mitotischen Chromosomen assoziiert, was eine Funktion im epigenetischen Gedächtnis
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
35 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.
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).
- Der Knock-down von BRD4 bzw. die Hemmung der Interaktion mit acetylierten Histonen in verschiedenen Zelllinien führen zu einem G1-Arrest und zum Zelltod durch Apoptose (Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048; Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674). Es wurde auch gezeigt, dass BRD4 an Promotorregionen von mehreren Genen, die in der G1-Phase aktiviert werden, wie zum Beispiel Cyclin D1 und D2, bindet (Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048). Zusätzlich wurde eine Hemmung der Expression von c-Myc, ein essentieller Faktor in der Zellproliferation, nach BRD4-Inhibition nachgewiesen (Dawson et al., Nature, 2011, 478:529-533; Delmore et al., Cell, 2011, 146:1-14; Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674).
- BRD2 und BRD4 Knockout-Mäuse sterben früh während der Embryogenese (Gyuris et al., Biochim. Biophys. Acta, 2009, 1789:413-421; Houzelstein et al., Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802). Heterozygote BRD4 Mäuse haben verschiedene Wachstumsdefekte, die auf eine reduzierte Zellproliferation zurückzuführen sind (Houzelstein et al., Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802). BET-Proteine spielen eine wichtige Rolle in verschiedenen Tumorarten. Die Fusion zwischen den BET-Proteinen BRD3 oder BRD4 und NUT, einem Protein, das normalerweise nur im Hoden exprimiert wird, führt zu einer aggressiven Form des Plattenepithelkarzinoms, genannt NUT midline carcinoma (French, Cancer Genet. Cytogenet., 2010, 203:16-20). Das Fusionsprotein verhindert Zelldifferenzierung und fördert Proliferation (Yan et al., J. Biol. Chem., 2011, 286:27663-27675). Das Wachstum von davon abgeleiteten in vivo Modellen wird durch einen BRD4-Inhibitor gehemmt (Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468:1067-1073). Ein Screening für therapeutische Targets in einer akuten myeloiden Leukämiezelllinie (AML) zeigte, dass BRD4 eine wichtige Rolle in diesem Tumor spielt (Zuber et al., Nature, 2011, doi:10.1038). Die Reduktion der BRD4-Expression führt zu einem selektiven Arrest des Zellzyklus und zur Apoptose. Die Behandlung mit einem BRD4-Hemmer verhindert die Proliferation eines AML-Xenografts in vivo.
- Eine Amplifizierung der DNA-Region die das BRD4-Gen enthält wurde in primären Brusttumoren nachgewiesen (Kadota et al., Cancer Res, 2009, 69:7357-7365). Auch für BRD2 gibt es Daten bezüglich einer Rolle in Tumoren. Eine transgene Maus, die BRD2 selektiv in B-Zellen hochexprimiert, entwickelt B-Zell Lymphome und Leukämien (Greenwall et al., Blood, 2005, 103:1475-1484).
- BET-Proteine sind auch an viralen Infektionen beteiligt. BRD4 bindet an das E2 Protein von verschiedenen Papillomaviren und ist wichtig für das Überleben der Viren in latent infizierten Zellen (Wu et al., Genes Dev., 2006, 20:2383-2396; Vosa et al., J. Virol., 2012, 86:348-357). 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).

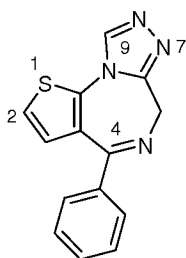
- 5 BET-Proteine sind zusätzlich an Inflamationsprozessen beteiligt. BRD2-hypomorphe Mäuse zeigen eine reduzierte Inflammation im Fettgewebe (Wang et al., Biochem. J., 2009, 425:71-83). Auch die Infiltration von Makrophagen in weißem Fettgewebe ist in BRD2-defizienten Mäusen reduziert (Wang et al., Biochem. 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
- 10 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
- 15 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 Alle diese Untersuchungen zeigen, dass die BET-Proteine eine essentielle Rolle in verschiedenen Pathologien und auch in der männlichen Fertilität spielen. Es wäre deshalb wünschenswert, potente und selektive Inhibitoren zu finden, die die Interaktion zwischen den BET-Proteinen und acetylierten Proteinen, insbesondere acetylierten Histon-H4-Peptiden, verhindern.

25

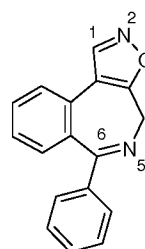
Stand der Technik

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

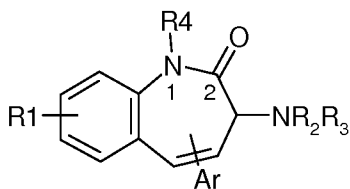
30



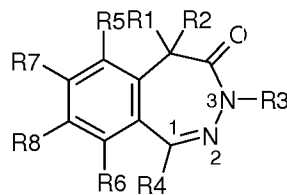
4-Phenyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin



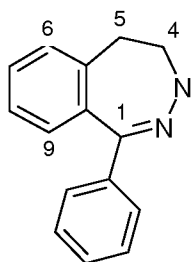
6-Phenyl-4*H*-isoxazolo[5,4-*d*][2]benzazepin



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



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



1-Phenyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepine

- 5 Bezogen auf die chemische Struktur wurden bisher einige Typen von BRD4-Inhibitoren beschrieben (Chun-Wa Chung et al., Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55; Garnier et al., Expert Opin. Ther. Patents 2013, 24, 1-15).
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 generisch adressiert oder direkt beschrieben in WO2012/075456 (Constellation Pharmaceuticals). WO2012/075383 (Constellation Pharmaceuticals) beschreibt 6-substituierte 4*H*-isoxazolo[5,4-*d*][2]benzazepine und 4*H*-
- 20 Isoxazolo[3,4-*d*][2]benzazepine einschließlich von Verbindungen, die an Position 6 optional substituiertes Phenyl aufweisen, als BRD4-Inhibitoren und auch Analoga mit alternativen heterozyklischen Fusionspartnern anstelle der Benzo-Einheit, z.B. Thieno- oder Pyridoazepine.
WO2013/184876 und WO2013/184878 (Constellation Pharmaceuticals) beschreiben weitere Benzoisoxazoloazepin-Derivate als Hemmer Bromodomänen beinhaltender Proteine.
- 25 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. Pyridinone und Pyridazinone

(WO 2013/185284, WO 2013/188381; Abbott Laboratories) sowie Isoindolone (WO 2013/155695 und WO 2013/158952; Abbott Laboratories) sind als Hemmer der Bindung von Bromodomänen der BET-Proteine an *N*-acetylierte Lysin-Reste enthaltende Proteine beschrieben.

- In WO94/26718 bzw. EP0703222A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries) werden substituierte 3-Amino-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2-one oder die entsprechenden 2-Thione und Analoga, in denen die Benzo-Einheit durch alternative monocyclische Systeme ersetzt ist und in denen das 2-Keton oder das 2-Thion zusammen mit dem substituierten Stickstoffatom des Azepinringes einen Heterozyklus bilden kann, als CCK- und Gastrin-Antagonisten für die Therapie von Erkrankungen des ZNS, wie Angstzustände und Depressionen, sowie von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und von gastrointestinalen Geschwüren, beschrieben. Liganden des Gastrin- und des Cholecystokinin Rezeptors sind in WO2006/051312 (James Black Foundation) beschrieben. Sie umfassen auch substituierte 3,5-Dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-one, die sich von den erfindungsgemässen Verbindungen hauptsächlich durch die obligatorische Oxogruppe in Position 4 und durch eine obligatorische, eine Carbonylgruppe enthaltende Alkylkette in Position 5 unterscheiden.

Wünschenswert wäre es deshalb 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 erfindungsgemässen Verbindungen sind neue, an C-9 obligat substituierte Phenyl-2,3-benzodiazepine (1-Phenyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepine), die am Benzodiazepingerüst keine Fusion mit einer zweiten heterozyklischen Einheit, speziell einem Isoxazol oder Triazol aufweisen, und überraschenderweise dennoch BRD4-Inhibitoren sind.

- Die erfindungsgemässen Verbindungen unterscheiden sich unter anderem durch die Substitution an C-9 von bekannten 2,3-Benzodiazepinen wie den zahlreichen publizierten AMPA-Antagonisten (WO 1997/28135 (Schering AG), US 5,807,851, HU 0097000688, WO 2002/050044 und WO 2007/077469 (Egis Gyogyszergyar); für eine Übersicht siehe auch Med. Res. Rev. 2007, 27(2), 239-278) sowie von Antagonisten des MT2-Rezeptoren und Hemmern des Adenosin-Transporters (WO 2008/124075, Teva Pharmaceuticals).

WO 1997/034878 (Concensys Inc./ ACEA Pharmaceuticals) offenbart 2,3-Benzodiazepin-4-one,

die auch an C-9 substituiert sein können, sich aber von den Verbindungen der vorliegenden Erfindungen durch die Oxo-Substitution an C-4 des Benzodiazepin-Gerüsts unterscheiden, als Antagonisten oder positive Modulatoren des AMPA-Rezeptors.

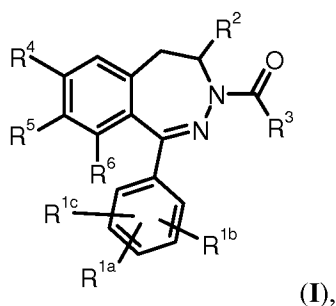
- WO 2001/098280 (Annovis, Inc.) offenbart weitere 1-Phenyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepine als Antagonisten des Nicht-NMDA-ionotropischen exzitatorischen Aminosäuren (EAA)-Rezeptors. Von den in dieser Anmeldung offenbarten Beispielverbindungen unterscheiden sich die Verbindungen der hier vorliegenden Erfindung unter anderem durch die Substitution an C-9 und am mit C-1 des Benzodiazepin-Gerüsts verbundenen Phenylring.

- 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-Proteinen, insbesondere BRD4, und einem acetylierten Histon H4 Peptid und inhibieren das Wachstum von Krebszellen. Sie stellen damit neue Strukturen für die Therapie von menschlichen und tierischen Erkrankungen dar, insbesondere von Krebserkrankungen.

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



in der

- R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyan, -SF₅, Hydroxy, -NR⁷R⁸, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰ oder Carboxy steht, oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylthio-, C₁-C₆-Alkylsulfinyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl- steht,

- die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-,
- 5 Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- oder
- 10 für Phenoxy-, Phenylthio-, Phenylsulfinyl- oder Phenylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-
- 15 C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- oder
- 20 für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy- oder monocyclischem Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- oder
- 25 für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- 30 oder
- 35 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-

- C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 5 oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-, die ihrerseits unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy-
 ,
 oder
 10 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-,
 15 -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-, die ihrerseits unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
 20 verschieden, substituiert sind mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy-
 ,
 oder
 für C₆-C₁₂-Spirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Cycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-
 25 Heterocycloalkyl-, Naphthyl-, bicyclisches Heteroaryl-, teilgesättigtes bicyclisches Aryl- oder teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-,
 30 C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8
 35 Ringatomen,
 R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, Nitro oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder monocyclisches Heterocyclyl-

- mit 4 bis 8 Ringatomen stehen,
- R² für C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₃-C₄-Cycloalkyl- steht,
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- 5 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom, oder
- für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Phenylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich
- 10 oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder
- 15 monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, die ihrerseits unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl, oder
- für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich
- 20 oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocyclyl-
- 25 mit 4 bis 8 Ringatomen, oder
- für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit
- Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-,
- 30 C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- 35 oder
- für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit
- Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-,

- C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
 Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-,
 Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰,
 -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder
 5 monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 oder
 für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
 verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy,
 C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-,
 10 Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-,
 C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-,
 Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹,
 -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-
 oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 15 R⁶ für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-
 C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-
 C₃-Alkyl-, C₁-C₂-Alkylamino-C₁-C₂-Alkyl-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Halogen-C₁-
 C₃-Alkoxy- oder C₃-C₅-Cycloalkyl- steht,
 R⁷ für C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰ oder -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰ steht,
 20 oder
 für C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl-, C₃-C₆-Alkynyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₃-C₆-
 Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder
 ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen,
 Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-
 25 C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-
 C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-
 C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-,
 Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹,
 -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8
 30 Ringatomen,
 oder
 für Phenylsulfonyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
 gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy,
 Amino, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-,
 35 Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
 Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-
 C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹,
 -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8

- Ringatomen,
 oder
 für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich
 oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-
 5 Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-
 C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-
 C₁-C₆-Alkoxy- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 oder
 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das unsubstituiert
 10 ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit
 Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-,
 C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
 Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-
 C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-,
 15 Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰,
 -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocyclyl-
 mit 4 bis 8 Ringatomen,
 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert
 20 ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit
 Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-,
 C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-
 C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-
 C₁-C₆-Alkoxy-,
 25 C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹,
 -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-, die
 ihrerseits unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
 30 verschieden, substituiert sind mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy-
 ,
 oder
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
 verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Nitro, Carboxy,
 35 C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-,
 C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-,
 Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-,
 -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹,

- NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-, die
 ihrerseits unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
 5 verschieden, substituiert sind mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy-
 ,
 oder
 für C₆-C₁₂-Spirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Bicycloalkyl-,
 C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Cycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-
 10 Heterocycloalkyl-, Naphthyl-, bicyclisches Heteroaryl-, teilgesättigtes
 bicyclisches Aryl- oder teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl- steht, die
 unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert sind mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-
 C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-,
 15 C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
 Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-
 C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-
 , -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹,
 -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8
 20 Ringatomen,
 R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl-, C₃-C₆-Alkinyl-, Phenyl-C₁-C₆-
 Alkyl-, oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder
 dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy,
 C₁-C₃-Alkoxy- oder C₁-C₃-Alkyl-,
 25 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-
 C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
 R¹¹ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-
 C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- steht,
 oder
 30 für Phenyl-, monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen oder
 monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, die ihrerseits
 unsubstituiert oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert sind
 mit Halogen, C₁-C₃-Alkoxy- oder C₁-C₃-Alkyl-,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 35 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze, als Bromodomänen-proteininhibitoren,
 insbesondere als BET-Proteininhibitoren sowie bevorzugt als BRD4-Inhibitoren besonders gut für
 eine Vielzahl prophylaktischer und therapeutischer Verwendungen geeignet sind, insbesondere bei
 hyperproliferativen Erkrankungen, bei Tumorerkrankungen sowie bei viralen Infektionen, bei

neurodegenerativen Erkrankungen, bei inflammatorischen Erkrankungen, bei atherosklerotischen Erkrankungen und bei der männlichen Fertilitätskontrolle.

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

- R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyan, Hydroxy, $-NR^7R^8$, C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl-, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$ oder Carboxy steht,
- oder
- 10 für C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkylcarbonyl-, C_1-C_6 -Alkoxy-, C_1-C_6 -Alkylthio- oder C_1-C_6 -Alkylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxy-, Hydroxy- C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkylamino-, Amino- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkoxy-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Pyridinyl-, $-C(=O)-NR^9R^{10}$,
- 15 $-C(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, $-NH-S(=O)_2-R^{11}$ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- oder
- 20 für Phenoxy-, Phenylthio- oder Phenylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxy-, Hydroxy- C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkylamino-, Amino- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkoxy-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-R^{11}$,
- 25 $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, $-NH-S(=O)_2-R^{11}$ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- oder
- 30 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxy-, Hydroxy- C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkylamino-, Amino- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkoxy-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl- C_1-C_6 -Alkyl-, Pyridinyl-, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, $-NH-S(=O)_2-R^{11}$ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- 35 oder
- für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxy-,

- Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-,
- 5 oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-,
- 10 oder
für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, bicyclisches Heteroaryl-, teilgesättigtes bicyclisches Aryl- oder teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
- 15 oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- 20 R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy- stehen,
- R² für Methyl- steht,
- 30 R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
- oder
- 35 für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Phenylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-

- C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen,
oder
- 5 für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
oder
- 10 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
oder
- 15 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
oder
- 20 für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
oder
- 25 für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₂-Alkoxy-, Hydroxymethyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy- oder Cyclopropyl- steht,
R⁶ für C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰ oder -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰ steht,
R⁷ oder
- 30 für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
oder
- 35

- für Phenylsulfonyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 5 oder
 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit
 10 Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem
 15 Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit
 20 Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-,
 25 oder
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 30 oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-,
 oder
 für C₆-C₁₂-Spirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Cycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, Naphthyl-, bicyclisches Heteroaryl-, teilgesättigtes bicyclisches Aryl- oder teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl- steht, die
 35 unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,

- substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-,
- 5 Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- oder C₃-C₇-Cycloalkyl- steht,
- R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
- 10 R¹¹ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl- steht,
- oder
- für Phenyl-, monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht,
- 15
- sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 20
- Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
- R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyan, Hydroxy, -NR⁷R⁸, -C(=O)-NR⁹R¹⁰ oder -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰ steht,
- 25 oder
- für C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Alkoxy- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹,
- 30 -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- oder
- für Phenoxy-, Phenylthio- oder Phenylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen,
- 35 Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,

- oder
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy,
- 5 C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
- oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
- 10 oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
- 15 oder
für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, bicyclisches Heteroaryl-, teilgesättigtes bicyclisches Aryl- oder teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
- 20 oder
für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, bicyclisches Heteroaryl-, teilgesättigtes bicyclisches Aryl- oder teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
- 25 R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl- stehen,
- R² für Methyl- steht,
- R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
- 35 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
- oder
für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Phenylamino-, C₁-C₆-

- Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen,
- oder
- für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
- oder
- für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
- oder
- für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,
- für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₂-Alkoxy-, Hydroxymethyl-, Trifluormethyl- oder Trifluormethoxy- steht,
- für C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰ oder -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰ steht,
- oder
- für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
- oder
- für Phenylsulfonyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-

- Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 5 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,
 10 -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-,
 15 Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
 20 verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 25 für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,
 30 -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl- oder C₃-C₅-Cycloalkyl- steht,
 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- stehen,
 R¹¹ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-C₁-C₃-
 35 Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- steht,
 oder
 für Phenyl-, monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht,

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

5

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

- R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyan, Hydroxy oder -NR⁷R⁸ steht,
oder
- 10 für C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Alkoxy- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
oder
- 15 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
oder
- 20 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
oder
- 25 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
oder
- 30 für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl- oder verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
- R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Chlor stehen,
- R² für Methyl- steht,
- 35 R³ für Methylamino- steht,
- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
oder

- für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert sind mit Fluor,
oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist
5 oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist
10 oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
,
R⁶ für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Methyl, Methoxy- oder Trifluormethyl-
steht,
R⁷ für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-
15 Alkylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino oder C₁-C₃-Alkylamino-,
oder
für Phenylsulfonyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
20 gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, oder Trifluormethyl-,
oder
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das unsubstituiert
25 ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert
30 ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder
Trifluormethyl-,
oder
35 für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind
oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit
Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-R¹¹ oder

- S(=O)₂-R¹¹,
 R⁸ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
 R¹¹ für C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- steht,
 oder
 5 für Phenyl- oder monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen steht,
- sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 10 Insbesondere bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
- R^{1a} für -NR⁷R⁸ steht,
 oder
 15 für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy- steht, die einfach substituiert sind mit C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 oder
 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit
 20 Halogen, Cyan, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit
 25 Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-,
 30 Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl- oder verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
 35 R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Chlor stehen,
 R² für Methyl- steht,
 R³ für Methylamino- steht,

- R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
oder
für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert sind mit Fluor,
oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
,
- 15 R⁶ für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Methyl, Methoxy- oder Trifluormethyl- steht,
R⁷ für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder
für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
- 30 R⁸ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
35 R¹¹ für C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- steht,
oder
für Phenyl- oder für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen steht,

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

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

- | | |
|--|--|
| R ^{1a} | für Halogen oder -NR ⁷ R ⁸ steht,
oder
für C ₁ -C ₃ -Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
10 monocyclischem Heterocyclyl- mit 6 Ringatomen,
oder
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert
ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen,
Hydroxy oder C ₁ -C ₃ -Alkyl-,
15 oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist
oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit C ₁ -C ₃ -Alkyl-,
oder
für verbrücktes C ₆ -C ₁₀ -Heterocycloalkyl- steht, |
| 20 R ^{1b} und R ^{1c} | für Wasserstoff stehen, |
| R ² | für Methyl- steht, |
| R ³ | für Methylamino- steht, |
| R ⁴ und R ⁵ | unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino, Fluor, Chlor oder Brom,
oder
25 für C ₁ -C ₃ -Alkoxy-,
R ⁶ für Fluor, Chlor, Brom oder Cyan, steht,
R ⁷ für C ₃ -C ₄ -Cycloalkylsulfonyl- oder C ₁ -C ₃ -Alkylsulfonyl- steht,
oder
für Phenylsulfonyl- steht,
30 oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist
oder ein- oder zweifach substituiert ist mit C ₁ -C ₃ -Alkyl-,
oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Halogen, |
| 35 R ⁸ | für Wasserstoff oder C ₁ -C ₃ -Alkyl- steht, |

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

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

- 5 R^{1a} für $-NR^7R^8$ steht,
 oder
 für C_1-C_3 -Alkyl- steht, das einfach substituiert ist mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 6 Ringatomen,
 oder
 10 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3 -Alkyl-,
 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit C_1-C_3 -Alkyl-,
 15 oder
 für verbrücktes C_6-C_{10} -Heterocycloalkyl- steht,
 R^{1b} und R^{1c} für Wasserstoff stehen,
 R^2 für Methyl- steht,
 R^3 für Methylamino- steht,
 20 R^4 und R^5 unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino, Fluor, Chlor oder Brom,
 oder
 für C_1-C_3 -Alkoxy-,
 R^6 für Fluor, Chlor, Brom oder Cyan steht,
 R^7 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist
 25 oder ein- oder zweifach substituiert ist mit C_1-C_3 -Alkyl-,
 oder
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Halogen,
 R^8 für Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl- steht,
 30 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

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

- 35 R^{1a} für Chlor, Brom oder $-NR^7R^8$ steht,
 oder
 für Methyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit

- N-Morpholinyl-,
 oder
 für Azetidiny-, Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Piperazinyl- steht, die
 unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit Fluor, Hydroxy oder Methyl-
 5
 ,
 oder
 für Pyrazolyl- oder Isoxazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder
 dreifach substituiert sind mit Methyl-,
 oder
 10
 für 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl - steht,
 R^{1b} und R^{1c} für Wasserstoff stehen,
 R² für Methyl- steht,
 R³ für Methylamino- steht,
 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino oder Brom,
 15
 oder
 für Methoxy-,
 R⁶ für Fluor, Chlor oder Brom steht,
 R⁷ für Cyclopropylsulfonyl- oder Methylsulfonyl- steht,
 oder
 20
 für Phenylsulfonyl- steht,
 oder
 für Imidazolyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
 Methyl-,
 oder
 25
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Fluor,
 R⁸ für Wasserstoff oder Methyl- steht,

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

30

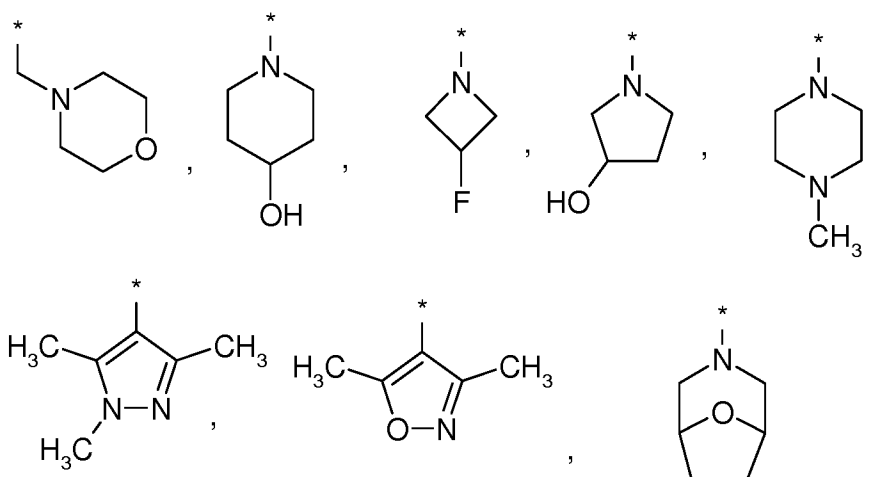
Ganz besonders bevorzugt sind ferner solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

- R^{1a} für -NR⁷R⁸ steht,
 oder
 35
 für Methyl- steht, das einfach substituiert ist mit N-Morpholinyl,
 oder
 für Azetidiny-, Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Piperazinyl- steht, die
 unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit Fluor, Hydroxy oder Methyl-

- ,
oder
für Pyrazolyl- oder Isoxazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert sind mit Methyl-,
5 oder
für 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl - steht,
R^{1b} und R^{1c} für Wasserstoff stehen,
R² für Methyl- steht,
R³ für Methylamino- steht,
10 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino oder Brom,
oder
für Methoxy-,
R⁶ für Fluor, Chlor oder Brom steht,
R⁷ für Imidazolyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
15 Methyl-,
oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Fluor,
R⁸ für Wasserstoff oder Methyl- steht,
20 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

Überaus bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
25

- R^{1a} für Chlor, Brom oder -NR⁷R⁸ steht,
oder
für



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

R^{1b} und R^{1c}

unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen,

R²

für Methyl- steht,

5

R³

für Methylamino- steht,

R⁴ und R⁵

unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino oder Brom,
oder

für Methoxy-,

R⁶

für Fluor, Chlor oder Brom steht,

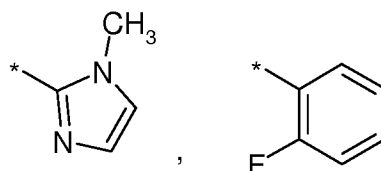
10

R⁷

für Cyclopropylsulfonyl- oder Methylsulfonyl- steht,
oder

für Phenylsulfonyl- steht,

oder für



15

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

R⁸

für Wasserstoff oder Methyl- 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

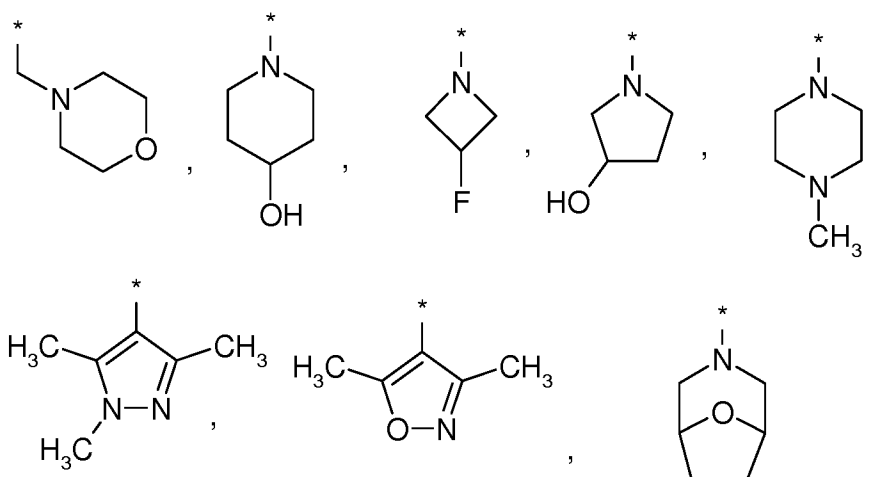
R^{1a}

für -NR⁷R⁸ steht,

oder

25

für



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

R^{1b} und R^{1c} für Wasserstoff stehen,

R² für Methyl- steht,

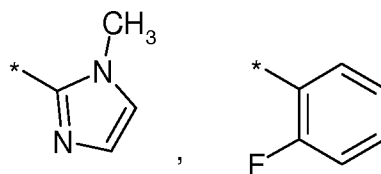
5 R³ für Methylamino- steht,

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino oder Brom,
oder

für Methoxy-,

R⁶ für Fluor, Chlor oder Brom steht,

10 R⁷ für



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

R⁸ für Wasserstoff oder Methyl- steht,

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

20 Außerordentlich bevorzugt sind folgende Verbindungen:

- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*R*)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- (4S)-1-(4-Chlorophenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-(4-Bromphenyl)-9-chlor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 5 - (±)-(4R)-1-(4-Bromphenyl)-9-chlor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-9-Fluor-1-[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-9-Fluor-1-[4-(3-fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 10 - (4RS)-9-Fluor-1-{4-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4S)-9-Fluor-1-{4-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 15 - (4R)-9-Fluor-1-{4-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-9-Fluor-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;
- (±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 20 - (±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-9-Fluor-1-{4-[(2-fluorphenyl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 25 - (±)-9-Chlor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- ($\pm$)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - ($\pm$)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - 5 - (4*S*)- 9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - (4*R*)- 9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - 10 - ($\pm$)-1-{4-[(Cyclopropylsulfonyl)amino]phenyl}-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - ($\pm$)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - ($\pm$)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - 15 - ($\pm$)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- und
- ($\pm$)-8-Amino-7,9-dibrom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 20 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 25 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} besonders bevorzugt für Wasserstoff, Halogen, Cyan, Hydroxy, -NR⁷R⁸, -C(=O)-NR⁹R¹⁰ oder -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰,
- oder
- für C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy,
- 30 C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder

- monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 oder
 für Phenoxy-, Phenylthio- oder Phenylsulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy,
 5 C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei-
 10 oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 15 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 20 oder
 für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 25 oder
 für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, bicyclisches Heteroaryl-, teilgesättigtes bicyclisches Aryl- oder teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-,
 30 C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} insbesondere bevorzugt für Wasserstoff, Halogen, Cyan,
 35 Hydroxy oder -NR⁷R⁸,
 oder
 für C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-

Alkylamino-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,

oder

für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,

oder

für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,

oder

für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,

oder

für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl- oder verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹.

20

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} insbesondere bevorzugt für Wasserstoff, Halogen, Cyan, Hydroxy oder -NR⁷R⁸.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} insbesondere bevorzugt für C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-

Alkoxy-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} insbesondere bevorzugt für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder

verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} insbesondere bevorzugt für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,

substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} insbesondere bevorzugt für Phenyl-, das unsubstituiert ist

oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} insbesondere bevorzugt für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl- oder verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹.

- 10 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} insbesondere bevorzugt für -NR⁷R⁸,
oder
für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, die einfach substituiert sind mit C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
oder
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei-
15 oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-
20 Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
oder
für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl- oder verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-,
25 -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} insbesondere bevorzugt für -NR⁷R⁸,
oder
für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, die einfach substituiert sind mit C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-
30 oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} insbesondere bevorzugt für -NR⁷R⁸.

- 35 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} insbesondere bevorzugt für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, die einfach substituiert sind mit C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für Halogen oder $-NR^7R^8$,
oder

für C_1 - C_3 -Alkyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit monocyclischem
Heterocyclyl- mit 6 Ringatomen,

5 oder

für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein- oder
zweifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy oder C_1 - C_3 -Alkyl-,
oder

für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder
10 dreifach substituiert ist mit C_1 - C_3 -Alkyl-,
oder
für verbrücktes C_6 - C_{10} -Heterocycloalkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für Halogen oder $-NR^7R^8$.

15

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für Halogen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für C_1 - C_3 -Alkyl-, das
unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 6 Ringatomen.

20

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für monocyclisches Heterocyclyl-
mit 4 bis 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,
substituiert ist mit Halogen, Hydroxy oder C_1 - C_3 -Alkyl-.

25 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für monocyclisches Heteroaryl-
mit 5 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit C_1 - C_3 -
Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für verbrücktes C_6 - C_{10} -
30 Heterocycloalkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für $-NR^7R^8$,
oder

für C_1 - C_3 -Alkyl-, das einfach substituiert ist mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 6 Ringatomen,

35 oder

für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein- oder
zweifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy oder C_1 - C_3 -Alkyl-,
oder

für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
für verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl-.

5

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy oder C₁-C₃-Alkyl-,
oder

10 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
für verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl-.

15 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für -NR⁷R⁸,
oder
für C₁-C₃-Alkyl-, das einfach substituiert ist mit monocyclischem Heterocycl- mit 6 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für -NR⁷R⁸.

20

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für C₁-C₃-Alkyl-, das einfach substituiert ist mit monocyclischem Heterocycl- mit 6 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für Chlor, Brom oder -NR⁷R⁸,
25 oder

für Methyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit N-Morpholinyl-,
oder

für Azetidiny-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinyl-, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit Fluor, Hydroxy oder Methyl-,

30

oder
für Pyrazolyl- oder Isoxazolyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert sind mit Methyl-,
oder
für 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl -.

35

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für Chlor, Brom oder -NR⁷R⁸.

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

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für Methyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit N-Morpholinyl-.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für Azetidiny-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinyl-, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit Fluor, Hydroxy oder Methyl-.

- 10 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für Pyrazolyl- oder Isoxazolyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert sind mit Methyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl -.

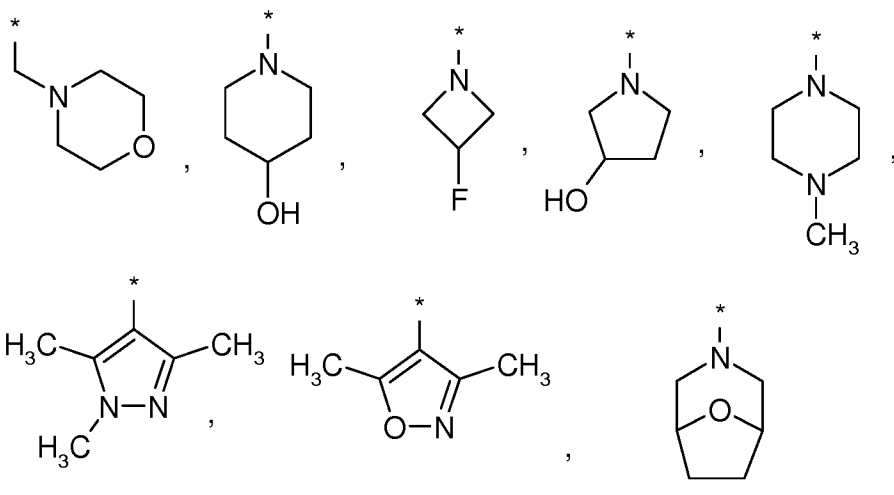
- 15 In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für $-NR^7R^8$,
oder
für Methyl-, das einfach substituiert ist mit N-Morpholinyl-,
oder
für Azetidiny-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinyl-, die unsubstituiert sind oder einfach
20 substituiert sind mit Fluor, Hydroxy oder Methyl-,
oder
für Pyrazolyl- oder Isoxazolyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert
sind mit Methyl-,
oder
25 für 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl -.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für Methyl-, das einfach
substituiert ist mit N-Morpholinyl-,
oder
30 für Azetidiny-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinyl-, die unsubstituiert sind oder einfach
substituiert sind mit Fluor, Hydroxy oder Methyl-,
oder
für Pyrazolyl- oder Isoxazolyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert
sind mit Methyl-,
35 oder
für 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl -.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} ganz besonders bevorzugt für Methyl-, das einfach

substituiert ist mit N-Morpholiny-.

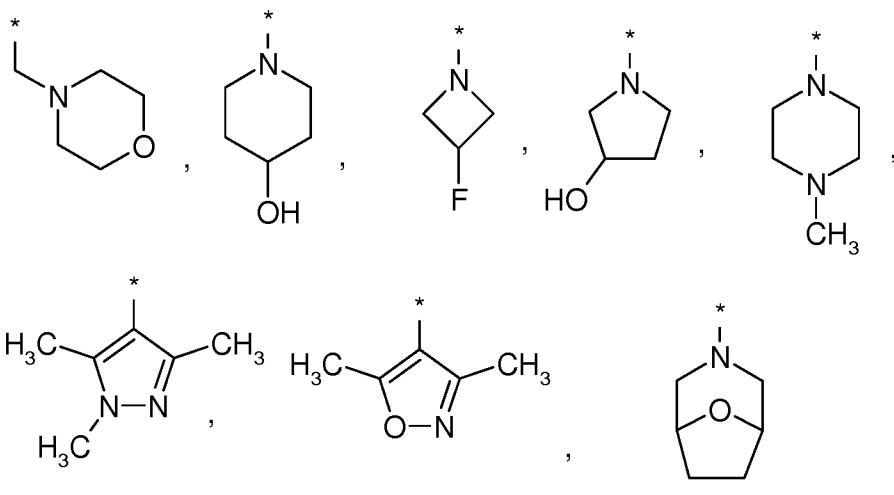
In der allgemeinen Formel (I) steht R^{1a} überaus bevorzugt für Chlor, Brom oder $-NR^7R^8$, oder für



5

wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls bezeichnet,

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



wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls bezeichnet,

10

In der allgemeinen Formel (I) stehen R^{1b} und R^{1c} bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkyl- oder Halogen- C_1 - C_6 -Alkoxy-.

15

In der allgemeinen Formel (I) stehen R^{1b} und R^{1c} besonders bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy- oder Trifluormethyl-.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R^{1b} und R^{1c} insbesondere bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Chlor.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R^{1b} und R^{1c} ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff.

5

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

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

10

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

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

15

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

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

20

In der allgemeinen Formel (I) sind solche Verbindungen ganz besonders bevorzugt, in denen R^{1b} und R^{1c} für Wasserstoff stehen, R^2 für Methyl- steht und R^3 für Methylamino- steht.

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

25

oder

für C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_1 - C_6 -Alkylamino-, Phenylamino-, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino-, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl- oder C_1 - C_6 -Alkylaminosulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, 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- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen,

30

oder

für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Cyan, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl- oder Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-,

35

oder

für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-,

5 oder

für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl- oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-.

10

In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁴ und R⁵ insbesondere bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom, oder

für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach

15 substituiert sind mit Fluor,

oder

für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,

20 oder

für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-.

25 In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁴ und R⁵ insbesondere bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom, oder

für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert sind mit Fluor.

30

In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁴ und R⁵ insbesondere bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁴ und R⁵ insbesondere bevorzugt und unabhängig

35 voneinander für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert sind mit Fluor.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁴ und R⁵ ganz besonders bevorzugt und unabhängig

voneinander für Wasserstoff, Amino, Fluor, Chlor oder Brom,
oder
für C₁-C₃-Alkoxy-.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁴ und R⁵ ganz besonders bevorzugt und unabhängig
voneinander Wasserstoff, Amino oder Brom,
oder
für Methoxy-.

- 10 In der allgemeinen Formel (I) kann R⁶ für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-,
C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-
C₃-Alkyl-, C₁-C₂-Alkylamino-C₁-C₂-Alkyl-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Halogen-C₁-C₃-Alkoxy- oder
C₃-C₅-Cycloalkyl- stehen.

- 15 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁶ bevorzugt für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy,
C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₂-Alkoxy-, Hydroxymethyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy- oder
Cyclopropyl-.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R⁶ besonders bevorzugt für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino,
20 C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₂-Alkoxy-, Hydroxymethyl-, Trifluormethyl- oder Trifluormethoxy-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁶ insbesondere bevorzugt für Halogen, Cyan, Hydroxy,
Amino, Methyl, Methoxy- oder Trifluormethyl-.

- 25 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁶ ganz besonders bevorzugt für Fluor, Chlor, Brom oder Cyan.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁶ ganz besonders bevorzugt für Fluor, Chlor oder Brom.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ besonders bevorzugt für C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-,
30 -C(=O)-NR⁹R¹⁰ oder -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰,
oder
für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl-, die
unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit
Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₃-C₇-
35 Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰,
-S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
oder

für Phenylsulfonyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,

- substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
- 5 oder
für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹,
- 10 -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-
- 15 Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
oder
für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-,
- 20 Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
oder
für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder bicyclisches Heteroaryl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder
- 25 dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹.
- 30 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ insbesondere bevorzugt für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino oder C₁-C₃-Alkylamino-,
oder
- 35 für Phenylsulfonyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, oder Trifluormethyl-,
oder
für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei-

- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei-
5 oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder
für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
10 oder
für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder bicyclisches Heteroaryl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹.
15
In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ insbesondere bevorzugt für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino oder C₁-C₃-Alkylamino-,
20 oder
für Phenylsulfonyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, oder Trifluormethyl-,
oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei-
25 oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder
für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-.
30 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ insbesondere bevorzugt für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino oder C₁-C₃-Alkylamino-.
35 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ insbesondere bevorzugt für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino oder C₁-C₃-Alkylamino-,

oder

für Phenylsulfonyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, oder Trifluormethyl-.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ insbesondere bevorzugt für Phenylsulfonyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, oder Trifluormethyl-.

- 10 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ insbesondere bevorzugt für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-.

- 15 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ insbesondere bevorzugt für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-.

- 20 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ insbesondere bevorzugt für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-.

- 25 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ insbesondere bevorzugt für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder bicyclisches Heteroaryl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹.

- 30 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ insbesondere bevorzugt für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,

oder

für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,

- 35 oder

für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder

für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder bicyclisches Heteroaryl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹.

5

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ insbesondere bevorzugt für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
oder

10 für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für C₃-C₄-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₃-Alkylsulfonyl-,

15

oder
für Phenylsulfonyl-,

oder

für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,

20

oder
für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Halogen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für C₃-C₄-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₃-Alkylsulfonyl-,

25

oder
für Phenylsulfonyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für C₃-C₄-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₃-Alkylsulfonyl-.

30

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für Phenylsulfonyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,

35

oder
für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Halogen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für monocyclisches Heteroaryl-

mit 5 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Halogen.

5

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für Cyclopropylsulfonyl- oder Methylsulfonyl-,

oder

für Phenylsulfonyl-,

10 oder

für Imidazolyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-,

oder

für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Fluor.

15 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für Cyclopropylsulfonyl- oder Methylsulfonyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für Phenylsulfonyl-.

20 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für Imidazolyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Fluor.

25

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ ganz besonders bevorzugt für Imidazolyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-,

oder

für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Fluor.

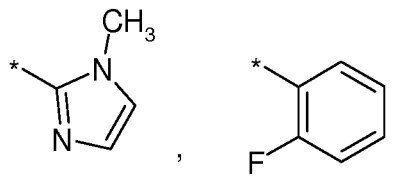
30

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ überaus bevorzugt für Cyclopropylsulfonyl- oder Methylsulfonyl-,

oder

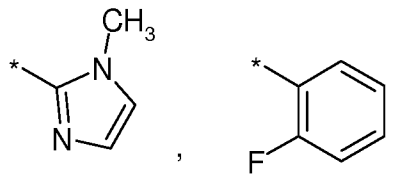
für Phenylsulfonyl-,

35 oder für



wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls bezeichnet.

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



5

wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls bezeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^8 besonders bevorzugt für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl-, Phenyl-, C_1 - C_2 -Alkyl- oder C_3 - C_5 -Cycloalkyl-.

10

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

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

15 In der allgemeinen Formel (I) stehen R^9 und R^{10} besonders bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{11} besonders bevorzugt für Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, oder

20 für Phenyl- oder monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{11} insbesondere bevorzugt für C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-,

25 oder

für Phenyl- oder für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{11} insbesondere bevorzugt für C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-.

30

In der allgemeinen Formel (I) steht R^{11} insbesondere bevorzugt für Phenyl- oder für

monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 6 Ringatomen.

- In der allgemeinen Formel (I) liegt das durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentierte Stereozentrum bevorzugt entweder racemisch oder
5 überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vor.

In der allgemeinen Formel (I) liegt das durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentierte Stereozentrum bevorzugt racemisch vor.

- 10 In der allgemeinen Formel (I) liegt das durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentierte Stereozentrum besonders bevorzugt überwiegend oder vollständig in der (*S*)-Konfiguration vor.

- In der allgemeinen Formel (I) liegt das durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des
15 Benzodiazepin-Gerüsts repräsentierte Stereozentrum besonders bevorzugt überwiegend in der (*S*)-Konfiguration vor.

- In der allgemeinen Formel (I) liegt das durch das an R^2 gebundene Kohlenstoffatom des Benzodiazepin-Gerüsts repräsentierte Stereozentrum besonders bevorzugt vollständig in der (*S*)-
20 Konfiguration vor.

- Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im Einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombination ersetzt.
25

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

- 30 Der Erfindung liegen folgende Definitionen zu Grunde:

Alkyl

- Alkyl steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit in der Regel 1 bis 6 (C_1 - C_6 -Alkyl), bevorzugt 1 bis 4 (C_1 - C_4 -Alkyl), und besonders bevorzugt 1 bis 3
35 Kohlenstoffatomen (C_1 - C_3 -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-, 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-.

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

Alkenyl

Unter C₂-C₆-Alkenyl, bzw. einer C₂-C₆-Alkenyl -Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, monovalenter Kohlenwasserstoffrest mit einer oder zwei C=C-Doppelbindungen zu verstehen, wie

- 10 z.B. ein Ethenyl-, (E)-Prop-2-enyl-, (Z)-Prop-2-enyl-, Allyl- (Prop-1-enyl-), Allenyl- Buten-1-yl-, oder Buta-1,3-dienyl-Rest. Bevorzugt ist C₃-C₆-Alkenyl beziehungsweise C₂-C₄-Alkenyl, besonders bevorzugt sind Ethenyl und Allyl.

Alkynyl

- 15 Unter C₂-C₆-Alkynyl, bzw. einer C₂-C₆-Alkynyl -Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, monovalenter Kohlenwasserstoffrest mit einer C≡C-Dreifachbindung zu verstehen, wie z.B. ein Ethinyl-, Propargyl- (Prop-1-ynyl-), oder Butin-1-yl-Rest. Bevorzugt ist C₃-C₆-Alkynyl beziehungsweise C₂-C₄-Alkynyl, besonders bevorzugt sind Ethinyl und Propargyl.

20 Cycloalkyl

Cycloalkyl steht für einen monocyclischen, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit in der Regel 3 bis 10 (C₃-C₁₀-Cycloalkyl), bevorzugt 3 bis 7 Kohlenstoffatomen (C₃-C₇-Cycloalkyl).

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Cycloalkylreste seien genannt:

- 25 Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.
Besonders bevorzugt ist ein Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder ein Cyclohexylrest.

Phenylalkyl

- Unter Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- ist eine Gruppe zu verstehen, die zusammengesetzt ist aus einem
30 gegebenenfalls substituierten Phenylrest und einer C₁-C₆-Alkyl-Gruppe, und die über die C₁-C₆-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, Phenylpentyl, wobei Benzyl bevorzugt ist.

Alkoxy

Alkoxy steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Alkyletherrest der Formel –O-Alkyl mit in der Regel 1 bis 6 (C₁-C₆-Alkoxy), bevorzugt 1 bis 4 (C₁-C₄-Alkoxy), und besonders bevorzugt 1 bis 3 (C₁-C₃-Alkoxy) Kohlenstoffatomen.

5 Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

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

Phenoxy

Phenoxy- steht für einen Rest der Formel –O-Phenyl.

10

Alkoxyalkyl

Alkoxyalkyl steht für einen mit Alkoxy substituierten Alkylrest, beispielsweise C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-.

15 C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl- bedeutet dabei, dass die Alkoxyalkyl-Gruppe über den Alkyl-Teil an den Rest des Moleküls gebunden ist.

Oxo

20 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, sowie die Bindung zweier doppelt gebundener Sauerstoffatome an Schwefel unter Bildung einer Sulfonyl-Gruppe -S(=O)₂-.

25 Alkylamino

Alkylamino steht für einen Aminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten mit in der Regel 1 bis 6 (C₁-C₆-Alkylamino), bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃-Alkylamino).

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

Beispielhaft seien genannt:

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

35

Phenylamino

Phenylamino steht für einen Rest Ph-NH- oder für einen Rest Ph-N(C₁-C₃-Alkyl)-. Beispielhaft seien genannt:

N-Phenylamino-, *N*-Methyl-*N*-phenylamino und *N*-Ethyl-*N*-Phenylamino. Bevorzugt ist *N*-Phenylamino-.

5

Alkylthio

Alkylthio steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Rest der Formel –S-Alkyl mit in der Regel 1 bis 6 (C₁-C₆-Alkylthio-), bevorzugt 1 bis 4 (C₁-C₄-Alkylthio-), und besonders bevorzugt 1 bis 3 (C₁-C₃-Alkylthio-) Kohlenstoffatomen.

10 Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Methylthio-, Ethylthio-, Propylthio-.

Alkylsulfinyl

15 Alkylsulfinyl steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Rest der Formel –S(=O)–Alkyl mit in der Regel 1 bis 6 (C₁-C₆-Alkylsulfinyl), bevorzugt 1 bis 4 (C₁-C₄-Alkylsulfinyl), und besonders bevorzugt 1 bis 3 (C₁-C₃-Alkylsulfinyl) Kohlenstoffatomen.

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Propylsulfinyl.

20 Alkylsulfonyl

Alkylsulfonyl steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Rest der Formel –S(=O)₂–Alkyl mit in der Regel 1 bis 6 (C₁-C₆-Alkylsulfonyl), bevorzugt 1 bis 4 (C₁-C₄-Alkylsulfonyl), und besonders bevorzugt 1 bis 3 (C₁-C₃-Alkylsulfonyl) Kohlenstoffatomen.

Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

25 Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl.

Cycloalkylsulfonyl

Cycloalkylsulfonyl steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Rest der Formel –S(=O)₂–Cycloalkyl, worin Cycloalkyl für einen monocyclischen, gesättigten, monovalenten

30 Kohlenwasserstoffrest mit in der Regel 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht (C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl-).

Beispielhaft und bevorzugt sei genannt:

Cyclopropylsulfonyl-.

35 Phenylthio

Phenylthio steht für einen Rest der Formel –S-Phenyl.

Phenylsulfinyl

Phenylsulfinyl steht für einen Rest der Formel --S(=O) -Phenyl .

Phenylsulfonyl

- 5 Phenylsulfonyl steht für einen Rest der Formel $\text{--S(=O)}_2\text{-Phenyl}$.

Alkylcarbonyl

Unter einem $\text{C}_1\text{--C}_6$ -Alkylcarbonylrest ist eine $\text{C}_1\text{--C}_6\text{-Alkyl-C(=O)-}$ Gruppe zu verstehen. Bevorzugt ist $\text{C}_1\text{--C}_3$ -Alkylcarbonyl-, besonders bevorzugt sind Acetyl- oder Propanoyl-.

10

Alkylaminocarbonyl

Alkylaminocarbonyl steht für die Gruppe Alkylamino-C(=O)- mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten mit in der Regel 1 bis 6 ($\text{C}_1\text{--C}_6$ -Alkylaminocarbonyl), bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ($\text{C}_1\text{--C}_3$ -Alkylaminocarbonyl).

15

Alkylcarbonylamino

Alkylcarbonylamino steht für die Gruppe Alkyl-C(=O)-NH- mit in der Regel 1 bis 6 ($\text{C}_1\text{--C}_6$ -Alkylcarbonylamino), bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil.

20

Alkylaminosulfonyl

Alkylaminosulfonyl steht für die Gruppe $\text{Alkylamino-S(=O)}_2\text{-}$ mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten mit in der Regel 1 bis 6 ($\text{C}_1\text{--C}_6$ -Alkylaminosulfonyl), bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

- 25 Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, Dimethylaminosulfonyl.

Heteroatome

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

30

Aryl

Aryl bedeutet ein monovalentes, mono- oder bicyclisches, aus Kohlenstoffatomen bestehendes aromatisches Ringsystem. Beispiele sind Naphthyl- und Phenyl-; bevorzugt ist Phenyl- beziehungsweise ein Phenylrest.

35

Halophenyl:

Halophenyl- bezeichnet einen ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor oder Brom substituierten Phenylrest.

Heteroaryl

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

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

- 10 Heteroarylreste mit 5 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:
Thienyl, Thiazolyl, Furyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Thiadiazolyl.

Heteroarylreste mit 6 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

- 15 Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Triazinyl.

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

Heteroarylreste mit 9 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

- 20 Phthalidyl, Thiophthalidyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzofuryl, Benzothieryl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Azocinyl, Indoliziny, Purinyl, Indoliny.

Heteroarylreste mit 10 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:

- Isochinoliny, Chinoliny, Chinoliziny, Chinazoliny, Chinoxaliny, Cinnoliny, Phthalaziny, 1,7-
25 und 1,8-Naphthyridiny, Pteridiny, Chromanyl.

Teilgesättigtes bicyclisches Aryl und teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl

- 30 Ein teilgesättigter bicyclischer Arylrest bzw. Heteroarylrest steht für eine bicyclische Gruppe bestehend aus einem Phenylrest bzw. einem monocyclischen, 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest, der über zwei unmittelbar benachbarte Ringatome jeweils an einen aliphatischen cyclischen Rest mit 4 bis 7 Ringatomen kondensiert ist, der gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome enthalten kann, die gleich oder verschieden sein können. Als Heteroatome können Stickstoffatome,
- 35 Sauerstoffatome oder Schwefelatome vorkommen.

Teilgesättigte bicyclische Aryl-Reste umfassen beispielsweise die Gruppen:

Tetrahydronaphthyl, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxiny, 2,3-Dihydro-1-benzofurany- und 1,3-Benzodioxoly-.

Teilgesättigte bicyclische Heteroaryl-Reste umfassen beispielsweise die Gruppen:

5,6,7,8-Tetrahydrochinolinyl- und 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolinyl-.

Monocyclisches Heterocyclyl

- 5 Monocyclisches Heterocyclyl- bedeutet ein nicht aromatisches monocyclisches Ringsystem mit mindestens einem Heteroatom. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome oder Schwefelatome vorkommen.

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

10

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 4 Ringatomen seien genannt: Azetidinyl-, Oxetanyl-.

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

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

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

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

20

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

Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 8 Ringatomen seien genannt:

- 25 Oxocanyl-, Azocanyl-.

Unter den monocyclischen Heterocyclyl-Resten bevorzugt sind 4 bis 6-gliedrige, gesättigte

Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S.

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

30 .

Spirocycloalkyl und Heterospirocycloalkyl

Unter C₅-C₁₂-Spirocycloalkyl- bzw. C₅-C₁₂-Heterospirocycloalkyl- mit einem Ersatz von 1-4

Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination, ist

- 35 eine Fusion aus zwei gesättigten Ringsystemen zu verstehen, die sich ein gemeinsames Atom teilen.

Beispiele sind Spiro[2.2]pentyl-, Spiro[2.3]hexyl-, Azaspiro[2.3]hexyl-, Spiro[3.3]heptyl-,

Azaspiro[3.3]heptyl-, Oxaazaspiro[3.3]heptyl-, Thiaazaspiro[3.3]heptyl-, Oxaspiro[3.3]heptyl-,

Oxazaspiro[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]-, Spiro[4.4]-, Spiro[5.5]-, Spiro[6.6]-, Spiro[2.4]-, Spiro[2.5]-, Spiro[2.6]-, Spiro[3.5]-, Spiro[3.6]-, Spiro[4.5]-, Spiro[4.6]- und Spiro[5.6]-Systeme inklusive der durch Heteroatome modifizierten Varianten gemäß Definition. Beispielhaft seien genannt:

- 5 2-Azaspiro[3.3]heptyl-, 1-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Thia-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl-, 2,6-Diazaspiro[3.3]heptyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.4]octyl-, 2-Oxa-6-azaspiro[3.5]nonyl-, 2-Oxa-7-azaspiro[3.5]nonyl-, 8-Azaspiro[4.5]decyl-, 2,8-Diazaspiro[4.5]decyl-, 3-Oxa-1,8-diazaspiro[4.5]decyl-.

Bevorzugt ist C₆-C₁₀-Heterospirocycloalkyl-.

10

Bicycloalkyl und Heterobicycloalkyl

Unter C₆-C₁₂-Bicycloalkyl- bzw. C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl- mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination, ist eine Fusion aus zwei gesättigten Ringsystemen zu verstehen, die sich gemeinsam zwei direkt

- 15 benachbarte Atome teilen. Beispiele sind aus Bicyclo[2.2.0]hexyl-, Bicyclo[3.3.0]octyl-, Bicyclo[4.4.0]decyl-, Bicyclo[5.4.0]undecyl-, Bicyclo[3.2.0]heptyl-, Bicyclo[4.2.0]octyl-, Bicyclo[5.2.0]nonyl-, Bicyclo[6.2.0]decyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Bicyclo[5.3.0]decyl-, Bicyclo[6.3.0]undecyl- und Bicyclo[5.4.0]undecyl-, inklusive den durch Heteroatome modifizierten Varianten wie z.B. Azabicyclo[3.3.0]octyl-, Azabicyclo[4.3.0]nonyl-, Diazabicyclo[4.3.0]nonyl-,
20 Oxazabicyclo[4.3.0]nonyl-, Thiazabicyclo[4.3.0]nonyl- oder Azabicyclo[4.4.0]decyl- sowie aus weiteren möglichen Kombinationen gemäß Definition abgeleitete Reste. Bevorzugt ist C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl-.

Verbrücktes Cycloalkyl und verbrücktes Heterocycloalkyl

- 25 Unter einem verbrückten C₆-C₁₂-Ringsystem wie verbrücktes C₆-C₁₂-Cycloalkyl- oder verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- ist eine Fusion aus mindestens zwei gesättigten Ringen zu verstehen, die sich zwei Atome teilen, die nicht direkt benachbart zueinander sind. Dabei kann sowohl ein verbrückter Carbocyclus (verbrücktes Cycloalkyl-) entstehen als auch ein verbrückter Heterocyclus (verbrücktes Heterocycloalkyl-) mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Heteroatome
30 wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination. Beispiele sind Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Azabicyclo[2.2.1]heptyl-, Oxazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Thiazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Diazabicyclo[2.2.1]heptyl-, Bicyclo[2.2.2]octyl-, Azabicyclo[2.2.2]octyl-, Diazabicyclo[2.2.2]octyl-, Oxazabicyclo[2.2.2]octyl-, Thiazabicyclo[2.2.2]octyl-, Bicyclo[3.2.1]octyl-, Azabicyclo[3.2.1]octyl-, Diazabicyclo[3.2.1]octyl-, Oxazabicyclo[3.2.1]octyl-
35 , Thiazabicyclo[3.2.1]octyl-, Bicyclo[3.3.1]nonyl-, Azabicyclo[3.3.1]nonyl-, Diazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Oxazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Thiazabicyclo[3.3.1]nonyl-, Bicyclo[4.2.1]nonyl-, Azabicyclo[4.2.1]nonyl-, Diazabicyclo[4.2.1]nonyl-, Oxazabicyclo[4.2.1]nonyl-, Thiazabicyclo[4.2.1]nonyl-, Bicyclo[3.3.2]decyl-,

Azabicyclo[3.3.2]decyl-, Diazabicyclo[3.3.2]decyl-, Oxazabicyclo[3.3.2]decyl-,
Thiazabicyclo[3.3.2]decyl- oder Azabicyclo[4.2.2]decyl- sowie die weiteren möglichen
Kombinationen gemäß Definition. Beispielfhaft seien genannt:

- 2-Azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptyl-, 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl-, 8-
5 Azabicyclo[3.2.1]octyl-, 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl-, 3,9-Diazabicyclo[4.2.1]nonyl-.
Bevorzugt ist verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl-.

Halogen

Die Bezeichnung Halogen (oder Halo) umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod.

- 10 Bevorzugt sind Fluor und Chlor.

Halogenalkyl:

Halogenalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Halogensubstituenten.

- Ein Halogen-C₁-C₆-Alkylrest ist ein Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einem
15 Halogensubstituenten. Sind mehrere Halogensubstituenten enthalten, so können diese auch
verschieden sein. Bevorzugt sind Fluor-C₁-C₆-Alkyl-, Fluor-C₁-C₄-Alkyl-, und Fluor-C₁-C₃-Alkyl-
Reste.

Beispielfhaft und ebenfalls bevorzugt seien genannt:

- Trifluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Pentafluorethyl-, 4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl- oder
20 3,3,4,4,5,5,5-Heptafluorpentylgruppe.
Bevorzugt sind perfluorierte Alkylreste wie Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

Halogenalkoxy

Halogenalkoxy steht für einen Alkoxyrest mit mindestens einem Halogensubstituenten.

- 25 Ein Halogen-C₁-C₆-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-C₁-C₆-Alkoxy-, Fluor-C₁-C₄-Alkoxy-, und Fluor-C₁-C₃-
Alkoxy-Reste.

- 30 Beispielfhaft und ebenfalls bevorzugt seien genannt:
Trifluormethoxy- oder 2,2,2-Trifluorethoxyrest.

Hydroxyalkyl

Hydroxyalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Hydroxysubstituenten.

- 35 Ein Hydroxy-C₁-C₆-Alkylrest ist ein Alkylrest bestehend aus 1-6 Kohlenstoffatomen und
mindestens einem Hydroxysubstituenten.

Aminoalkyl

Aminoalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Aminosubstituenten.

Ein Amino-C₁-C₆-Alkylrest ist ein Alkylrest bestehend aus 1-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einem Aminosubstituenten.

5 Alkylaminoalkyl

Alkylaminoalkyl- steht für einen mit Alkylamino wie voranstehend definiert substituierten Alkylrest, beispielsweise C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkylamino-C₁-C₃-Alkyl-. C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl- bedeutet dabei, dass die Alkylaminoalkyl-Gruppe über den Alkyl-Teil an den Rest des Moleküls gebunden ist.

- 10 Di-Alkyl-Amino-Alkyl-, beispielsweise Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl-, bedeutet, dass der voranstehend genannte Alkylamino-Teil verpflichtend zwei Alkylgruppen, die gleich oder verschieden sein können, enthält.

Beispiele für Alkylaminoalkyl sind *N,N*-Dimethylaminoethyl-, *N,N*-Dimethylaminomethyl-, *N,N*-Diethylaminoethyl-, *N,N*-Dimethylaminopropyl-, *N*-Methylaminoethyl-, *N*-Methylaminomethyl-.

15

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-

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

- 25 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
- 30 erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

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

- 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 Methyamin,
- 5 Ethyamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Procain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylenediamin, *N*-Methylpiperidin, *N*-Methylglucamin, Dimethylglucamin, Ethylglucamin, 1,6-Hexadiamin, Glucosamin, Sarcosin, Serinol, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Aminopropanediol, Sovak-Base, oder 1-Amino-2,3,4-butantriol.
- 10 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, -
- 15 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.
- 20 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.
- 25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen, enthalten.
- Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen
- 30 bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in
- 35 unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere. Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen am Kohlenstoffatom, an welches R² 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 Erfindung umfasst deshalb auch Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus den genannten Mischungen lassen sich die reinen Enantiomere und Diastereomere in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an chiraler bzw. achiraler Phase.

In der Regel inhibieren die erfindungsgemäßen Stereoisomere unterschiedlich stark das Target und sind unterschiedlich aktiv in den untersuchten Krebszelllinien. Das aktivere Stereoisomere ist bevorzugt, welches oft dasjenige ist, in dem das durch das an R² gebundene Kohlenstoffatom repräsentierte Asymmetriezentrum (*S*)-konfiguriert ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Stereoisomerengemische der (*4S*)-konfigurierten erfindungsgemäßen Verbindungen mit ihren (*4R*)-Isomeren, insbesondere die entsprechenden Racemate, des weiteren Diastereomeren- sowie Enantiomerengemische, in denen die (*4S*)-Form überwiegt.

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 wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ²H (Deuterium), ³H (Tritium), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I und ¹³¹I. Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ³H- oder ¹⁴C-Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Iso-

topische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

5

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).

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und 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.

15

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

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende

20 Applikationsformen, die schnell und modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgeben, können, und die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner, amorphisierter oder gelöster Form enthalten können, 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
25 Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B.

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

35

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder

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

- 5 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
- 10 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.
- 15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.
- 20 Die Formulierung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu pharmazeutischen Präparaten erfolgt in 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,

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

30

Die pharmazeutischen Formulierungen können

in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Pillen, Suppositorien, Kapseln, transdermale Systeme oder

in halbfester Form, zum Beispiel als Salben, Cremes, Gele, Suppositorien, Emulsionen oder

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

Hilfsstoffe im Sinne der Erfindung können beispielsweise Salze, Saccharide (Mono-, Di-, Tri-, Oligo-, und/oder Polysaccharide), Proteine, Aminosäuren, Peptide, Fette, Wachse, Öle,

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

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

Für die parenterale Applikation kommen insbesondere Suspensionen, Emulsionen und vor allem Lösungen in Frage.

Die vorliegende Erfindung betrifft die erfindungsgemäßen Verbindungen.

10 Sie können für die Prophylaxe und Therapie von menschlichen Erkrankungen eingesetzt werden, insbesondere von Tumorerkrankungen.

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

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

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

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

Als hämatologische Tumore sind beispielsweise behandelbar

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

Als Brusttumore sind beispielsweise behandelbar:

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

Als Tumore des Respirationstraktes sind beispielsweise behandelbar

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

Als Tumore des Gehirns sind beispielsweise behandelbar

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

Als Tumore der männlichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar:

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

20 Als Tumore der weiblichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar:

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

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

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

Als Tumore des Urogenital-Traktes sind beispielsweise behandelbar:

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

5

Als Tumore des Auges sind beispielsweise behandelbar:

- Retinoblastome
- Intraokulare Melanome

10 Als Tumore der Leber sind beispielsweise behandelbar:

- Hepatozelluläre Karzinome
- Cholangiozelluläre Karzinome

Als Tumore der Haut sind beispielsweise behandelbar:

- 15
- Maligne Melanome
 - Basaliome
 - Spinaliome
 - Kaposi-Sarkome
 - Merkelzellkarzinome

20

Als Tumore des Kopfes und Halses sind beispielsweise behandelbar:

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

Als Sarkome sind beispielsweise behandelbar:

- Weichteilsarkome
- Osteosarkome

30

Als Lymphome sind beispielsweise behandelbar:

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

Als Leukämien sind beispielsweise behandelbar:

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

Vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myelischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

15 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.

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

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Fertilitätskontrolle des Mannes.

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

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

- Lungenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen
- 35 Prozessen einhergehen: chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale; Bronchitis unterschiedlicher Genese; alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis; alle Formen des Lungenödems, vor allem toxisches Lungenödem; Sarkoidosen und Granulomatosen,

insbesondere Morbus Boeck

- Rheumatische Erkrankungen/Autoimmunerkrankungen/Gelenkerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen oder proliferativen Prozessen einhergehen: alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica; reaktive Arthritis; entzündliche Weichteilerkrankungen sonstiger Genese; arthritische Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen); traumatische Arthritiden; Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis, Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom
- Allergien, die mit entzündlichen oder proliferativen Prozessen einhergehen: alle Formen allergischer Reaktionen, z.B. Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Kontaktdermatitis
- Gefäßentzündungen (Vaskulitiden): Panarteritis nodosa, Arteritis temporalis, Erythema nodosum
- Dermatologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: atopische Dermatitis; Psoriasis; Pityriasis rubra pilaris; erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedliche Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.; bullöse Dermatosen; Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises; Pruritus; Seborrhoisches Ekzem; Rosacea; Pemphigus vulgaris; Erythema exsudativum multiforme; Balanitis; Vulvitis; Haarausfall wie Alopecia areata; kutane T-Zell Lymphome
- Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: nephrotisches Syndrom; alle Nephritiden
- Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen oder proliferativen Prozessen einhergehen: akuter Leberzellzerfall; akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, z.B. viral, toxisch, arneimittelinduziert; chronisch aggressive und/oder chronisch intermittierende Hepatitis
- Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: regionale Enteritis (Morbus Crohn); Colitis ulcerosa; Gastritis; Refluxoesophagitis; Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue
- Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: Analekzem; Fissuren; Hämorrhoiden; idiopathische Proktitis
- Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen oder proliferativen Prozessen einhergehen: allergische Keratitis, Uveitis, Iritis; Konjunktivitis; Blepharitis; Neuritis nervi optici; Chlorioditis; Ophthalmia sympathica
- Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: allergische Rhinitis, Heuschnupfen; Otitis

- externa, z.B. bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.; Otitis media
- Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen oder proliferativen Prozessen einhergehen: Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem; Multiple Sklerose; akute Encephalomyelitis; Meningitis; verschiedene Formen von Krampfanfällen, z.B. BNS-Krämpfe
 - Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen oder proliferativen Prozessen einhergehen: erworbene hämolytische Anämie; idiopathische Thrombozytopenie
 - Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: akute lymphatische Leukämie; maligne Lymphome; Lymphogranulomatosen; Lymphosarkome; ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinom
 - Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen oder proliferativen Prozessen einhergehen: endokrine Orbitopathie; thyreotoxische Krise; Thyreoditis de Quervain; Hashimoto Thyreoditis; Morbus Basedow
 - Organ- und Gewebstransplantationen, Graft-versus-Host disease
 - Schwere Schockzuständen, z.B. anaphylaktischer Schock, systemic inflammatory response syndrome (SIRS)
 - Substitutionstherapie bei: angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom; erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenalitis, postinfektiös, Tumoren, Metastasen, etc; angeborene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitaler Hypopituitarismus; erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren, etc
 - Emesis, die mit entzündlichen, allergischen oder proliferativen Prozessen einhergehen, z.B. in Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten bei Zytostatika-bedingten Erbrechen
 - Schmerzen bei entzündlicher Genese, z.B. Lumbago

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

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

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

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

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

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere

- 5 Estrogenrezeptor-alpha negativen Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen Myelomen.

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

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

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

- 20 25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind pharmazeutische Formulierungen in Form von Tabletten enthaltend eine der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myelischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, 30 Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

- 35 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind pharmazeutische Formulierungen in Form von Tabletten enthaltend eine der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen,

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

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

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von benignen Hyperplasien, inflammatorischen Erkrankungen, autoimmunen
Erkrankungen, Sepsis, viralen Infektionen, Gefäßerkrankungen und neurodegenerativen
10 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 Gegen-
15 stand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie der zuvor genannten Erkrankungen.

Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten anti-hyper-
20 proliferativen, 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.

25 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,
30 Anastrozol, Anzmet, Apatinib, Aranesp, Argabin, 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,
35 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'-Difluordeoxycytidin, DN-101, Docetaxel, Doxifluridin,
 Doxorubicin (Adriamycin), Dronabinol, dSLIM, Dutasterid, DW-166HC, Edotecarin, Eflornithin,
 Eligard, Elitek, Ellence, Emend, Enzalutamide, Epirubicin, Epoetin-alfa, Epogen, Epothilon und
 5 seine Derivate, Eptaplatin, Ergamisol, Erlotinib, Erythro-Hydroxynonyladenin, Estrace, Estradiol,
 Estramustin-Natriumphosphat, Ethinylestradiol, Ethylol, Etidronsäure, Etopophos, Etoposid,
 Everolimus, Exatecan, Exemestan, Fadrozol, Farston, Fenretinid, Filgrastim, Finasterid, Fligrastim,
 Floxuridin, Fluconazol, Fludarabin, 5-Fluordeoxyuridin-Monophosphat, 5-Fluoruracil (5-FU),
 Fluoxymesteron, Flutamid, Folotin, Formestan, Fosteabin, Fotemustin, Fulvestrant, Gammagard,
 10 Gefitinib, Gemcitabin, Gemtuzumab, Gleevec, Gliadel, Goserelin, Gossypol, Granisetron-
 Hydrochlorid, Hexamethylmelamin, Histamin-Dihydrochlorid, Histrelin, Holmium-166-DOTPM,
 Hycamtin, Hydrocorton, erythro-Hydroxynonyladenin, Hydroxyharnstoff,
 Hydroxyprogesteronecaproat, Ibandronsäure, Ibritumomab Tiuxetan, Idarubicin, Ifosfamid,
 Imatinib, Iniparib, Interferon-alpha, Interferon-alpha-2, Interferon-alpha-2 α , Interferon-alpha-2 β ,
 15 Interferon-alpha-n1, Interferon-alpha-n3, Interferon-beta, Interferon-gamma-1 α , Interleukin-2,
 Intron A, Iressa, Irinotecan, Ixabepilon, Keyhole limpet Hemocyanin, Kytril, Lanreotid, Lapatinib,
 Lasofoxifen, Lentinan-Sulfat, Lestaurtinib, Letrozol, Leucovorin, Leuprolid, Leuprolid-Acetat,
 Levamisol, Levofolinsäure-Calciumsalz, Levothroid, Levoxyl, Libra, liposomales MTP-PE,
 Lomustin, Lonafarnib, Lonidamin, Marinol, Mechlorethamin, Mecobalamin, Medroxyprogesteron-
 20 Acetat, Megestrol-Acetat, Melphalan, Menest, 6-Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Metvix,
 Miltefosin, Minocyclin, Minodronat, Miproxifen, Mitomycin C, Mitotan, Mitoxantron, Modrenal,
 MS-209, MX-6, Myocet, Nafarelin, Nedaplatin, Nelarabine, Nemorubicin, Neovastat, Neratinib,
 Neulasta, Neumega, Neupogen, Nilotimib, Nilutamid, Nimustin, Nolatrexed, Nolvadex, NSC-
 631570, Obatoclax, Oblimersen, OCT-43, Octreotid, Olaparib, Ondansetron-Hydrochlorid, Onko-
 25 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,
 Raloxifene, Raltitrexed, Ranpirnas, RDEA119, Rebif, Regorafenib, 13-cis-Retinsäure, Rhenium-
 30 186-Etidronat, Rituximab, Roferon-A, Romidepsin, Romurtid, Ruxolitinib, Salagen, Salinomycin,
 Sandostatin, Sargramostim, Satraplatin, Semaxatinib, Semustin, Seocalcitol, Sipuleucel-T,
 Sizofiran, Sobuzoxan, Solu-Medrol, Sorafenib, Streptozocin, Strontium-89-chlorid, Sunitinib,
 Synthroid, T-138067, Tamoxifen, Tamsulosin, Tarceva, Tasonermin, Tastolacton, Taxoprexin,
 Taxoter, Teceleukin, Temozolomid, Temsirolimus, Teniposid, Testosteron-Propionat, Testred,
 35 Thalidomid, Thymosin-alpha-1, Thioguanin, Thiotepa, Thyrotropin, Tiazorufin, Tiludronsäure,
 Tipifarnib, Tirapazamin, TLK-286, Toceranib, Topotecan, Toremifen, Tositumomab, Tastuzumab,
 Teosulfan, TransMID-107R, Tretinoin, Trexall, Trimethylmelamin, Trimetrexat, Triptorelin-
 Acetat, Triptorelin-Pamoat, Trofosfamid, UFT, Uridin, Valrubicin, Valspodar, Vandetanib,

Vapreotid, Vatalanib, Vemurafinib, Verte-porfin, Vesnarinon, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflumin, Vinorelbin, Virulizin, Vismodegib, Xeloda, Z-100, Zinecard, Zinostatin-Stimalamer, Zofran, Zoledronsäure.

- 5 Auch die Kombination der erfindungsgemässen Verbindung mit einem P-TEFb- oder CDK9-Inhibitor ist besonders angezeigt.

In viel versprechender Weise lassen sich die erfindungsgemässen Verbindungen auch mit biologischen Therapeutika wie Antikörpern (z.B. Aflibercept, Alemtuzumab, Bevacizumab, Brentuximab, Catumaxomab, Cetuximab, Denosumab, Edrecolomab, Gemtuzumab, 10 Ibritumomab, Ipilimumab, Ofatumumab, Panitumumab, Pertuzumab, Rituximab, Tositumumab, Trastuzumab) und rekombinanten Proteinen kombinieren.

- Die erfindungsgemässen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen, gegen die Angiogenese gerichteten Therapien positive Effekte erzielen, wie zum Beispiel mit Bevacizumab, 15 Axitinib, Regorafenib, Cediranib, Sorafenib, Sunitinib oder Thalidomid. Kombinationen mit Antihormonen und steroidal metabolischen Enzyminhibitoren sind wegen ihres günstigen Nebenwirkungsprofils besonders geeignet.

- Generell können mit der Kombination der erfindungsgemässen Verbindungen mit anderen, 20 zytostatisch oder zytotoxisch wirksamen Agentien folgende Ziele verfolgt werden:
- eine verbesserte Wirksamkeit bei der Verlangsamung des Wachstums eines Tumors, bei der Reduktion seiner Größe oder sogar bei seiner völligen Eliminierung im Vergleich zu einer Behandlung mit einem einzelnen Wirkstoff;
 - die Möglichkeit, die verwendeten Chemotherapeutika in geringerer Dosierung als bei der 25 Monotherapie einzusetzen;
 - die Möglichkeit einer verträglicheren Therapie mit weniger Nebeneffekten im Vergleich zur Einzelgabe;
 - die Möglichkeit zur Behandlung eines breiteren Spektrums von Tumorerkrankungen;
 - das Erreichen einer höheren Ansprechrate auf die Therapie;
 - 30 • eine längere Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zur heutigen Standardtherapie.

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

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen 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.

- 10 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepine der allgemeinen Formel (I) lassen sich analog zu in der Literatur beschriebenen Verfahren herstellen. In Abhängigkeit von den vorhandenen Substituenten können gegebenenfalls Schutzgruppenstrategien erforderlich sein, die jedoch dem Fachmann allgemein bekannt sind (T. W. Greene und P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage, Wiley 1999).
- 15 In Schema 1 ist die Synthese von 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinen unter Verwendung einer 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyran-Zwischenstufe (III) beschrieben, wobei die Reste R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R⁴, R⁵ und R⁶ 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 WO2008124075 oder WO200198280 beschrieben. R⁶, sofern nicht bereits in
- 20 den verwendeten Ausgangsstoffen vorhanden, kann auch auf einer späteren Stufe der Synthese eingeführt werden, beispielsweise durch Chlorierung mit N-Chlor-Succinimid (*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2013**, 23(20), 5592-5598) oder Bromierung mit Pyridiniumtribromid (*Synth. Commun.* **1993**, 23, 855). Eine weitere Konversion beispielsweise von R⁶ = Brom kann über verschiedene Methoden möglich sein, beispielsweise Palladium-katalysierte
- 25 Cyanierungsreaktionen. (*Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73(21), 8502-8510).

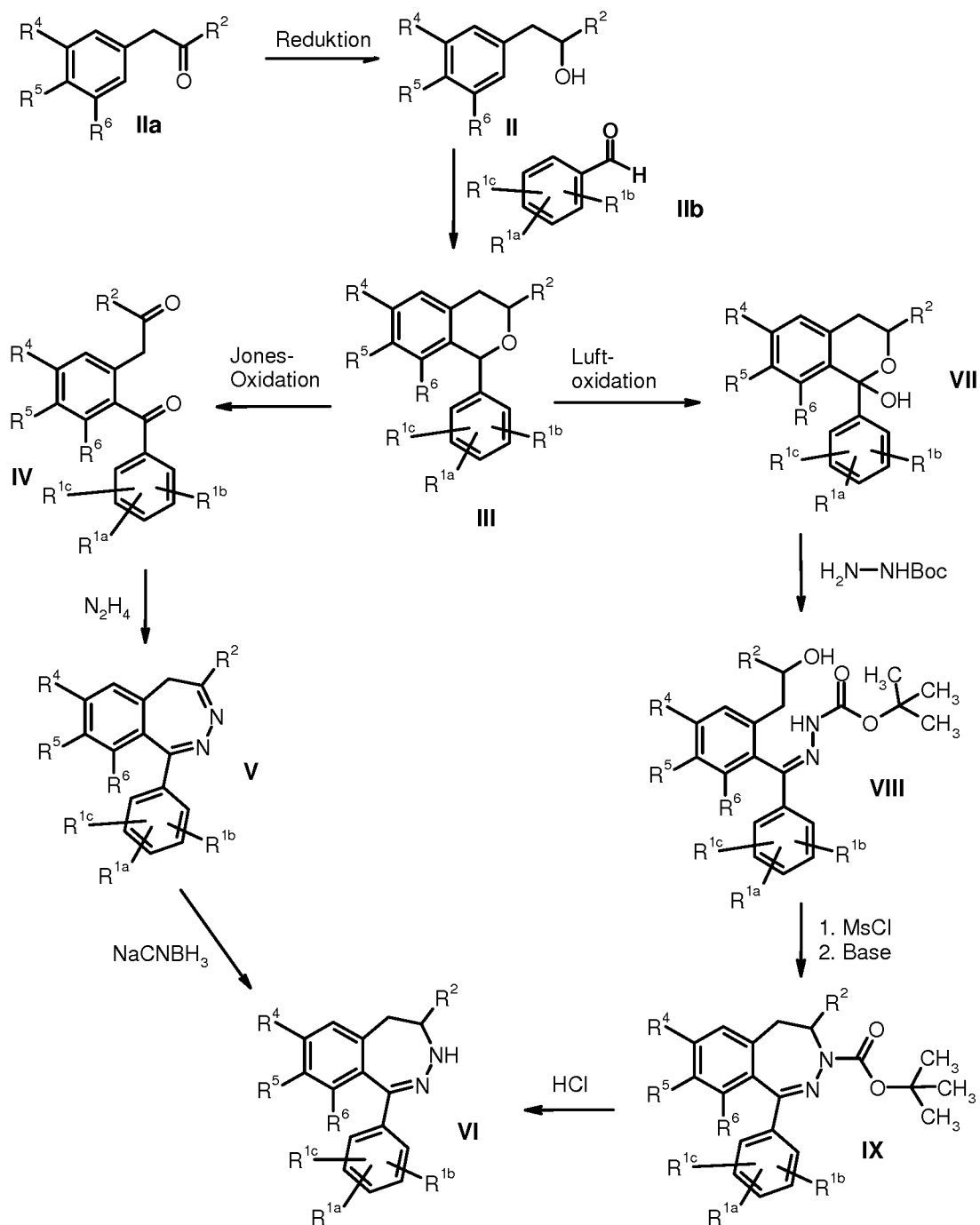
Die verwendeten Benzaldehyde (IIb) sind kommerziell erhältlich bzw. ihre Herstellung ist dem Fachmann bekannt.

- Die verwendeten 1-Aryl-2-propanole (II) sind entweder kommerziell erhältlich oder werden in dem
- 30 Fachmann allgemein bekannter Weise beispielsweise durch Reduktion der entsprechenden Ketone (IIa), z.B. durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF, hergestellt. Dieser Syntheseweg wird bevorzugt bei elektronenreich substituierten Arylpropanolen (II) (z.B. mit Alkoxy) beschritten.

- 35 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyrane (III) werden durch Kondensation der 1-Aryl-2-propanole (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:

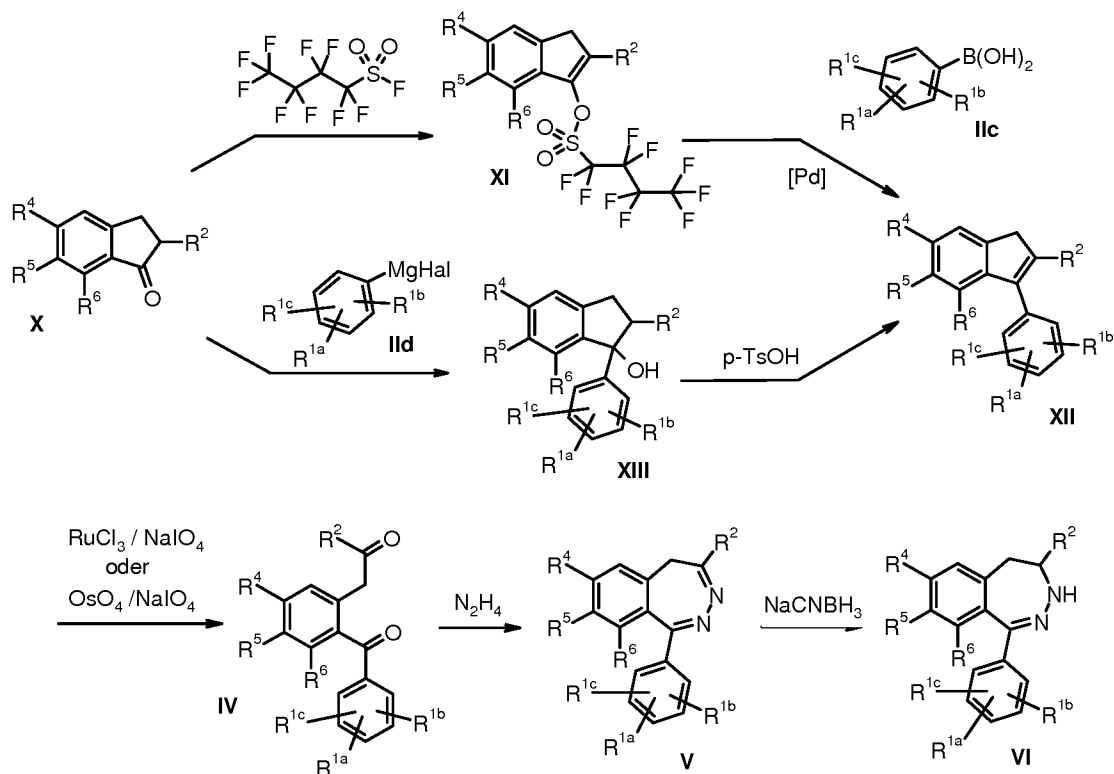
- Oxidative Ringöffnung mittels Chrom(VI)oxid/Schwefelsäure liefert das Diketon (IV), welches mit
- 5 Hydrazin zum 4-Methyl-1-phenyl-5*H*-2,3-benzodiazepin (V) cyclisiert werden kann (vgl. US5288863). Reduktion mit z.B. Natriumcyanborhydrid (Synthetic Communications, 2002, 32, 527) liefert dann das gewünschte 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinderivat (VI).
- Durch Oxidation von (III) mit Luftsauerstoff kann das 1-Aryl-3,4-dihydro-1*H*-2-benzopyran-1-ol (VII) erhalten werden (EP 0699678A1), das unter Wasserabspaltung mit einem einfach geschützten
- 10 Hydrazin, beispielsweise H₂NNHBoc, 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-benzodiazepinderivat 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-
- 15 benzodiazepinderivat (VI) überführt 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^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^4 , R^5 und R^6 in Schema 2 weisen die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf.

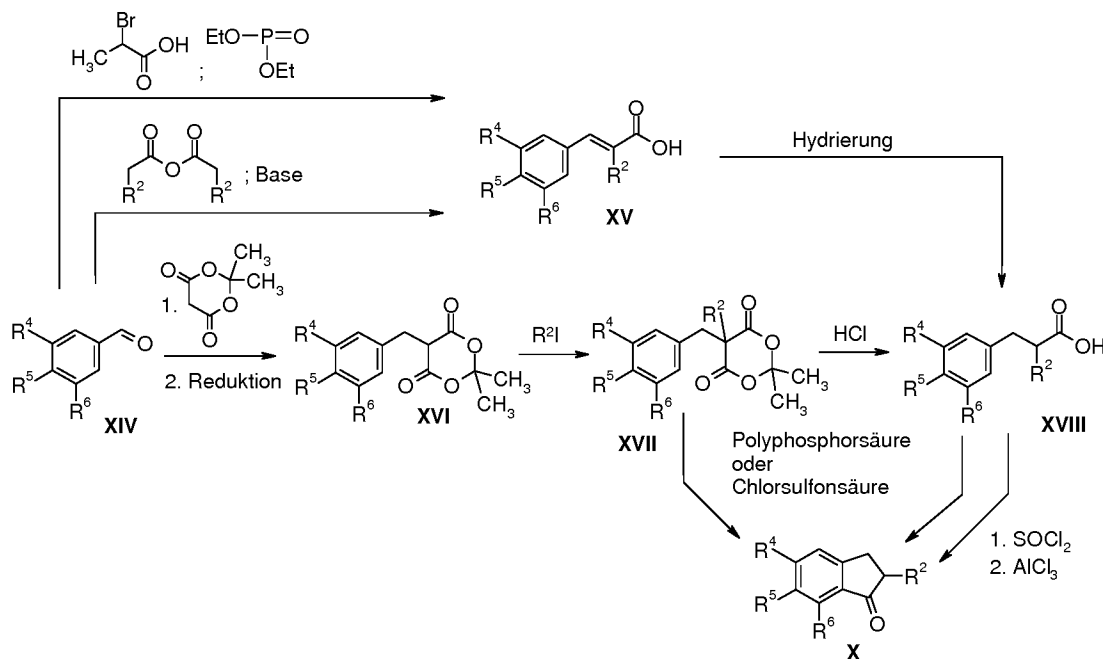
- 10 Das Indanon (X) kann in das entsprechende 3-Phenyl-1*H*-inden (XII) überführt werden. Dazu können folgende Verfahren Verwendung finden:
- Das Indanonderivat (X) kann z.B. in allgemein bekannter Weise in das entsprechende Enol-Nonaflat (XI) überführt, und anschließend durch eine palladiumkatalysierte 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/Natriumperiodat (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21, 2554) in die entsprechenden Diketone (IV) überführen. Diese können analog Schema 1 zu den entsprechenden 4,5-Dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepinderivaten (VI) umgesetzt werden.

20

Die für die Herstellung der Ausführungsbeispiele verwendeten Indanone (X) sind entweder kommerziell erhältlich oder können z.B. wie in Schema 3 gezeigt hergestellt werden, wobei die Reste R^2 , R^4 , R^5 und R^6 die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Schema 3: Synthese von Indanonen

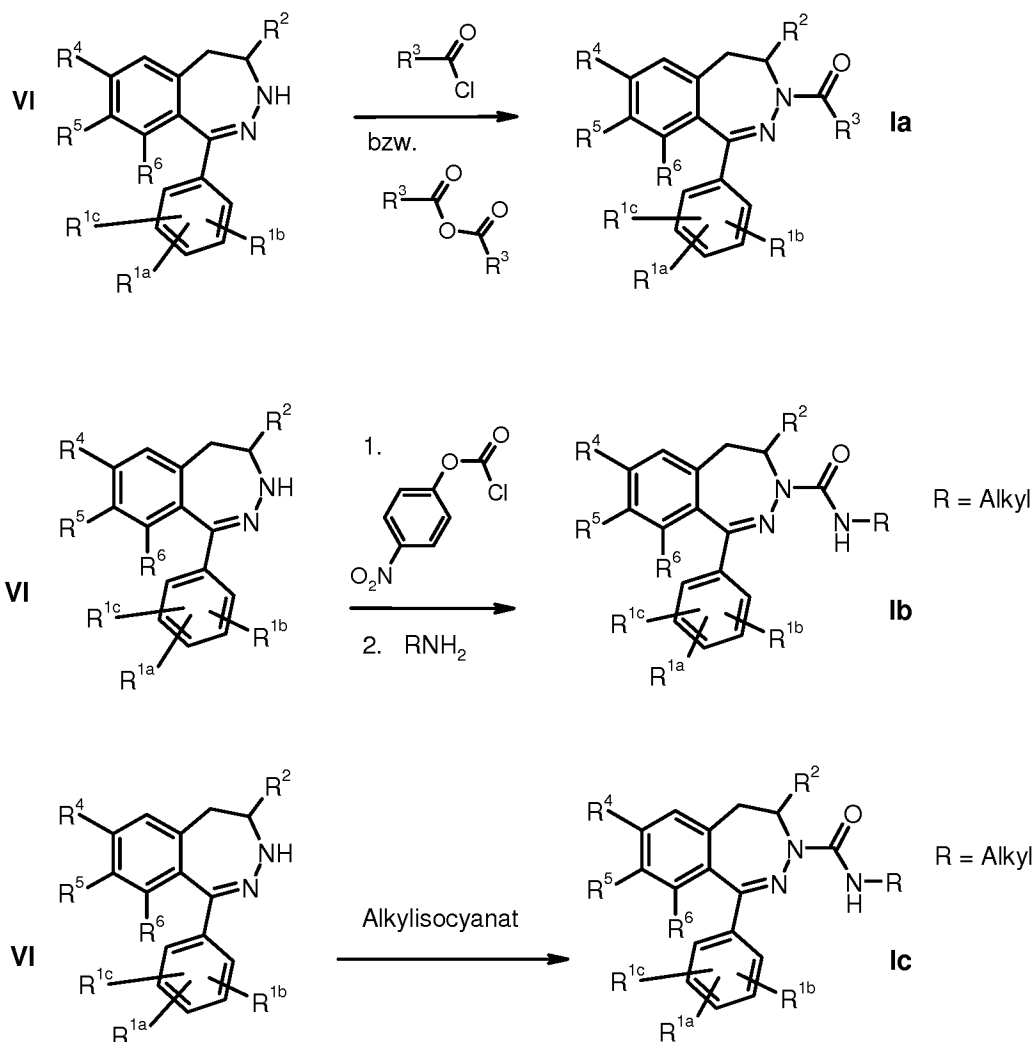


5

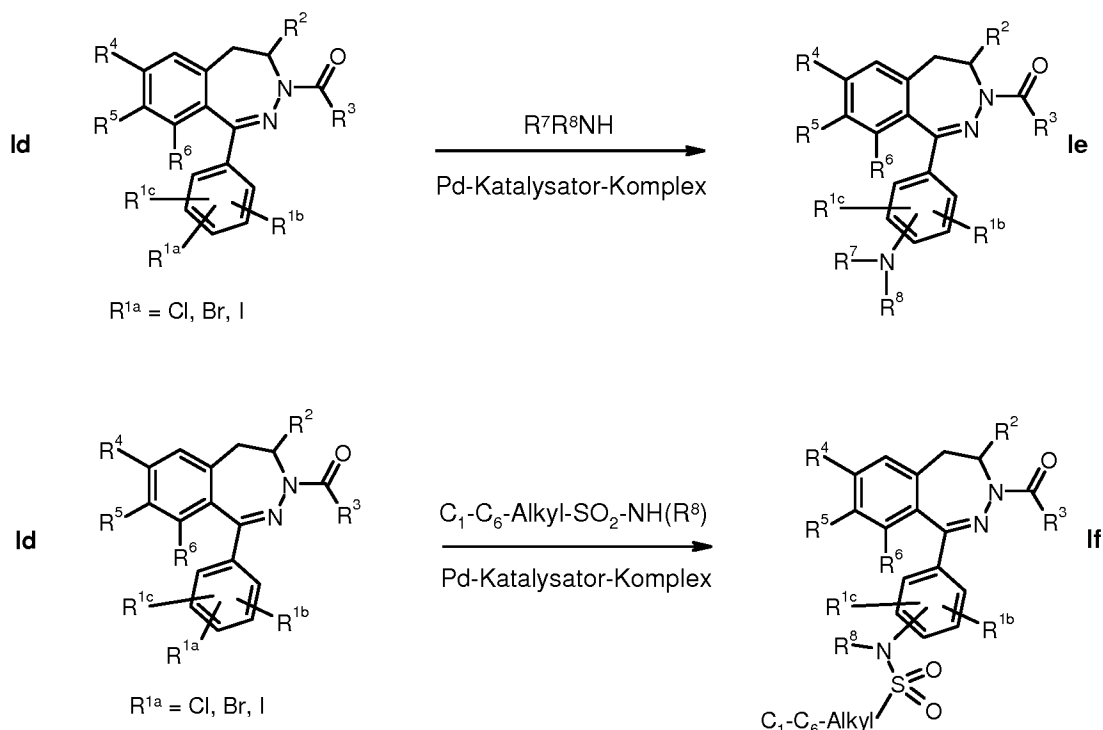
Aus den entsprechenden aromatischen Aldehyden (XIV) können durch literaturbekannte Verfahren z.B. via Perkin-Reaktion (Medicinal Chemistry Research, 2004, Vol. 13, 660) oder Wittig-Reaktion (Journal of Organic Chemistry, 2001, Vol. 66, 3682) und gegebenenfalls nachfolgende Hydrierung der Doppelbindung in (XV) 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 Beispiolverbindungen, ausgehend von 4,5-Dihydro-3H-2,3-benzodiazepinen (VI) mittels allgemein bekannter Umsetzungen z.B. mit Säurechloriden, Anhydriden, Chloroformiaten oder Isocyanaten, wobei die Reste R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 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 R^{1a} kann im Lauf der Synthese oder auch auf der Endstufe variiert werden, beispielsweise durch die Umwandlung von $R^{1a} = \text{Halogen}$, vorzugsweise Brom, in Gruppen wie $R^{1a} = -NR^7R^8$ oder C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino-, wie exemplarisch in Schema 5 beschrieben. Die verwendeten Ausgangsmaterialien (Id), in denen R^{1a} für Chlor, Brom, Iod, bevorzugt Brom, steht, können mit den voranstehend diskutierten und in den Schemata 1 bis 4 dargestellten Synthesemethoden
- 10 hergestellt werden. Die Reste R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 in Schema 5 weisen die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf.

Schema 5:

- 5 Schema 5 verdeutlicht die Herstellung von Ausführungsbeispielen (1e), die sich durch dem Fachmann allgemein bekannte Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen, ausgehend z.B. von halogenierten, bevorzugt bromierten Ausführungsbeispielen (1d) durch Umsetzung mit den entsprechenden, dem Fachmann bekannten und in vielen Fällen käuflichen Aminen der Formel HNR^7R^8 herstellen lassen (Chem. Sci. 2011, 2, 27; Angew. Chem. 2008, 47, 6338, Accounts of Chemical Research 2008, 41, 1534). Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^{1a} für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl- oder für unsubstituiertes oder substituiertes monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, lassen sich ausgehend beispielsweise von halogenierten, bevorzugt bromierten Ausführungsbeispielen (1d) durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung mit Boronsäuren oder Boronsäureestern herstellen (D.G. Hall, Boronic Acids, 10 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8, und die darin zitierte Literatur, siehe auch Beispiele 11 und 12 im Experimentellen Teil).

- Eine spezielle Variante der Suzuki-Kupplung ermöglicht ferner die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in den R^{1a} für ein substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$, insbesondere für eine mit $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino-}$ oder mit einem über ein Stickstoffatom gebundenes Heterocycl- substituierte 20 Methyl-Gruppe steht, aus halogenierten, bevorzugt bromierten Ausführungsbeispielen (1d), durch Umsetzung mit den entsprechenden Kalium-Trifluoroboraten (siehe Beispiel 17 im Experimentellen Teil, sowie Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters **2014**, 24, 5576).

N-Arylierte Sulfonamide (If) lassen sich ausgehend beispielsweise von halogenierten, bevorzugt bromierten Ausführungsbeispielen (Id) durch Palladium-katalysierte Umsetzung den entsprechenden, dem Fachmann bekannten und in vielen Fällen käuflichen Sulfonamiden der Formel C₁-C₆-Alkylsulfonyl-N(H)R⁸ herstellen (Org. Lett. 2011, 2564).

- 5 Weitere Methoden zur Umwandlung aromatischer Halogenide wie zum Beispiel (Id) sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise Kupfer-katalysierte Reaktionen zur Einführung beispielsweise N-verknüpfter amidischer Gruppen (JACS 2001, 123, 7727; JACS 2002, 124, 7421). Durch Palladium-katalysierte Umsetzung mit Alkoholderivaten bzw. durch Kupfer-katalysierte Kupplungen mit Phenolderivaten lassen sich die jeweils entsprechenden Etherderivate herstellen
- 10 (JACS 1997, 119, 3395; Angewandte Chemie, International Edition 2006, 45, 1276).

In analoger Weise lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁴ oder R⁵ für Chlor, Brom, Iod, bevorzugt Brom steht, in weitere erfindungsgemäße Verbindungen umwandeln.

Abkürzungen:

atm	Atmosphäre (Druck)
ACN	Acetonitril
AS	Ameisensäure
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CO ₂	Kohlendioxid
d	Tag
DEA	Diethylamin
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
PTFE	Poly-Tetrafluoroethylen
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
RP-HPLC	reverse phase Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
SFC	supercritical fluid chromatography (überkritische Flüssigkeitschromatographie)
THF	Tetrahydrofuran

LC-MS Methoden:

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

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

Präparative HPLC Methoden:

- Methode I: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak ID 5 μ m 250x30 mm; Eluent: Hexan/ 2-Propanol/ 70:30 (v/v); Fluss: 50 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.
- Methode II: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm; Eluent: Hexan/ Ethanol 70/30 (v/v); Fluss: 30 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 254 nm.
- Methode III: System: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Säule: Chiralpak IA 5 μ m 250x30 mm; Eluent: Hexan/ Ethanol 70/30 (v/v); Fluss: 45 ml/min; Temperatur: RT; Detektion: UV 280 nm.

Analytische HPLC Methoden:

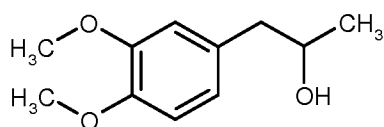
- Methode A: System: Waters Alliance 2695, DAD 996; Säule: Chiralpak ID 3 μ m 100x4.6 mm; Eluent: Hexan / 2-Propanol 70/30 (v/v); Fluss: 1.0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.
- Methode B: System: Waters Alliance 2695, DAD 996; Säule: Chiralpak ID 3 μ m 100x4.6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol 70/30 (v/v); Fluss: 1.0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 254 nm.
- Methode C: System: Waters Alliance 2695, DAD 996; Säule: Chiralpak IA 3 μ m 100x4.6 mm; Eluent: Hexan / Ethanol 70/30 (v/v); Fluss: 1.0 ml/min; Säulentemperatur: 25°C; Detektion: DAD 280 nm.

IUPAC-Namen von Beispiel- und Zwischenverbindungen:

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

Herstellung der Zwischenverbindungen**5 Beispiel 1A**

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



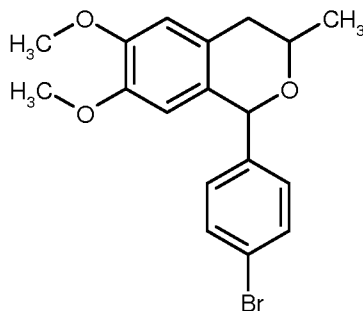
- Zu 5 l THF wurden bei 0°C 1.287 l einer Lithiumaluminiumhydridlösung (1 mol/l in THF) zudosiert. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 500 g (2.57 mol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)propan-2-on (CAS [776-99-8]) in 1 l THF innerhalb von einer Stunde so schnell zugetropft, dass die Reaktionstemperatur unterhalb von 5°C blieb. Es wurde noch 2h bei 0°C und weitere 16h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Kühlung vorsichtig 100 ml Wasser zugetropft. Danach wurden 100 ml einer 2 molaren Natronlauge und 300 ml Wasser zugegeben und für 30 min bei RT gerührt. Die feine Suspension wurde über ein Gemisch aus 1l Kieselgel und Natriumsulfat, welches mit Ethylacetat aufgeschlämmt wurde, filtriert. Es wurde mit 1 l Ethylacetat nachgespült und die klare Lösung am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 457 g Produkt (90% d. Th.), das direkt weiter umgesetzt wurde.

LCMS (Methode 2): $R_t = 0.82$ min; $m/z = 197$ (M+H)⁺; 179 (M-H₂O+H)⁺

- ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.98$ (d, 3H), 2.43 (dd, 1H), 2.59 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.70 – 3.79 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.79 (d, 1H).

Beispiel 2A

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



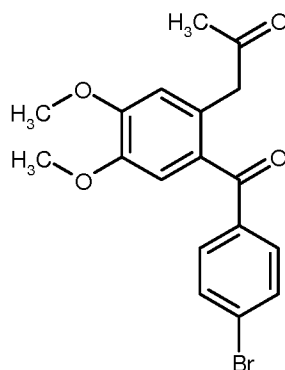
- 349.2 g (1.779 mol) (±)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol (Beispiel 1A) und 329.2 g (1.779 mol) 4-Brombenzaldehyd (CAS [1122-91-4]) wurden bei RT in 3 l Toluol vorgelegt und mit 140 ml Salzsäure (36% wässrige Lösung) versetzt und für 2 Tage bei RT gerührt. Dann wurde die Mischung auf 2 l Wasser gegossen, zweimal mit je 2 l Ethylacetat extrahiert, die vereinigten

organischen Phasen je einmal mit ges. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 2 l Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer reduziert. Dabei fiel das Produkt als farbloser Feststoff aus. Kurz vor der Trockene wurde 1 l Hexan zugegeben und im Eisbad abgekühlt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit
 5 Hexan gewaschen und dann im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 598.9 g (93% d. Th) des Produktes (Isomerengemisch), das ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt wurde.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.44$ min; $m/z = 363$; 365 (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

Beispiel 3A

10 1-[2-(4-Brombenzoyl)-4,5-dimethoxyphenyl]propan-2-on



Herstellung von Jones Reagenz:

267g Chrom-VI-oxid (CrO_3) wurde vorsichtig in 230 ml Schwefelsäure (95-97%) eingetragen. Dabei wurde mit Eis und Wasser gekühlt, so dass die Innentemperatur bei 35-40°C lag. Anfangs
 15 fiel ein oranges Kristallinat 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 resultierte eine ca. 2.6 M Lösung.

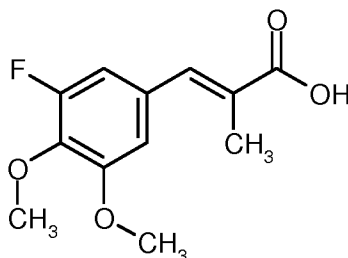
496.5 g (1.367 mol) ($\pm$)-1-(4-Bromphenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3-methyl-1H-2-benzopyran
 20 (Beispiel 2A) wurden in 5 l Aceton vorgelegt, auf 0°C abgekühlt und mit 50g Kieselgel versetzt. Dann wurden 1.9 l Chromschwefelsäure (Jones Reagenz) innerhalb von 4 h zugetropft und 1 h bei RT nachgerührt. Nach erfolgtem Umsatz wurde zu dem Reaktionsgemisch langsam 4 l Wasser zugegeben. Es wurde dreimal mit je 4 l Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 4 l ges. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit je 4 l ges. wässriger
 25 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 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, $M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.07$ (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).

5 Beispiel 4A

(*E*)-3-(3-Fluor-4,5-dimethoxyphenyl)-2-methylacrylsäure



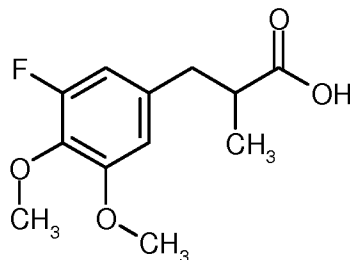
- 25 g (135.75 mmol) 3-Fluor-4,5-dimethoxybenzaldehyd (CAS [71924-61-3]), 23 g (176.5 mmol) Propionsäureanhydrid und 17.0 g (176.5 mmol) Natriumpropionat (CAS [137-40-6]) wurden unter Argon zusammengegeben und 22 h bei 150°C gerührt. Die Mischung wurde mit 300 ml 2M Natronlauge versetzt das Gemisch 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die Wasserphase wurde mit Salzsäure sauer gestellt (pH 5) und anschließend 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 22.4 g (68% d. Th.) des Rohproduktes, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LCMS (Methode 2): $R_t = 0.93$ min; $m/z = 241$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 2.18$ (d, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.00 (d, 3H), 6.77 (s, br, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.71 (s, br, 1H).

Beispiel 5A

(±)-3-(3-Fluor-4,5-dimethoxyphenyl)-2-methylpropansäure



22.3 g (92.8 mmol) (2E)-3-(3-Fluor-4,5-dimethoxyphenyl)-2-methylacrylsäure (Beispiel 4A)

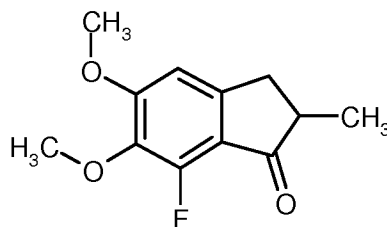
- 5 wurden in Anwesenheit von 753 mg Palladium-Katalysator (10% Pd auf Aktivkohle, 0.71 mmol) in 121 ml eines 1:1 Gemisches von Ethylacetat und Ethanol 16 h bei RT unter intensivem Schütteln hydriert (1 atm Wasserstoffatmosphäre). Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhielt 121.9 g (91%) Rohprodukt, welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde.

- 10 LCMS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; $m/z = 243$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (d, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.93(s, 3H), 6.51-6.63 (m, 2H).

15 **Beispiel 6A**

(±)-7-Fluor-5,6-dimethoxy-2-methylindan-1-on



21.0 g (86.69 mmol) (±)-3-(3-Fluor-4,5-dimethoxyphenyl)-2-methylpropansäure (Beispiel 5A)

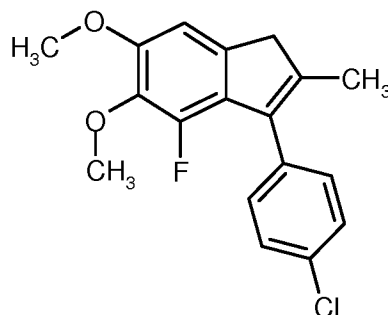
- wurden unter Eisbadkühlung vorsichtig mit 21 ml (316 mmol) Chlorsulfonsäure (CAS [7790-94-5]) versetzt. Man ließ 6h nachrühren, nachdem man nach 2 h das Eisbad entfernt hatte. Dann wurde die Reaktion durch vorsichtige, portionsweise Zugabe von zerstoßenem Eis beendet. Die Mischung wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand 15.6 g (72% d. Th.) ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt. Eine analytische
- 25 Probe wurde mittels RP-HPLC aufgereinigt.

LCMS (Methode 2): $R_t = 0.85$ min; $m/z = 225$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (d, 3H), 2.61-2.74 (m, 2H), 3.31 (ddd, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.70 (d, 1H).

Beispiel 7A

5 3-(4-Chlorphenyl)-4-fluor-5,6-dimethoxy-2-methyl-1H-inden



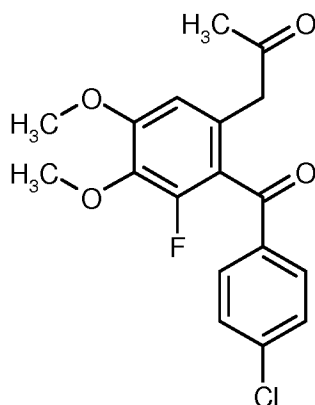
- Unter Argon wurden 15.6 g (69.6 mmol) 7-Fluor-5,6-dimethoxy-2-methylindan-1-on (Beispiel 6A) in 61 ml THF vorgelegt und unter Argon bei RT tropfenweise 104 ml einer Lösung von 4-Chlorphenylmagnesiumbromid (1M in THF, 104.4 mmol) so langsam zugegeben, dass die
- 10 Temperatur unter 32°C blieb. Man ließ für weitere 16 h bei RT rühren und versetzte die Lösung dann mit Wasser und 2M Salzsäure. Es wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 50 ml Dichlormethan aufgenommen, 360
- 15 mg 4-Toluolsulfonsäure-monohydrat (1.9 mmol) zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt. Man erhielt 9.93 g (31% d. Th.) des Produkts.

LCMS (Methode 2): R_t = 1.52 min; m/z = 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2.04 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40 (d, 2H).

Beispiel 8A

1-[2-(4-Chlorbenzoyl)-3-fluor-4,5-dimethoxyphenyl]acetone



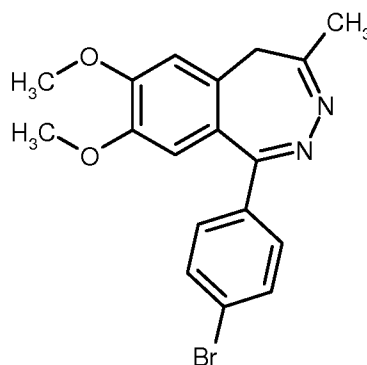
- 9.93 g (31.15 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-4-fluor-5,6-dimethoxy-2-methyl-1H-inden (Beispiel 7A) wurden in 200 ml eines 2:2:3 Gemisches aus n-Hexan, Acetonitril und Wasser vorgelegt und 129 mg (0.623 mmol) Ruthenium(III)chlorid-Hydrat (CAS [14898-67-0]) zugegeben. Es wurde auf 0°C abgekühlt und portionsweise 13.33 g (62.3 mmol) Natriumperiodat eingetragen. Nach 3 h Rühren bei RT wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über einen PTFE-Filter (0.2µm) filtriert und danach die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt. Man erhielt 6.9 g (63% d. Th.) des Produkts.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.23$ min; $m/z = 351$ (M+H)⁺¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 2.17$ (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.92 (d, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.79 (dd, 2H).

15

Beispiel 9A

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 3A) wurden in 4.5 l Ethanol bei 0°C vorgelegt und tropfenweise mit 402 ml Hydrazinhydrat (6.62 mol) versetzt.

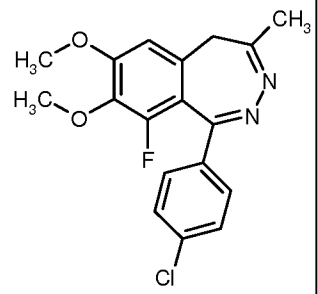
Man ließ auf RT kommen und rührte für 2 Tage bei dieser Temperatur. Vom Feststoff wurde abdekantiert und der klare Überstand am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Das Konzentrat wurde mit dem Feststoff vereint. Nach Zugabe von 8 l Eiswasser wurde für 2 Tage nachgerührt. Der so erhaltene Niederschlag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

LCMS (Methode 2): $R_t = 1,20$ min; $m/z = 373; 375$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2,02$ (s, 3H), 2,71 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,61 (d, 2H).

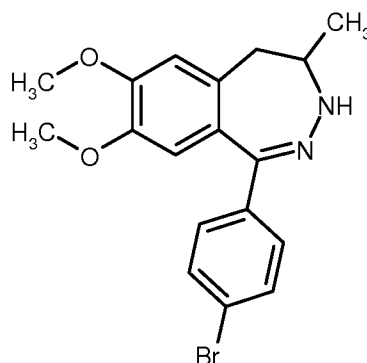
10

Analog Beispiel 9A wurden aus Beispiel 8A folgendes Benzodiazepin hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
10A		1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.19$ (d, 3H), 3.05 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.60 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 347$ ($M+H$) ⁺

Beispiel 11A

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



15

310 g (830.5 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin (Beispiel 9A) wurden bei RT in 3000 ml Methanol suspendiert, 465 ml 2M Salzsäure zugegeben und dann 156 g (2.49 mol) Natriumcyanoborhydrid eingetragen. Man ließ 1 h bei RT rühren, dann wurde die Mischung mit 2M Natronlauge alkalisch gestellt (pH ca. 12). Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer weitgehend entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die

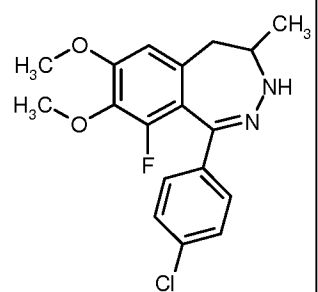
20

vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt ohne weitere Aufreinigung 262.8 g (84% d. Th.) des Produkts.

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

- 5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.09$ (d, 3H), 2.58 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.77 – 3.85 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.48 (d, 2H).

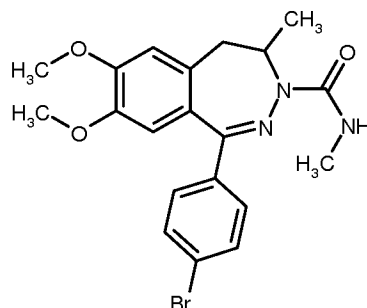
Analog Beispiel 11A wurden aus Beispiel 10A folgendes Amin hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
12A		(±)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.28$ (d, 3H), 2.50 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.10-4.22 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.03$ min; $m/z = 349$ ($M+H$) ⁺

10

Beispiel 13A

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



- 15 260 g (415.70 mmol) roh eingesetztes (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin (vgl. Beispiel 11A) wurden bei RT in 2000 ml THF gelöst, 167.6 g (831.4 mmol) 4-Nitrophenylchloroformat (CAS [7693-46-1]) zugegeben und danach 64.47 g (498.8 mmol) Diisopropylethylamin zugetropft. Wegen einer auftretenden Wäremetönung wurde mit einem Eisbad gegengekühlt. Der Ansatz rührte 6 h bei RT. Danach wurden 2078 ml (4157 mmol) einer 2
- 20 molaren Lösung von Methylamin in THF unter Eisbadkühlung zugetropft und danach der Ansatz

- für 16 h bei RT gerührt. Die gelbe Suspension wurde mit 2-molarer Natronlauge versetzt und danach dreimal mit je 700 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit je 200 ml 2 molarer Natronlauge gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde
- 5 flashchromatographisch gereinigt. Man erhielt 147.5 g (51% d. Th. über 2 Stufen) des gewünschten Produkts.

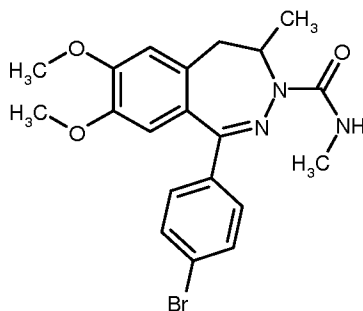
LCMS (Methode 2): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 432; 434$ (Br-Isotopenmuster, $M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,92$ (d, 3H), 2,64 (d, 3H), 2,67 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,03 – 5,11 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,60 (q, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,56 (s, 4H).

10

Enantiomerentrennung von Beispiel 13A

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



- 15 19,9 g der nach der Vorschrift in Beispiel 13A hergestellten Verbindung wurden mittels chiraler präparativer HPLC unter folgenden Bedingungen in die Enantiomere getrennt:
System: SFC Prep 400; Säule: Chiralpak AZ-H 5 μ m 250x50 mm; Eluent: CO₂ / Isopropanol 75:25 (v/v); Fluss: 300 ml/min; Temperatur: 38°C; Druck 80 bar; Lösung: 5 g / 100 ml Methanol / Acetonitril 50:50 (v/v); Detektion: UV 220 nm.

20

Beispiel 13.1A: (4*R*)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

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

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

- 25 **Beispiel 13.2A:** (4*S*)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-*N*,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

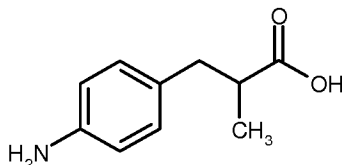
9,9 g, hellgelber Feststoff, HPLC (Methode T): $R_t = 4,55$ min, Reinheit 96%

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

30

Beispiel 14A

(±)-3-(4-Aminophenyl)-2-methylpropansäure



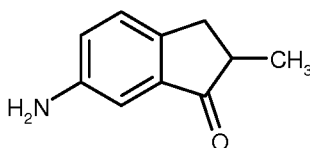
41 g (0,2 mol) 2-Methyl-3-(4-nitrophenyl)acrylsäure (CAS [949-98-4]) wurden analog Beispiel
5 **5A** reduziert. Man erhielt 21 g (90%) der gewünschten Verbindung als gelbes kristallisierendes Öl.

LCMS (Methode 2): $R_t = 0.48$ min; $m/z = 180$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (d, 3H), 2.36 (dd, 1H), 2.42 – 2.45 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 6.43 (d, 2H), 6.78 (d, 2H).

10 **Beispiel 15A**

(±)-6-Amino-2-methylindan-1-on



38 g (11,1 mmol) (±)-3-(4-Aminophenyl)-2-methylpropansäure (Beispiel **14A**) wurden mit 310 g
15 Polyphosphorsäure versetzt und die Mischung 7 h bei 150°C mit einem Druckluftrührers gerührt.
Nach dem Abkühlen wurde die Mischung vorsichtig portionsweise mit Wasser verdünnt und
anschließend unter Eiskühlung mit 32%iger Natronlauge alkalisiert (pH = 10). Die Mischung
wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat
getrocknet. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt (26 g)
20 direkt weiter umgesetzt.

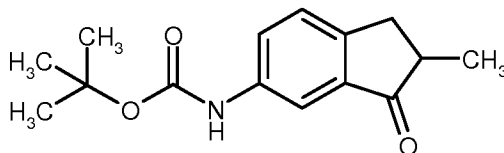
LCMS (Methode 2): $R_t = 0.69$ min; $m/z = 162$; 203 (M+H; M+ACN+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.11$ (d, 3H), 2.53 – 2.60 (m, 1H), 2.68 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 5.25 (s, br, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H).

25

Beispiel 16A

(±)-*tert*-Butyl-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)carbammat



- 15.0 g (93.0 mmol) (±)-6-Amino-2-methylindan-1-on (Beispiel 15A) wurden in 450 ml
- 5 Dichlormethan gelöst, 10 min im Eisbad gerührt, dann 21.3 g (97.7 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben und weitere 16 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 0-30%). Man erhielt 13.3 g (50% d. Th.) als
- 10 gelben Schaum.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.21$ min; $m/z = 262$; 303 (M+H)⁺; (M+ACN+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.14$ (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.58 (dd, 1H), 2.61 – 2.70 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 9.51 (s, 1H).

- 15 Analog Beispiel 7A wurde aus Beispiel 16A folgendes Indenderivat hergestellt:

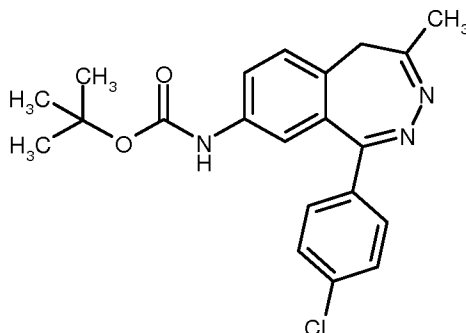
17A		<i>tert</i> -Butyl-[3-(4-chlorophenyl)-2-methyl-1 <i>H</i> -inden-5-yl]carbammat	LCMS (Methode 2): $R_t = 1.64$ min; $m/z = 256$ (M+H) ⁺
------------	--	--	--

Analog Beispiel 8A wurde aus Beispiel 17A folgendes Diketon hergestellt:

18A		<i>tert</i> -Butyl-[3-(4-chlorobenzoyl)-4-(2-oxopropyl)phenyl]carbammat	¹ H-NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1.39$ (s, 9H), 2.01 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 – 7.57 (m, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 9.42 (s, 1H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.39$ min; $m/z = 388$ (M+H) ⁺
------------	--	---	--

Beispiel 19A

tert-Butyl-[1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepin-8-yl]carbamate

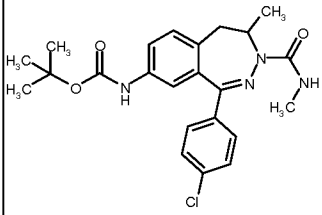


- 5.10 g (13.1 mmol) *tert*-Butyl-[3-(4-chlorbenzoyl)-4-(2-oxopropyl)phenyl]carbamate (Beispiel 18A) und 3.49 g (69.7 mmol) Hydrazinhydrat wurden zusammen in 100 ml Ethanol 1.5 h bei 100°C erhitzt. Danach wurde die Mischung abgekühlt, auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 5 g Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung direkt weiter verwendet wurde.
- 10 LCMS (Methode 1): $R_t = 1.37$ min; $m/z = 384$ ($M+H$)⁺
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.48$ (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 3.03 (d, 1H), 3.30 (d, 1H), 6.48 (s, br, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.73 (d, 1H).

Analog Beispiel 11A wurde aus Beispiel 19A folgendes Aminderivat hergestellt:

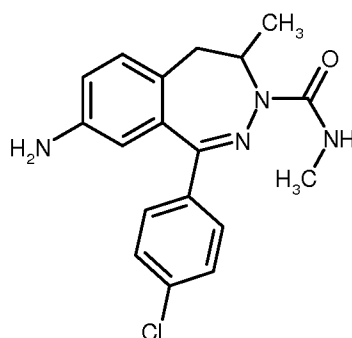
20A		(±)- <i>tert</i> -Butyl-[1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-8-yl]carbamate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1.60$ (d, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.58 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 3.75 – 3.81 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.33 – 7.38 (m, 4H), 9.16 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): $R_t = 1.23$ min; $m/z = 386$ ($M+H$) ⁺
------------	--	--	---

Analog Beispiel 13A wurde aus Beispiel 20A folgendes Harnstoffderivat hergestellt:

21A		(±)-<i>tert</i>-Butyl-[1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-8-yl]carbamate	¹H-NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ = 0.89 (d, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.60 – 2.66 (m, 1H), 2.63 (d, 3H), 2.90 (dd, 1H), 4.97 – 5.05 (m, 1H), 6.61 (q, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.43 – 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 9.30 (s, br, 1H). LCMS (Methode 2): R_t = 1.45 min; m/z = 443 (M+H)⁺
------------	---	--	--

Beispiel 22A

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



4.50 g (10.2 mmol) (±)-*tert*-Butyl-[1-(4-chlorophenyl)-4-methyl-3-(methylcarbamoyl)-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-8-yl]carbamate (Beispiel 21A) wurden in 100 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C mit 15 ml (20.3 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und dann bei RT 4 h weiter gerührt.

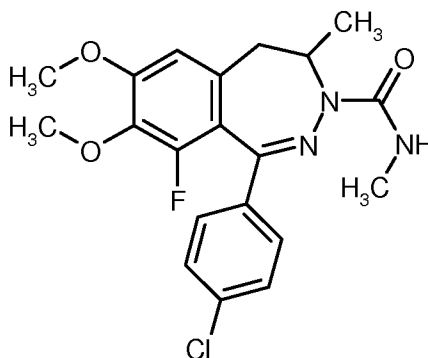
- 10 Die Mischung wurde vorsichtig auf 20%ige Kaliumcarbonatlösung gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 3.40 g (97% d. Th.) des gewünschten Produkts als bräunlichen Feststoff.

LCMS (Methode 2): R_t = 1.12 min; m/z = 343 (M+H)⁺

- 15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.88 (d, 3H), 2.52 (dd, 1H), 2.63 (d, 3H), 2.80 (dd, 1H), 4.89 – 5.05 (m, 1H), 5.01 (s, br, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.52 – 6.59 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.61 (d, 2H).

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

- 5 (±)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 4.5 g (12.9 mmol) (±)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-4-methyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin (Beispiel **12A**) wurden bei RT in 225 ml THF gelöst und dann 2.6 g (12.9 mmol) 4-Nitrophenylchloroformat (CAS [7693-46-1]) zugegeben und danach 1 h bei RT gerührt. Es wurden 32.3 ml (64.5 mmol) einer 2M Lösung von Methylamin in THF zugetropft und die Mischung für 1.5 h bei 60°C gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde dann zweimal mit 1 M Natronlauge gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das
- 15 erhaltene Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt. Man erhielt 2.34 g (44% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.24$ min; $m/z = 406$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1.16$ (d, 3H), 2.69 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.17-5.31 (m, 1H), 5.99-6.08 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.52 (d, 2H).

20

Enantiomerentrennung von Beispiel 1

100 mg der nach der Vorschrift in Beispiel **1** hergestellten Verbindung wurden mittels chiraler präparativer HPLC (Methode I) in die jeweiligen Enantiomere getrennt:

25

Beispiel 1.1: (4*R*)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

41 mg, HPLC (Methode A): $R_t = 2.73$ min, Reinheit 99%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -181.3^\circ \pm 0.56^\circ$ ($c = 1.00$; Chloroform)

Beispiel 1.2: (4*S*)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

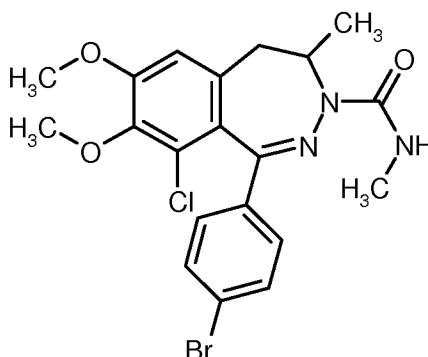
41 mg, HPLC (Methode A): $R_t = 5.92$ min, Reinheit 99%

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.25$ min; $m/z = 406$ (M+H)⁺

5

Beispiel 2

(±)-1-(4-Bromphenyl)-9-chlor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



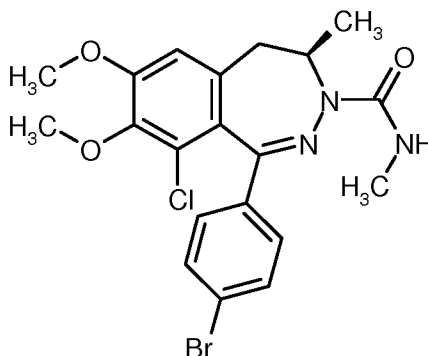
- 10 700 mg (1.62 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 13A) wurden unter Argon bei RT in 7 ml DMF gelöst und dann 259 mg (1.943 mmol) N-Chlorsuccinimid zugegeben. Es wurde für 6 h auf 80°C erhitzt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das
- 15 erhaltene Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt. Man erhielt 232 mg (30% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff. Als weiteres Reaktionsprodukt entstand auch das isomere 1-(4-Bromphenyl)-6-chlor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.32$ min; $m/z = 468$ (M+H)⁺

- 20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 80°C): $\delta = 1.09$ (d, 3H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.68 (d, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.79 (dq, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 7.12 (s, 1H), 7.51-7.64 (m, 4H).

Beispiel 2.1

(±)-(4R)-1-(4-Bromphenyl)-9-chlor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



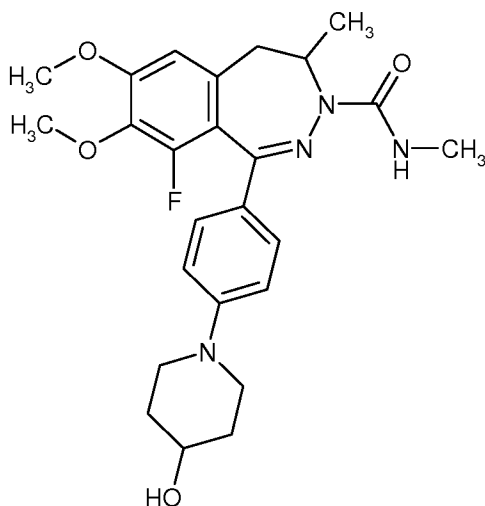
- 5 Analog der für die Herstellung von Beispiel 2 angegebenen Vorschrift konnten aus 200 mg (0.463 mmol) (4R)-1-(4-Bromphenyl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 13.1A) durch Umsetzung mit N-Chlorsuccinimid 73 mg (33% d. Th.) des gewünschten Produktes (Beispiel 2.1) als Feststoff erhalten werden.

LCMS (Methode 2): $R_t = 1.32$ min; $m/z = 468$ (M+H)⁺

10

Beispiel 3

(±)-9-Fluor-1-[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 15 100 mg (0.234 mmol) (±)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 1), 6 mg (7 μ mol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (CAS [51364-51-3]) und 9 mg (23 μ mol) 2'-(Dicyclohexylphosphino)-N,N-dimethylbiphenyl-2-

amin (DavePhos, CAS [213697-53-1]) wurden unter Argon in 3 ml entgastem THF in einem Mikrowellenglas vorgelegt und die Mischung durch Einleiten von Argon sorgfältig entgast. Dann wurden unter einem Argongegenstrom 31 mg (0.328 mmol) Natrium-*tert.*-butanolat und danach 95 mg (0.936 mmol) Piperidin-4-ol zugegeben. Die Mischung wurde erneut entgast, mit Argon

5 gesättigt, das Gefäß verschlossen und dann 16 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung zwischen Wasser, dem etwas gesättigte Ammoniumchloridlösung zugesetzt wurde, und Ethylacetat verteilt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der

10 Rückstand mittels präparativer RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 60 mg (54% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; $m/z = 471$ (M+H)⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): $\delta = 1.24$ (d, 3H), 1.62 - 1.72 (m, 2H), 1.97 - 2.05 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.85 (d, 3H), 3.06 (ddd, 2H), 3.66 - 3.73 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88 - 3.95 (m, 4H), 5.04 (dquin, 1H), 5.57 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.58 (d, 2H).

15

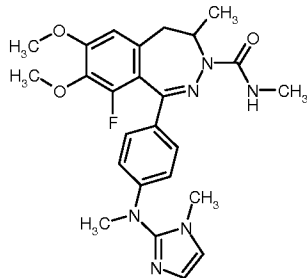
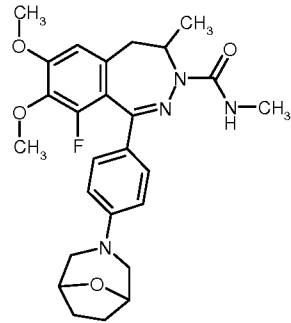
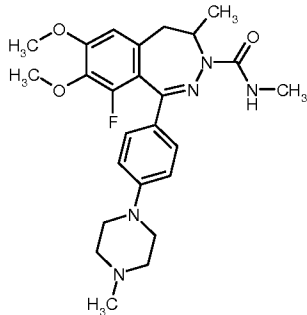
Analog Beispiel 3 wurden aus dem racemischen Beispiel 1 und den entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminen,

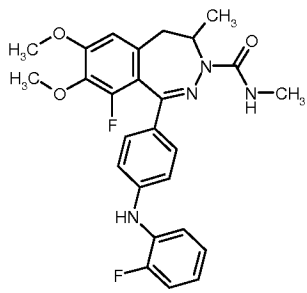
CAS Nummer	Name
617718-46-4	3-Fluorazetidinhydrochlorid(1:1)
1260816-38-3	N,1-Dimethyl-1H-imidazol-2-aminhydrochlorid(1:1)
348-54-9	2-Fluoranilin
109-01-3	1-Methylpiperazin
2799-21-5	(3R)-Pyrrolidin-3-ol
54745-74-3	8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanhydrochlorid(1:1)

gegebenfalls auch deren Salzen, folgende Beispielverbindungen hergestellt. Gegebenenfalls wurden

20 die erhaltenen Isomerengemische mit präparativer HPLC an einer chiralen stationären Phase getrennt.

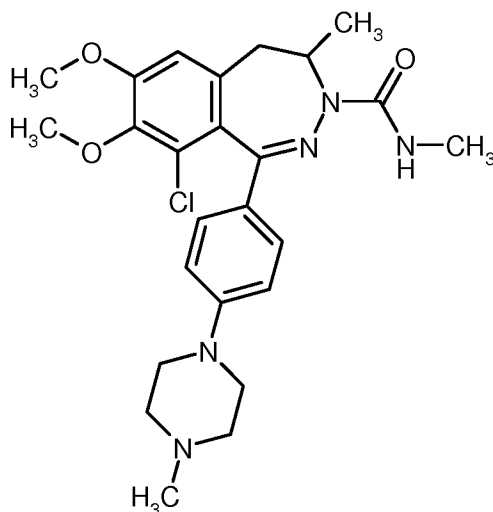
Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
4		(±)-9-Fluor-1-[4-(3-fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.27 (d, 3H), 2.57 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.07 (dd, 2H), 4.21-4.36 (m, 2H), 5.00-5.14 (m, 1H), 5.38 (m, 0.5H), 5.55 (m, 0.5H), 5.55-5.64 (m, 1H), 6.46 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.60 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.11 min; m/z = 445 (M+H) ⁺
5		(4R)-9-Fluor-1-{4-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.28 (d, 3H), 2.06-2.29 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.86 (d, 3H), 3.37 (d, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.66 (m, 1H), 4.97-5.10 (m, 1H), 5.48-5.59 (m, 1H), 6.57 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.63 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0.90 min; m/z = 457 (M+H) ⁺
5.1		(4S)-9-Fluor-1-{4-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode II Analyt. HPLC (Methode B): R _t = 5.83 min Drehwert: [α] _D ²⁰ = 508.1° +/- 1.02° (c = 1.00; Methanol) LCMS (Methode 2): R _t = 0.90 min; m/z = 457.4 (M+H) ⁺
5.2		(4R)-9-Fluor-1-{4-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	Präp. HPLC: Methode II Analyt. HPLC (Methode B): R _t = 4.63 min LCMS (Methode 2): R _t = 0.90 min; m/z = 457.4 (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
		3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	
6		(±)-9-Fluor-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	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.25 (d, 3H), 2.58 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.04-5.14 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 6.59 (d, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.57 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 0.78 min; m/z = 481 (M+H) ⁺
7		(±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.26 (d, 3H), 1.88-2.08 (m, 4H), 2.55 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.54 (m, 2H), 5.00-5.14 (m, 1H), 5.55-5.64 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.62 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.11 min; m/z = 483 (M+H) ⁺
8		(±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.26 (d, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.55-2.64 (m, 5H), 2.78 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 3.31-3.40 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.00-5.15 (m, 1H), 5.56-5.66 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.61 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0.75 min; m/z = 470 (M+H) ⁺

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
9		(±)-9-Fluor-1-{4-[(2-fluorophenyl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.26 (d, 3H), 2.61 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.05-5.19 (m, 1H), 5.66-5.75 (m, 1H), 6.02 (s, br, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.92-7.02 (m, 1H), 7.06-7.20 (m, 4H), 7.44 (dt, 1H), 7.62 (d, 2H). LCMS (Methode 2): R _t = 1.24 min; m/z = 481 (M+H) ⁺

Beispiel 10

(±)-9-Chlor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 50 mg (0.107 mmol) (±)-1-(4-Bromphenyl)-9-chlor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 2) wurden in 2 ml Toluol gelöst und 21 mg (0.214 mmol) 1-Methylpiperazin, 15 mg (0.161 mmol) Natrium-*tert*-butanolat, 2 mg (2 µmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS [51364-51-3]) und 4 mg (6 µmol) (9,9-Dimethyl-9H-xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphan) (CAS [161265-03-8]) zugegeben. Die Mischung wurde 90 min bei 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wenig Wasser versetzt, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über einen wasserabscheidenden Filter filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 20 mg (38% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

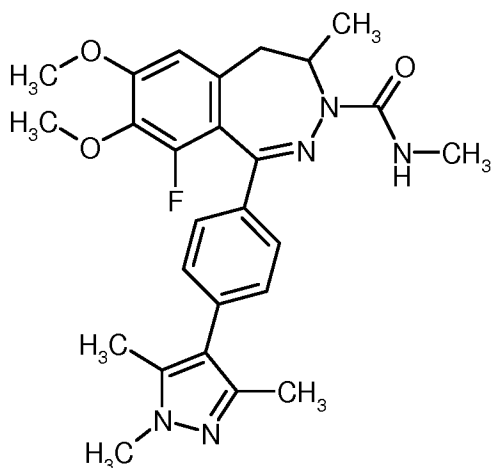
LCMS (Methode 2): $R_t = 0.61$ min; $m/z = 486$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.54 (dd, 1H), 2.56-2.64 (m, 4H), 2.71 (dd, 1H), 2.86 (d, 3H), 3.30-3.40 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.85-5.02 (m, 1H), 5.32-5.44 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.59 (d, 2H).

5

Beispiel 11

(±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



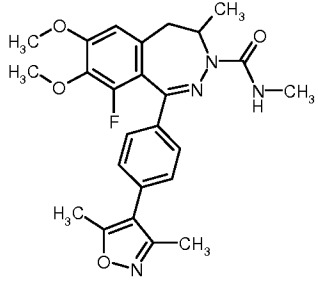
- 10 100 mg (0.234 mmol) (±)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 1) wurden in 4 ml einen 1:1 Gemisches aus 1,4-Dioxan und Wasser vorgelegt und das Gemisch mit Argon entgast. Dann wurden 54 mg (0.351 mmol) (1,3,5-Trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)boronsäure (CAS [847818-62-6]), 97 mg (0.702 mmol) Kaliumcarbonat und 24 mg (0.047 mmol) Natrium-2'-(dicyclohexylphosphino)-2,6-
- 15 dimethoxybiphenyl-3-sulfonat (CAS [870245-75-3]) zugegeben und die Mischung 10 min mit Argon entgast. Dann wurden 5.4 mg (0.023 mmol) Palladium(II)-acetat (CAS [3375-31-3]) unter Argongegenstrom zugegeben, nochmals mit Argon entgast und die Mischung für 16 h auf 80°C erhitzt. Das Rohgemisch wurde mit Wasser und etwas gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt, mit Essigester zweimal extrahiert und die organische Phase am
- 20 Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde über präp. RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 45 mg (40% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; $m/z = 480$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (d, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.68 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.14-5.25 (m, 1H), 5.88-5.96 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.67 (d, 2H).

25

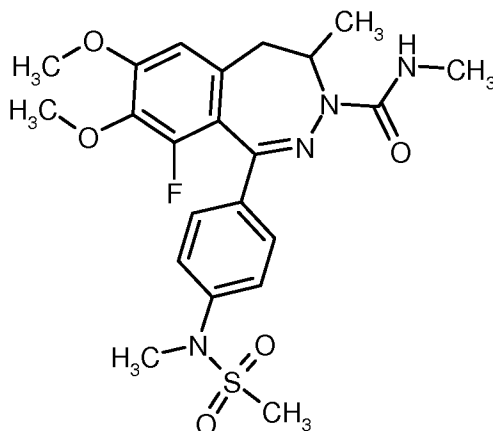
Analog Beispiel 11 wurden aus Beispiel 1 und dem entsprechenden kommerziell erhältlichen Boronsäurederivat, (3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)boronsäure, folgendes Kupplungsprodukt hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
12		(±)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.19 (d, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.70 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.18-5.29 (m, 1H), 5.99-6.08 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.66 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.23 min; m/z = 467 (M+H) ⁺

5

Beispiel 13

(±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 10 In einem Mikrowellenglas wurden 100 mg (0.234 mmol) (±)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel 1), 31 mg (0.28 mmol) N-Methylmethansulfonamid, 65 mg (0.468 mmol) Kaliumcarbonat und 40 mg (0.094 mmol) Di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (CAS [564483-19-8]) in 3 ml 2-Methyltetrahydrofuran vorgelegt und die Suspension 10 min mit Argon entgast. Dann wurden 14
- 15 mg (0.024 mmol) Allylchloropalladium Dimer (CAS [12012-95-2]) unter Argongegenstrom zugegeben, nochmals mit Argon entgast und die Mischung für 16 h auf 80°C erhitzt. Das

Rohgemisch wurde mit Wasser und etwas gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt, mit Essigester zweimal extrahiert und die organische Phase am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über präp. RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 57 mg (50% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

- 5 LCMS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; $m/z = 479$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1.16$ (d, 3H), 2.69 (dd, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.91 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.20-5.30 (m, 1H), 6.02-6.10 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.59 (d, 2H).

- 10 37 mg der nach der Vorschrift in Beispiel 13 hergestellten Verbindung wurden mittels chiraler präparativer RP-HPLC (Methode III) in die jeweiligen Enantiomere getrennt:

Beispiel 13.1:

(4S)- 9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-

- 15 dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

41 mg, HPLC (Methode C): $R_t = 6.43$ min

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 245.4^\circ \pm 2.54^\circ$ (c = 1.00; Methanol)

LCMS (Methode 2): $R_t = 0.97$ min; $m/z = 479$ (M+H)⁺

- 20 **Beispiel 13.2:**

(4R)- 9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-

dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid

41 mg, HPLC (Methode C): $R_t = 3.51$ min

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -292.8^\circ \pm 2.48^\circ$ (c = 1.00; Methanol)

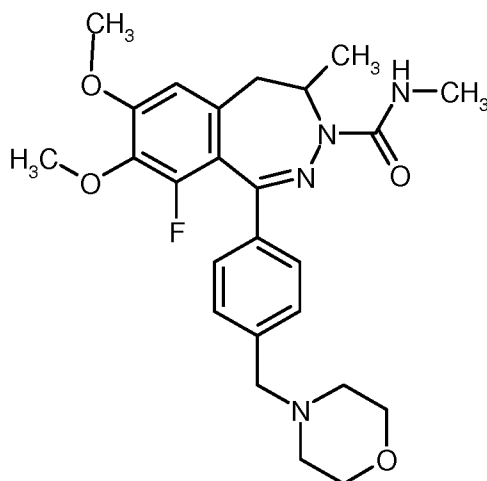
- 25 LCMS (Methode 2): $R_t = 0.97$ min; $m/z = 479$ (M+H)⁺

Analog Beispiel 13 wurden aus Beispiel 1 und den entsprechenden, kommerziell erhältlichen Sulfonamiden folgende Sulfonamide hergestellt:

Nr	Struktur	Name	Analytische Daten
14		(±)-1-{4- [(Cyclopropylsulfonyl) amino]phenyl}-9-fluor- 7,8-dimethoxy-N,4- dimethyl-4,5-dihydro- 3H-2,3-benzodiazepin- 3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0.98-1.08 (m, 2H), 1.19 (d, 3H), 1.21-1.29 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.93 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.14-5.29 (m, 1H), 5.88-6.00 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.59 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.07 min; m/z = 491 (M+H) ⁺
15		(±)-9-Fluor-7,8- dimethoxy-N,4- dimethyl-1-{4- [(methylsulfonyl)amin o]phenyl}-4,5-dihydro- 3H-2,3-benzodiazepin- 3-carboxamid	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.18 (d, 3H), 2.67 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.93 (dd, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.17-5.27 (m, 1H), 5.92-6.01 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.60 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 0.99 min; m/z = 465 (M+H) ⁺
16		(±)-9-Fluor-7,8- dimethoxy-N,4- dimethyl-1-{4- [(phenylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro- 3H-2,3-benzodiazepin- 3-carboxamid	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.16 (d, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.90 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.12-5.26 (m, 1H), 5.85-5.95 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.45-7.54 (m, 4H), 7.59 (m, 1H), 7.84 (d, 2H). LCMS (Methode 1): R _t = 1.17 min; m/z = 527 (M+H) ⁺

Beispiel 17

(±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



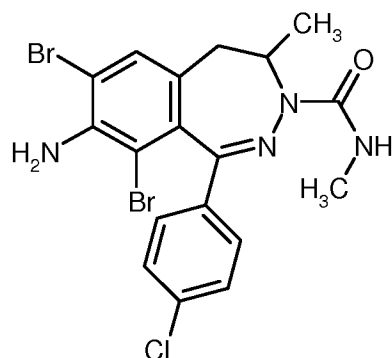
- 5 49 mg (0.236 mmol) Kaliumtrifluor(morpholin-4-ylmethyl)borate(1-) (CAS [936329-94-1]) wurden in einem Gemisch aus 4 ml Tetrahydrofuran und 0.4 ml Wasser vorgelegt. Dann wurden 229 mg (0.702 mmol) Caesiumcarbonat, 1.6 mg (0.007 mmol) Palladium(II)acetat und 7 mg (0.014 mmol) 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos) (CAS [564483-18-7]) zugegeben und die Mischung 10 min mit Argon entgast. Dann wurden 100 mg (0.023 mmol) (±)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (0.246 mmol) (Beispiel 1) unter Argongegenstrom zugegeben und die Mischung für 16 h auf 80°C erhitzt. Das Rohgemisch wurde mit Wasser und etwas gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt, mit Essigester zweimal extrahiert und die organische Phase am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über präp. RP-HPLC
- 15 gereinigt. Man erhielt 59 mg (56% d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff.

LCMS (Methode 1): $R_t = 0.74$ min; $m/z = 471$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1.19$ (d, 3H), 2.46-2.57 (m, 4H), 2.66 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.93 (dd, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.80 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.13-5.27 (m, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.56 (d, 2H).

Beispiel 18

(±)-8-Amino-7,9-dibrom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid



- 5 400 mg (1.17 mmol) 8-Amino-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid (Beispiel **22A**) wurden in 75 ml Dichlormethan gelöst, 450 mg (1.40 mmol) Pyridiniumbromid-Hydrobromid (CAS [39416-48-3]) zugegeben und 1 h bei 40°C gerührt. Der Ansatz wurde in Natriumthiosulfatlösung gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit
- 10 Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt. Man erhielt 34 mg (8.5% d. Th.) der gewünschten 7,9-Dibromverbindung neben 120 mg (36%) der mono-Bromverbindung (±)-8-Amino-7-brom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid.
- 15 LCMS (Methode 2): $R_t = 1.38$ min; $m/z = 498$ ($M+H^+$, Br_2Cl Isotopenmuster)
- ^1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.03$ (d, 3H), 2.60 (d, 3H), 2.60- 2.64 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 4.48 – 4.60 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.45 (q, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.72 (d, 2H).

Biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen

1. Assays

5 1.1 Protein-Protein Wechselwirkungsassay

Bindungsassay BRD4 (BD1) / acetyliertes Peptid H4 ("PRQ")

Zur Beurteilung der BRD4 (BD1)-Bindungsstärke der in dieser Anmeldung beschriebenen Substanzen wurde deren Fähigkeit quantifiziert, die Wechselwirkung zwischen BRD4 (BD1) und
10 acetyliertem Histon H4 dosisabhängig zu hemmen.

Zu diesem Zweck wurde ein zeitaufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (TR-FRET) Assay verwendet, der die Bindung zwischen N-terminal His₆-getagtem BRD4 (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 - im Haus nach Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468:1119-1123 und Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231 produzierte - rekombinante BRD4 (BD1) Protein wurde in *E. coli* exprimiert und mittels (Ni-NTA) Affinitäts- und (Sephadex G-75) Größenausschlusschromatografie gereinigt. Das
20 Ac-H4 Peptid kann von z.B. Biosyntan (Berlin, Deutschland) gekauft werden.

Im Assay wurden typischerweise 11 verschiedene Konzentrationen von jeder Substanz (0.1 nM, 0.33 nM, 1.1 nM, 3.8 nM, 13 nM, 44 nM, 0.15 µM, 0.51 µM, 1.7 µM, 5.9 µM und 20 µM) als Duplikate auf derselben Mikrotiter-Platte gemessen. Dafür wurden 100-fach konzentrierte Lösungen in DMSO vorbereitet durch serielle Verdünnungen (1:3.4) einer 2 mM Stammlösung in
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 (BD1)-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 Voräquilibration von putativen Komplexen zwischen BRD4 (BD1) und den Substanzen. Anschließend wurden 3 µl einer 1.67-fach konzentrierten Lösung (im Assaypuffer) bestehend aus Ac-H4 Peptid (83.5 nM) und TR-FRET Detektionsreagenzien [16.7 nM Anti-6His-XL665 und 3.34 nM Streptavidin-Kryptat (beide von Cisbio Bioassays, Codolet, France), so wie 668 mM Kaliumfluorid (KF)] zugegeben.

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 (BD1) / 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 (BD1)/Ac-H4 Komplexe genommen.

Die erhaltenen Daten (Ratio) wurden normalisiert, wobei 0% Inhibition dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte) entsprach, bei denen alle Reagenzien enthalten waren. Dabei wurden anstatt von Testsubstanzen 50 nl DMSO (100%) eingesetzt. Inhibition von 100% entsprach dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte), bei denen alle Reagenzien außer BRD4 (BD1) enthalten waren. Die Bestimmung des IC₅₀ Wertes erfolgte durch Regressionsanalyse auf Basis einer 4-Parameter Gleichung (Minimum, Maximum, IC₅₀, Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$).

Bindungsassay BRD4 (BD2) / acetyliertes Peptid H4 ("QNS")

Zur Beurteilung der BRD4 (BD2)-Bindungsstärke der in dieser Anmeldung beschriebenen Substanzen wurde deren Fähigkeit quantifiziert, die Wechselwirkung zwischen BRD4 (BD2) und acetyliertem Histon H4 dosisabhängig zu hemmen.

Zu diesem Zweck wurde ein zeitaufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (TR-FRET) Assay verwendet, der die Bindung zwischen N-terminal His6-getagtem BRD4 (BD2) (Aminosäuren 357-445) und einem synthetischen acetylierten Histon H4 (Ac-H4) Peptid mit Sequenz SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKVLRDNGSGSK-Biotin misst. Das nach Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468, 1119-1123 und Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231 im Haus produzierte rekombinante BRD4 (BD2) Protein wurde in E. coli exprimiert und mittels (Ni-NTA) Affinitäts- und (Sephadex G-75) Größenausschlusschromatografie gereinigt. Das Ac-H4 Peptid kann von z.B. Biosyntan (Berlin, Deutschland) gekauft werden.

Im Assay wurden typischerweise 11 verschiedene Konzentrationen von jeder Substanz (0.1 nM, 0.33 nM, 1.1 nM, 3.8 nM, 13 nM, 44 nM, 0.15 µM, 0.51 µM, 1.7 µM, 5.9 µM und 20 µM) als Duplikate auf derselben Mikrotiter-Platte gemessen. Dafür wurden 100-fach konzentrierte Lösungen in DMSO vorbereitet durch serielle Verdünnungen (1:3.4) einer 2 mM Stammlösung in eine klare, 384-Well Mikrotiter-Platte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Daraus wurden 50 nl in eine schwarze Testplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) überführt. Der Test wurde gestartet durch die Zufuhr von 2 µl einer 2.5-fach konzentrierten BRD4 (BD2)-Lösung

- (üblicherweise 100 nM Endkonzentration in den 5 µl des Reaktionsvolums) in wässrigem Assaypuffer [50 mM HEPES pH 7.5, 50 mM Natriumchlorid (NaCl); 50 mM Kaliumfluorid (KF); 0.25 mM CHAPS und 0.05% Serumalbumin (BSA)] zu den Substanzen in der Testplatte. Darauf folgte ein 10-minütiger Inkubationsschritt bei 22°C für die Voräquilibration von putativen
- 5 Komplexen zwischen BRD4 (BD2) und den Substanzen. Anschließend wurden 3 µl einer 1.67-fach konzentrierten Lösung (im Assaypuffer) bestehend aus Ac-H4 Peptid (83.5 nM) und TR-FRET Detektionsreagenzien [83.5 nM Anti-6His-XL665 (Cisbio Bioassays, Codolet, France) und 12.52 nM Streptavidin-Eu), (Perkin Elmer, # W1024)] im Assaypuffer zugegeben.
- 10 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 (BD2)/Ac-H4 Komplexe wurde bestimmt durch die Messung des Resonanzenergietransfers von dem Streptavidin-Eu-Chelat zum anti-6His-XL665 Antikörper der sich in der Reaktion befindet. Dafür wurden die Fluoreszenzemission bei 620 nm und 665 nm nach Anregung bei 330-350 nm in einem TR-FRET
- 15 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 (BD2)/Ac-H4 Komplexe genommen.
- 20 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 (BD2)
- 25 enthalten waren. Die Bestimmung des IC₅₀ Wertes erfolgte durch Regressionsanalyse auf Basis einer 4-Parameter Gleichung (Minimum, Maximum, IC₅₀, Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$).

1.2 Zell-Assays

30 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
- 35 nm und die Emissionswellenlänge 590 nM.
- 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 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.

- 5 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 A2780-Zellen (ECACC No. 93112519) wurden zu einer Konzentration von 1000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

- 10 Die ES-2-Zellen (ATCC, CRL 1978) wurden zu einer Konzentration von 1000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (F12 Medium, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

Die OVCAR-5-Zellen (NCI 60) wurden zu einer Konzentration von 2000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät.

Nach einer Übernachtinkubation bei 37°C wurden die Fluoreszenzwerte bestimmt (CI Werte).

- 15 Dann wurden die Platten mit verschiedenen Substanzverdünnungen behandelt (1E-5 M, 3E-6 M, 1E-6M, 3E-7 M, 1E-7 M, 3E-8 M, 1E-8 M) und während 96 (MOLM-13-, B16F10-, CHL-1-, A2780-, ES-2-, OVCAR-5-Zellen) oder 120 (MOLP-8-Zellen) Stunden bei 37°C inkubiert.

Anschließend wurden die Fluoreszenzwerte bestimmt (CO Werte). Für die Datenanalyse wurden die CI Werte von den CO Werten abgezogen und die Ergebnisse verglichen zwischen Zellen, die mit verschiedenen Verdünnungen der Substanz oder nur mit Pufferlösung behandelt wurden. Die

- 20 IC₅₀-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:

Tabelle 1

Zelllinie	Quelle	Indikation
MOLM-13	DSMZ	Akute myeloische Leukämie
B16F10	ATCC	Melanom (BRAF Wild-Typ)
CHL-1	ATCC	Melanom (BRAF Wild-Typ)
MOLP-8	DSMZ	Multiples Myelom
A2780	ECACC	Ovarkarzinom
ES-2	ATCC	Ovarkarzinom
OVCAR5	NCI 60	Ovarkarzinom

5

2. Ergebnisse:

2.1 Bindungsassay

10

Die Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse aus den BRD4 (BD1) und BRD4 (BD2) Bindungsassays.

Tabelle 2

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) (BD1) (μmol/l)	IC ₅₀ (BRD4) (BD2) (μmol/l)
1	0.24	1.05
1.1	>20	>20
1.2	0.12	0.56
2	0.25	0.56
2.1	9.02	3.1
3	0.11	0.74
4	0.1	0.42
5	0.09	0.37
5.1	0.03	0.21
5.2	0.1	0.57
6	0.05	0.79
7	0.05	0.61
8	0.15	1.22
9	0.24	1.82

Beispiel	IC ₅₀ (BRD4) (BD1) (μmol/l)	IC ₅₀ (BRD4) (BD2) (μmol/l)
10	0.26	1.1
11	0.1	0.28
12	0.07	0.21
13	0.11	0.72
13.1	0.01	0.04
13.2	10.26	>20
14	0.09	0.8
15	0.08	0.81
16	0.12	0.04
17	0.16	0.99
18	0.13	0.84

2.2 Zell-Assays

5

Die Tabellen 3A und 3B zeigen die Ergebnisse aus verschiedenen Zellproliferationsassays.

Tabelle 3A

Beispiel	AML MOLM-13 IC ₅₀ (μmol/l)	Ovarkarzinom A2780 IC ₅₀ (μmol/l)	Melanoma B16F10 IC ₅₀ (μmol/l)	Ovarkarzinom ES-2 IC ₅₀ (μmol/l)	Multiples Myelom MOLP-8 IC ₅₀ (μmol/l)	Melanom CHL-1 IC ₅₀ (μmol/l)
1	0.53		0.79		0.57	0.37
1.1	>10		>10		>10	>10
1.2	0.38		0.49		0.26	0.2
2	1.51	1.43	1.99	>10	1.04	0.7
2.1	>10		>10		>10	>10
3	0.26	0.49	0.4		0.21	0.18
4	0.3	0.39	0.44		0.22	0.18
5	0.05	0.09	0.08		0.04	0.04
5.2	0.28		0.19		0.23	0.22
6	0.19		0.22		0.12	0.1
7	0.2	0.16	0.29		0.08	0.09
8	0.27	0.49	0.48		0.15	0.12
9	0.43	0.61	0.41		0.36	0.21
10	0.43	0.57	0.66	4.07	0.12	0.09
11	0.16	0.26	0.21		0.11	0.08
12	0.21		0.22		0.12	0.08
13	0.21	0.37	0.3		0.13	0.13
13.2	>10		>10		2.7	4.5
14	0.29	0.41	0.42		0.19	0.16

15	0.37	0.46	0.57		0.26	0.21
16	0.44	0.54	0.48		0.27	0.24
17	0.43	0.59	0.54		0.24	0.26
18	0.65		0.75		0.66	0.44

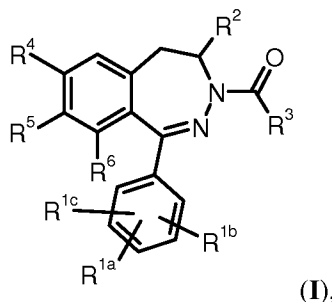
Tabelle 3B

Beispiel	Ovarkarzinom OVCAR-5 IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)
2	5.16	
10	3.37	

5

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der

R^{1a}

für Wasserstoff, Halogen, Cyan, -SF₅, Hydroxy, -NR⁷R⁸, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰ oder Carboxy steht, oder

für C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylthio-, C₁-C₆-Alkylsulfinyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen,

oder

für Phenoxy-, Phenylthio-, Phenylsulfinyl- oder Phenylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen,

- oder
für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
oder
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das
unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-, die ihrerseits unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy-,
oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-,

- Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,
 -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-, die
 5 ihrerseits unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
 verschieden, substituiert sind mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-
 Alkoxy-,
 oder
 für C₆-C₁₂-Spirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-
 10 Bicycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-
 Cycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, Naphthyl-,
 bicyclisches Heteroaryl-, teilgesättigtes bicyclisches Aryl- oder
 teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder
 ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit
 15 Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-,
 C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-
 C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-
 C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-
 Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-
 20 Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,
 -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan,
 Nitro oder für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-,
 25 , Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-
 oder monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen stehen,
 R² für C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₃-C₄-Cycloalkyl- steht,
 R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-,
 Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
 30 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Nitro,
 Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
 oder
 für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Phenylamino-, C₁-
 C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-
 35 Alkylaminosulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder
 dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Amino,
 Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-,
 C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-,

- $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$,
 $-S(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, $-NH-S(=O)_2-R^{11}$ oder monocyclischem
 Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl-
 mit 5 oder 6 Ringatomen, die ihrerseits unsubstituiert sind oder einfach
 5 substituiert sind mit mit C₁-C₃-Alkyl,
 oder
 für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder
 dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino,
 Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-
 10 Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-
 C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
 $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, -
 $NH-S(=O)_2-R^{11}$ oder monocyclischem Heterocycl- mit 4 bis 8
 Ringatomen,
 15 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das
 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-
 C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-
 20 Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-
 C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, $-C(=O)-$
 NR^9R^{10} , $-C(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, $-NH-$
 $S(=O)_2-R^{11}$, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder monocyclischem Heterocycl- mit
 4 bis 8 Ringatomen,
 25 oder
 für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das
 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-
 C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-
 30 Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-,
 Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
 $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, -
 $NH-S(=O)_2-R^{11}$, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder monocyclischem Heterocycl-
 mit 4 bis 8 Ringatomen,
 35 oder
 für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich
 oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan,
 Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-

- Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰,
 5 -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 R⁶ für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₂-Alkoxy-C₁-C₂-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₂-Alkylamino-C₁-C₂-Alkyl-,
 10 Halogen-C₁-C₃-Alkyl-, Halogen-C₁-C₃-Alkoxy- oder C₃-C₅-Cycloalkyl- steht,
 R⁷ für C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰ oder -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰ steht, oder
 für C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl-, C₃-C₆-Alkynyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-,
 15 C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-
 20 Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 25 oder
 für Phenylsulfonyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-,
 30 Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 oder
 35 für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-

- C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
oder
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das
5 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
oder
15 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,
20 -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-, die
25 ihrerseits unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy-,
oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
30 gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Nitro, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,
35 -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-, die
ihrerseits unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder

- verschieden, substituiert sind mit Halogen, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy-,
 oder
 für C₆-C₁₂-Spirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Cycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, Naphthyl-, bicyclisches Heteroaryl-, teilgesättigtes bicyclisches Aryl- oder teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder
 ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit
 Halogen, Cyan, Nitro, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,
 -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder monocyclischem Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl-, C₃-C₆-Alkinyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder
 ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit
 Halogen, Cyan, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy- oder C₁-C₃-Alkyl-,
 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
 R¹¹ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-,
 Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-
 steht,
 oder
 für Phenyl-, monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, die
 ihrerseits unsubstituiert oder ein- oder zweifach, gleich oder
 verschieden, substituiert sind mit Halogen, C₁-C₃-Alkoxy- oder C₁-C₃-Alkyl-,
 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
 R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyan, Hydroxy, -NR⁷R⁸, C₁-C₆-

Alkoxy-carbonyl-, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$ oder Carboxy steht,
 oder
 für C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkylcarbonyl-, C_1-C_6 -Alkoxy-, C_1-C_6 -
 Alkylthio- oder C_1-C_6 -Alkylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder
 5 ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit
 Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C_1-C_6 -Alkyl-,
 C_1-C_6 -Alkoxy-, Hydroxy- C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkylamino-, Amino- C_1 -
 C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkoxy-, C_3-C_7 -
 Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Pyridinyl-, $-C(=O)-NR^9R^{10}$,
 10 $-C(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, $-NH-S(=O)_2-R^{11}$ oder
 monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 oder
 für Phenoxy-, Phenylthio- oder Phenylsulfonyl- steht, die unsubstituiert
 sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert
 15 sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C_1-C_6 -Alkyl-,
 C_1-C_6 -Alkoxy-, Hydroxy- C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkylamino-, Amino- C_1 -
 C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkoxy-, C_3-C_7 -
 Cycloalkyl-, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-R^{11}$,
 $-NH-S(=O)_2-R^{11}$ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8
 20 Ringatomen,
 oder
 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das
 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C_1 -
 25 C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxy-, Hydroxy- C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkylamino-,
 Amino- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkoxy-,
 C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl- C_1-C_6 -Alkyl-,
 Pyridinyl-, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, -
 $NH-S(=O)_2-R^{11}$ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8
 30 Ringatomen,
 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das
 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C_1-C_6 -
 35 Alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxy-, Hydroxy- C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_6 -Alkylamino-,
 Amino- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1-C_6 -Alkoxy-,
 C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$,
 $-S(=O)_2-R^{11}$, $-NH-S(=O)_2-R^{11}$, monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis

- 8 Ringatomen, monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-,
oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
5 gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, monocyclischem
10 Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen, monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-,
oder
für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-,
verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, bicyclisches Heteroaryl-,
15 teilgesättigtes bicyclisches Aryl- oder teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-,
20 Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, oder mit monocyclischem Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
25 R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy- stehen,
R² für Methyl- steht,
R³ für Cyclopropyl-, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Amino-,
30 Cyclopropylamino- oder C₁-C₃-Alkylamino- steht,
R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
oder
für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Phenylamino-, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl- oder C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder
35 dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-

- , C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl- oder monocyclischem Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen,
- oder
- 5 für C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
- 10 oder
- für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-,
- 15 Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
- oder
- für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
- 20 substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
- oder
- 25 für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl-, C₁-C₆-Alkylaminosulfonyl-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
- 30
- R⁶ für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₂-Alkyl-, C₁-C₂-Alkoxy-, Hydroxymethyl-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy- oder Cyclopropyl- steht,
- R⁷ für C₁-C₆-Alkoxycarbonyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰ oder -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰ steht,
- 35 oder
- für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan,

- Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-,
 Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-,
 Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-,
 Phenyl-, Halophenyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹,
 5 -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für Phenylsulfonyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder
 dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan,
 Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-
 10 C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-
 Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,
 -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das
 15 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-
 C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-,
 Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
 C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-,
 20 Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -
 NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8
 Ringatomen,
 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das
 25 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₆-
 Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-,
 Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-,
 C₃-C₇-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹,
 30 -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-,
 oder
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
 35 gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino,
 Cyan, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-,
 C₁-C₆-Alkylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-,
 Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,

- C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder mit monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
 monocyclischem Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen oder Phenyl-,
 oder
- 5 für C₆-C₁₂-Spirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-
 Bicycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-
 Cycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, Naphthyl-,
 bicyclisches Heteroaryl-, teilgesättigtes bicyclisches Aryl- oder
 teilgesättigtes bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder
- 10 ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit
 Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl-,
 C₁-C₆-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylamino-, C₁-C₆-
 Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₆-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-,
 Halogen-C₁-C₆-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-,
- 15 Phenyl-C₁-C₆-Alkyl-, Phenoxy-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,
 -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹, -NH-S(=O)₂-R¹¹, oder
 monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen,
- R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-, Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- oder C₃-C₇-
 Cycloalkyl- steht,
- 20 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-,
 oder Di-C₁-C₃-Alkyl-Amino-C₁-C₃-Alkyl- stehen,
- R¹¹ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₃-Alkyl-,
 Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl- steht,
 oder
- 25 für Phenyl-, monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen
 oder monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 30
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
- R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyan, Hydroxy, -NR⁷R⁸, -C(=O)-NR⁹R¹⁰ oder
 -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰ steht,
 oder
- 35 für C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Alkoxy- steht, die unsubstituiert sind oder
 ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit
 Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-
 Alkylamino-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Pyridinyl-,

- C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder
 -NH-S(=O)₂-R¹¹ oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ring-
 atomen,
 oder
 5 für Phenoxy-, Phenylthio- oder Phenylsulfonyl- steht, die unsubstituiert
 sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert
 sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-,
 C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-
 C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,
 10 -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das
 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C₁-
 15 C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-,
 Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-
 NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das
 20 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C₁-C₃-
 Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkylamino-,
 Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-
 NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-
 25 R¹¹,
 oder
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
 gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino,
 Cyan, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-,
 30 C₁-C₃-Alkylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-
 C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹
 oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-,
 35 verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl-, bicyclisches Heteroaryl-,
 teilgesättigtes bicyclisches Aryl- oder teilgesättigtes bicyclisches
 Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach,
 gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy,

- 5 R^{1b} und R^{1c} Amino, Oxo, Carboxy, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkylamino-, C_1 - C_3 -Alkylcarbonylamino-, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-R^{11}$ oder $-NH-S(=O)_2-R^{11}$, unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy- oder Trifluormethyl- stehen, R^2 für Methyl- steht, R^3 für Cyclopropyl-, C_1 - C_3 -Alkyl-, Cyclopropylamino- oder C_1 - C_3 -Alkylamino- steht,
- 10 R^4 und R^5 unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom, oder für C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, C_1 - C_6 -Alkylamino-, Phenylamino-, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino-, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl- oder C_1 - C_6 -Alkylaminosulfonyl-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Amino, Hydroxy, Carboxy, 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- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen oder monocyclischem Heteroaryl-
- 15 mit 5 oder 6 Ringatomen, oder für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Cyan, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl- oder Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-, oder für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Oxo, C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_3 -Alkylamino-, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl- oder Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-, oder für Phenyl-, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyan, Carboxy, 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-, Hydroxy- C_1 - C_3 -Alkyl-, Fluor- C_1 - C_3 -Alkyl- oder Fluor- C_1 - C_3 -Alkoxy-,
- 20 25 30 35

	R ⁶	für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, C ₁ -C ₂ -Alkyl-, C ₁ -C ₂ -Alkoxy-, Hydroxymethyl-, Trifluormethyl- oder Trifluormethoxy- steht,
	R ⁷	für C ₁ -C ₆ -Alkoxycarbonyl-, -C(=O)-NR ⁹ R ¹⁰ oder -S(=O) ₂ -NR ⁹ R ¹⁰ steht,
5		oder für C ₁ -C ₆ -Alkyl-, C ₁ -C ₆ -Alkylcarbonyl-, C ₃ -C ₆ -Cycloalkylsulfonyl- oder C ₁ -C ₆ -Alkylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₁ -C ₃ -Alkylamino-, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-, Phenyl-, Halophenyl-, Pyridinyl-, -C(=O)-NR ⁹ R ¹⁰ ,
10		-C(=O)-R ¹¹ , -S(=O) ₂ -NR ⁹ R ¹⁰ , -S(=O) ₂ -R ¹¹ oder -NH-S(=O) ₂ -R ¹¹ , oder für Phenylsulfonyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Carboxy, C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, Hydroxy-C ₁ -
15		C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkylamino-, Amino-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-, -C(=O)-NR ⁹ R ¹⁰ , -C(=O)-R ¹¹ , -S(=O) ₂ -NR ⁹ R ¹⁰ , -S(=O) ₂ -R ¹¹ , -NH-S(=O) ₂ -R ¹¹ , oder für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das
20		unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Oxo, Carboxy, C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, Hydroxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkylamino-, Amino-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, -C(=O)-NR ⁹ R ¹⁰ , -C(=O)-R ¹¹ , -S(=O) ₂ -NR ⁹ R ¹⁰ , -S(=O) ₂ -R ¹¹ oder -NH-S(=O) ₂ -
25		R ¹¹ , oder für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das
30		unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, Hydroxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkylamino-, Amino-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, -C(=O)-NR ⁹ R ¹⁰ , -C(=O)-R ¹¹ , -S(=O) ₂ -NR ⁹ R ¹⁰ , -S(=O) ₂ -R ¹¹ oder -NH-S(=O) ₂ -
35		R ¹¹ , oder für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Amino, Cyan, Carboxy, C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, Hydroxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, C ₁ -C ₃ -Alkylamino-, Amino-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-, -C(=O)-NR ⁹ R ¹⁰ , -C(=O)-R ¹¹ , -S(=O) ₂ -NR ⁹ R ¹⁰ , -S(=O) ₂ -R ¹¹ oder -NH-S(=O) ₂ -

- C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹
 oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 oder
 für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-,
 5 verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder bicyclisches Heteroaryl-
 steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
 verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino,
 Oxo, Carboxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁-C₃-Alkyl-, C₁-
 C₃-Alkylamino-, C₁-C₃-Alkylcarbonylamino-, Amino-C₁-C₃-Alkyl-,
 10 Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹¹, -
 S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-R¹¹ oder -NH-S(=O)₂-R¹¹,
 R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, Phenyl-C₁-C₂-Alkyl- oder C₃-C₅-
 Cycloalkyl- steht,
 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- stehen,
 15 R¹¹ für Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-
 C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- steht,
 oder
 für Phenyl-, monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen oder
 monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht,
 20
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 25 4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
 R^{1a} für Wasserstoff, Halogen, Cyan, Hydroxy oder -NR⁷R⁸ steht,
 oder
 für C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Alkoxy- steht, die unsubstituiert sind oder
 ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit
 30 Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-,
 C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit 4
 bis 8 Ringatomen,
 oder
 für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das
 35 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-,
 C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
 oder

- für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
- 5 oder
- für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
- oder
- 10 für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl- oder verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
- 15 R^{1b} und R^{1c} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Chlor stehen,
 R² für Methyl- steht,
 R³ für Methylamino- steht,
 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan, Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
- 20 oder
- für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert sind mit Fluor,
- oder
- für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das
- 25 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
- oder
- für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das
- 30 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
- R⁶ für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Methyl, Methoxy- oder Trifluormethyl- steht,
- 35 R⁷ für C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino oder C₁-C₃-Alkylamino-,

- oder
für Phenylsulfonyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, oder Trifluormethyl-,
- 5 oder
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
- 10 oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
- 15 oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
- oder
20 für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder bicyclisches Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
- 25 R⁸ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
R¹¹ für C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- steht,
oder
für Phenyl- oder monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 6 Ringatomen steht,
- 30 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der
- 35 R^{1a} für -NR⁷R⁸ steht,
oder
für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy- steht, die einfach substituiert sind mit C₃-C₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder monocyclischem Heterocyclyl- mit

- 4 bis 8 Ringatomen,
oder
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das
unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
5 substituiert ist mit Halogen, Cyan, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-,
C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das
unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
10 substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-,
Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-
15 Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
oder
für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl- oder
verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder
ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden, substituiert sind mit
20 Halogen, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-,
-C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Chlor stehen,
R^{1b} und R^{1c}
R² für Methyl- steht,
R³ für Methylamino- steht,
25 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Hydroxy, Cyan,
Amino, Aminocarbonyl-, Fluor, Chlor oder Brom,
oder
für C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, die unsubstituiert sind oder ein-,
zwei- oder dreifach substituiert sind mit Fluor,
30 oder
für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen, das
unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder
Trifluormethyl-,
35 oder
für monocyclisches Heterocyclyl- mit 4 bis 8 Ringatomen, das
unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Cyan, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-

- Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
 R⁶ für Halogen, Cyan, Hydroxy, Amino, Methyl, Methoxy- oder
 Trifluormethyl- steht,
 R⁷ für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 8 Ringatomen steht, das
 5 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-,
 C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das
 10 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder
 Trifluormethyl-,
 oder
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
 15 gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Cyan, C₁-C₃-
 Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder Trifluormethyl-,
 oder
 für C₆-C₁₂-Heterospirocycloalkyl-, C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-,
 verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder bicyclisches Heteroaryl-
 20 steht, die unsubstituiert sind oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder
 verschieden, substituiert sind mit Halogen, Hydroxy, Oxo,
 C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, -C(=O)-R¹¹ oder -S(=O)₂-R¹¹,
 R⁸ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
 R¹¹ für C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl- steht,
 25 oder
 für Phenyl- oder für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 6
 Ringatomen steht,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
 30
6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der
 R^{1a} für Halogen oder -NR⁷R⁸ steht,
 oder
 35 für C₁-C₃-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist
 mit monocyclischem Heterocycl- mit 6 Ringatomen,
 oder
 für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 6 Ringatomen steht, das

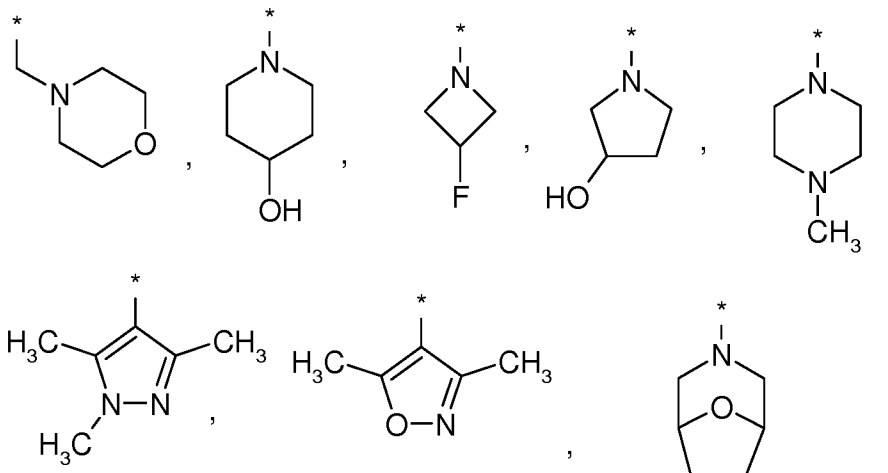
- unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,
 substituiert ist mit Halogen, Hydroxy oder C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen steht, das
 5 unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit C₁-C₃-
 Alkyl-,
 oder
 für verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl- steht,
 R^{1b} und R^{1c} für Wasserstoff stehen,
 10 R² für Methyl- steht,
 R³ für Methylamino- steht,
 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino, Fluor, Chlor
 oder Brom,
 oder
 15 für C₁-C₃-Alkoxy-,
 R⁶ für Fluor, Chlor, Brom oder Cyan, steht,
 R⁷ für C₃-C₄-Cycloalkylsulfonyl- oder C₁-C₃-Alkylsulfonyl- steht,
 oder
 für Phenylsulfonyl- steht,
 20 oder
 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen steht, das
 unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit C₁-C₃-
 Alkyl-,
 oder
 25 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
 Halogen,
 R⁸ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
 30
7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, in der
- R^{1a} für -NR⁷R⁸ steht,
 35 oder
 für C₁-C₃-Alkyl- steht, das einfach substituiert ist mit monocyclischem
 Heterocyclyl- mit 6 Ringatomen,
 oder

- für monocyclisches Heterocycl- mit 4 bis 6 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, substituiert ist mit Halogen, Hydroxy oder C₁-C₃-Alkyl-,
oder
- 5 für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
für verbrücktes C₆-C₁₀-Heterocycloalkyl- steht,
- 10 R^{1b} und R^{1c} für Wasserstoff stehen,
R² für Methyl- steht,
R³ für Methylamino- steht,
R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino, Fluor, Chlor oder Brom,
oder
- 15 für C₁-C₃-Alkoxy-,
R⁶ für Fluor, Chlor, Brom oder Cyan, steht,
R⁷ für monocyclisches Heteroaryl- mit 5 Ringatomen steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
- 20 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Halogen,
R⁸ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
- 25 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 4 und 6, in der
- 30 R^{1a} für Chlor, Brom oder -NR⁷R⁸ steht,
oder
für Methyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit N-Morpholinyl-,
oder
- 35 für Azetidiny-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinyl- steht, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit Fluor, Hydroxy oder Methyl-,
oder

- für Pyrazolyl- oder Isoxazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-,
zwei- oder dreifach substituiert sind mit Methyl-,
oder
für 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl - steht,
- 5 R^{1b} und R^{1c} für Wasserstoff stehen,
 R^2 für Methyl- steht,
 R^3 für Methylamino- steht,
 R^4 und R^5 unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino oder Brom,
 oder
10 für Methoxy-,
 R^6 für Fluor, Chlor oder Brom steht,
 R^7 für Cyclopropylsulfonyl- oder Methylsulfonyl- steht,
 oder
 für Phenylsulfonyl- steht,
15 oder
 für Imidazolyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist
 mit Methyl-,
 oder
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
20 Fluor,
 R^8 für Wasserstoff oder Methyl- steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
- 25
9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, in der
 R^{1a} für $-NR^7R^8$ steht,
 oder
 für Methyl- steht, das einfach substituiert ist mit N-Morpholinyl,
30 oder
 für Azetidiny-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinyl- steht, die
 unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit Fluor, Hydroxy
 oder Methyl-,
 oder
35 für Pyrazolyl- oder Isoxazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein-,
 zwei- oder dreifach substituiert sind mit Methyl-,
 oder
 für 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octyl - steht,

- R^{1b} und R^{1c} für Wasserstoff stehen,
 R^2 für Methyl- steht,
 R^3 für Methylamino- steht,
 R^4 und R^5 unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino oder Brom,
 5 oder
 für Methoxy-,
 R^6 für Fluor, Chlor oder Brom steht,
 R^7 für Imidazolyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist
 10 mit Methyl-,
 oder
 für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
 Fluor,
 R^8 für Wasserstoff oder Methyl- steht,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 15 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

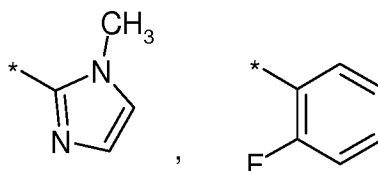
10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, 6 und 8, in der
 R^{1a} für Chlor, Brom oder $-NR^7R^8$ steht,
 20 oder
 für



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

- 25 R^{1b} und R^{1c} für Wasserstoff stehen,
 R^2 für Methyl- steht,
 R^3 für Methylamino- steht,
 R^4 und R^5 unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino oder Brom,

- oder
für Methoxy-,
 R^6 für Fluor, Chlor oder Brom steht,
 R^7 für Cyclopropylsulfonyl- oder Methylsulfonyl- steht,
5 oder
für Phenylsulfonyl- steht,
oder für



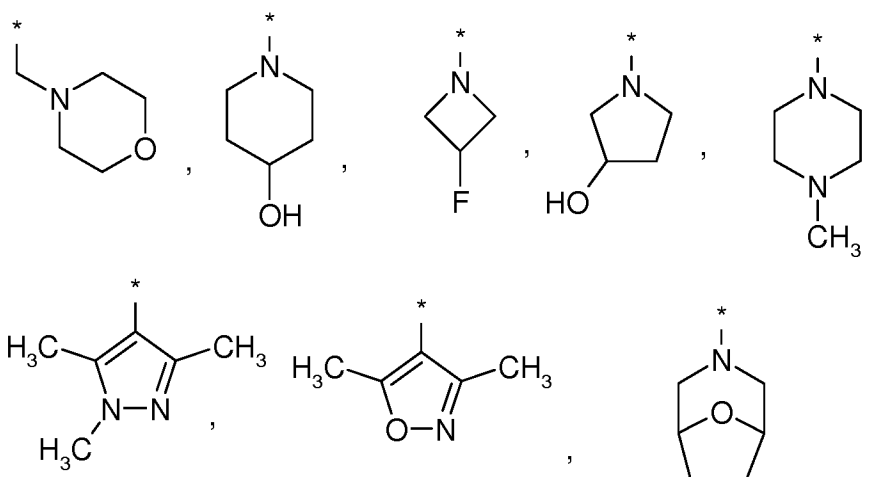
- steht, wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls bezeichnet,

- 10 R^8 für Wasserstoff oder Methyl- steht,
sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

15

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, in der

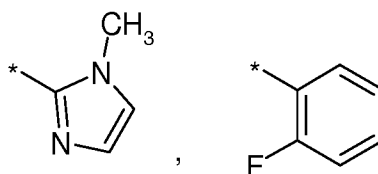
- R^{1a} für $-NR^7R^8$ steht,
oder
20 für



- steht, wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls bezeichnet,

- 25 R^{1b} und R^{1c} für Wasserstoff stehen,
 R^2 für Methyl- steht,

- R³ für Methylamino- steht,
 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Amino oder Brom,
 oder
 für Methoxy-,
 5 R⁶ für Fluor, Chlor oder Brom steht,
 R⁷ für



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

- 10 R⁸ für Wasserstoff oder Methyl- steht,
 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate,
 physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.

15 12. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 4:

- (±)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4R)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid ;
- (4S)-1-(4-Chlorphenyl)-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-(4-Bromphenyl)-9-chlor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-(4R)-1-(4-Bromphenyl)-9-chlor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-9-Fluor-1-[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-9-Fluor-1-[4-(3-fluorazetidin-1-yl)phenyl]-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- (4*R*)-9-Fluor-1-{4-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*S*)-9-Fluor-1-{4-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 5 - (4*R*)-9-Fluor-1-{4-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-9-Fluor-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;
- (±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 10 - (±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-9-Fluor-1-{4-[(2-fluorophenyl)amino]phenyl}-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 15 - (±)-9-Chlor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-[4-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 20 - (±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (4*S*)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 25 - (4*R*)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- (±)-1-{4-[(Cyclopropylsulfonyl)amino]phenyl}-9-fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;

- (±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
 - (±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-{4-[(phenylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid;
- 5 - (±)-9-Fluor-7,8-dimethoxy-N,4-dimethyl-1-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid
- und
- (±)-8-Amino-7,9-dibrom-1-(4-chlorphenyl)-N,4-dimethyl-4,5-dihydro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamid,
- 10 sowie deren Polymorphe, Enantiomere, Diastereomere, Razemate, Tautomere, Solvate, physiologisch verträglichen Salze und Solvate dieser Salze.
13. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Therapie von
- 15 hyper-proliferativen Erkrankungen, benignen Hyperplasien, inflammatorischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Sepsis, viralen Infektionen, Gefäßerkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen.
- 20 14. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.
15. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, in der männlichen Fertilitätskontrolle.
- 25 16. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, Melanomen oder Multiplen Myelomen.
- 30 17. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 12 zur Herstellung eines Medikamentes.

18. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen des Menschen oder eines anderen Säugetiers.
- 5
19. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
- 10 20. Pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/052709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D243/02 A61K31/551 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/054553 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; GOSMINI ROMAIN LUC MARIE [FR]; MIRGUET OLIVI) 12 May 2011 (2011-05-12) siehe die Struktur der Verbindungen nach Anspruch 1 und ihre pharmakologische Wirkung als Bromdomänen Protein Inhibitoren -----	1-20
A	WO 2008/124075 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; CSUZDI EMESE [HU]; SOLYOM SANDOR []) 16 October 2008 (2008-10-16) siehe Verbindungen nach Anspruch 1 und ihre pharmakologischen Wirkungen -----	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2015

Date of mailing of the international search report

23/04/2015

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/052709

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011054553	A1	12-05-2011	
		AU 2010314395 A1	24-05-2012
		CA 2779355 A1	12-05-2011
		CN 102762569 A	31-10-2012
		CO 6540003 A2	16-10-2012
		CR 20120283 A	14-08-2012
		DK 2496580 T3	24-02-2014
		DO P2012000114 A	15-08-2012
		EA 201290183 A1	28-12-2012
		EP 2496580 A1	12-09-2012
		EP 2722334 A1	23-04-2014
		ES 2446647 T3	10-03-2014
		HK 1175458 A1	25-07-2014
		HR P20140107 T1	25-04-2014
		IL 235983 A	29-01-2015
		JP 5524343 B2	18-06-2014
		JP 2013510107 A	21-03-2013
		KR 20120099250 A	07-09-2012
		MA 33803 B1	03-12-2012
		NZ 599258 A	30-05-2014
		PE 11812012 A1	13-09-2012
		PT 2496580 E	21-02-2014
		RS 53179 B	30-06-2014
		SI 2496580 T1	28-02-2014
		SM T201400024 B	07-07-2014
		US 2012220573 A1	30-08-2012
		WO 2011054553 A1	12-05-2011
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

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D243/02 A61K31/551 A61P35/00
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2011/054553 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; GOSMINI ROMAIN LUC MARIE [FR]; MIRGUET OLIVI) 12. Mai 2011 (2011-05-12) siehe die Struktur der Verbindungen nach Anspruch 1 und ihre pharmakologische Wirkung als Bromdomänen Protein Inhibitoren -----	1-20
A	WO 2008/124075 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; CSUZDI EMESE [HU]; SOLYOM SANDOR []) 16. Oktober 2008 (2008-10-16) siehe Verbindungen nach Anspruch 1 und ihre pharmakologischen Wirkungen -----	1-20



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. April 2015

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/04/2015

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/052709

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung		
WO 2011054553	A1	12-05-2011	AU	2010314395	A1	24-05-2012			
			CA	2779355	A1	12-05-2011			
			CN	102762569	A	31-10-2012			
			CO	6540003	A2	16-10-2012			
			CR	20120283	A	14-08-2012			
			DK	2496580	T3	24-02-2014			
			DO	P2012000114	A	15-08-2012			
			EA	201290183	A1	28-12-2012			
			EP	2496580	A1	12-09-2012			
			EP	2722334	A1	23-04-2014			
			ES	2446647	T3	10-03-2014			
			HK	1175458	A1	25-07-2014			
			HR	P20140107	T1	25-04-2014			
			IL	235983	A	29-01-2015			
			JP	5524343	B2	18-06-2014			
			JP	2013510107	A	21-03-2013			
			KR	20120099250	A	07-09-2012			
			MA	33803	B1	03-12-2012			
			NZ	599258	A	30-05-2014			
			PE	11812012	A1	13-09-2012			
			PT	2496580	E	21-02-2014			
			RS	53179	B	30-06-2014			
			SI	2496580	T1	28-02-2014			
			SM	T201400024	B	07-07-2014			
			US	2012220573	A1	30-08-2012			
			WO	2011054553	A1	12-05-2011			

			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
