

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Dezember 2015 (23.12.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2015/193228 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(72) Erfinder: SCHMEES, Norbert; Bondickstr. 61, 13469 Berlin (DE). HAENDLER, Bernard; Am Biberbau 8, 13465 Berlin (DE). STOECKIGT, Detlef; Clara-Zetkin-Str. 27, 14471 Potsdam (DE). HOLTON, Simon; Lauterstr. 27, 12159 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2015/063299

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

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

(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.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
14173187.7 19. Juni 2014 (19.06.2014) EP
14173264.4 20. Juni 2014 (20.06.2014) EP

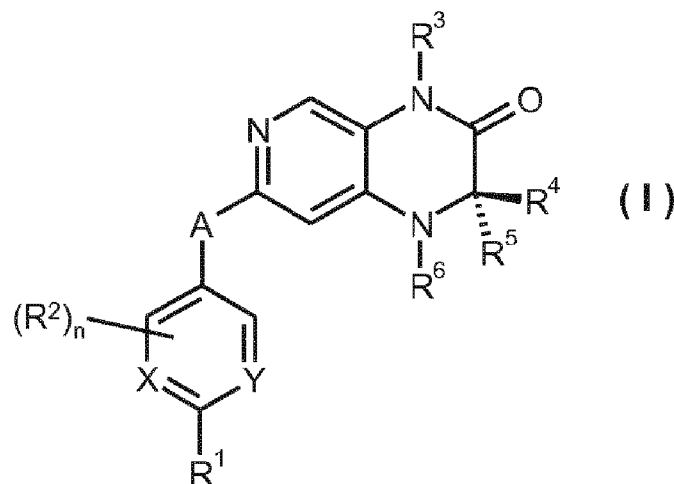
(71) Anmelder: BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178,
13353 Berlin (DE).

(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,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BET-PROTEIN INHIBITING 1,4-DIHYDROPYRIDO[3,4-B]PYRAZINONES WITH PARA-SUBSTITUTED AROMATIC AMINO- OR ETHER GROUPS

(54) Bezeichnung : BET-PROTEININHIBITORISCHE 1,4-DIHYDROPYRIDO[3,4-B]PYRAZINONE MIT PARA-SUBSTITUIERTER AROMATISCHER AMINO- ODER ETHERGRUPPE



(57) Abstract: The invention relates to BET-protein-inhibiting 1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazinones with *para*-substituted aromatic amino or ether groups of general formula (I), in which A, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, and n have the meanings indicated in the description, pharmaceutical agents containing the claimed compounds, and the prophylactic and therapeutic use of said pharmaceutical agents in the case of hyperproliferative diseases, in particular in the case of tumor diseases. The invention further relates to the use of BET protein inhibitors in the case of viral infections, neurodegenerative diseases, inflammatory diseases, and atherosclerotic diseases and in male fertility control.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2015/193228 A1



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).

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)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)
- mit dem Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Regel 5 Absatz 2 Buchstabe a)

Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitorische 1,4-Dihydropyrido[3,4-b]pyrazinone mit *para*-substituierter aromatischer Amino- oder Ethergruppe der allgemeinen Formel (I), in der A, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und n die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, pharmazeutische Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyper-proliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen. Desweiteren betrifft diese Erfindung die Verwendung von BET-Proteininhibitoren in viralen Infektionen, in neurodegenerativen Erkrankungen, in inflammatorischen Krankheiten, in atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.

BET-proteininhibitorische 1,4-Dihydropyrido[3,4-b]pyrazinone mit *para*-substituierter aromatischer Amino- oder Ethergruppe

Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitorische, insbesondere
5 BET-proteininhibitorische 1,4-Dihydropyrido[3,4-b]pyrazinone mit *para*-substituierter
aromatischer Amino- oder Ethergruppe, pharmazeutische Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen
Verbindungen sowie deren prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyper-
proliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen. Desweiteren betrifft diese
Erfindung die Verwendung von BET-Proteininhibitoren in viralen Infektionen, in
10 neurodegenerativen Erkrankungen, in inflammatorischen Krankheiten, in atherosklerotischen
Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.

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

Mechanistisch spielen BET-Proteine eine wichtige Rolle im Zellwachstum und im Zellzyklus. Sie
sind mit mitotischen Chromosomen assoziiert, was eine Rolle im epigenetischen Gedächtnis
nahelegt (Dey et al., Mol. Biol. Cell, 2009, 20:4899-4909; Yang et al., Mol. Cell. Biol., 2008,
30 28:967-976). Eine Rolle von BRD4 in der post-mitotischen Reaktivierung der Gentranskription
wurde nachgewiesen (Zhao et al., Nat. Cell. Biol., 2011, 13:1295-1304). BRD4 ist essentiell für die
Transkriptionselongation und rekrutiert den Elongationskomplex P-TEFb, der aus CDK9 und
Cyclin T1 besteht, was zur Aktivierung der RNA Polymerase II führt (Yang et al., Mol. Cell, 2005,
19:535-545; Schröder et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:1090-1099). Folglich wird die Expression
35 von Genen stimuliert, die in der Zellproliferation involviert sind, wie zum Beispiel c-Myc, Cyclin
D1 und Aurora B (You et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:5094-5103; Zuber et al., Nature, 2011,
doi:10.1038). BRD2 ist in der Regulation von Targetgenen des Androgenrezeptors beteiligt (Draker
et al., PLOS Genetics, 2012, 8, e1003047). BRD2 und BRD3 binden an transkribierte Gene in

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 acetylierten Proteinen, insbesondere acetylierten Histon-H4-Peptiden, verhindern. Diese neuen Inhibitoren sollten auch geeignete pharmakokinetische Eigenschaften haben, die es erlauben *in vivo*, also im Patienten, diese Interaktionen zu hemmen. Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung selektiver Wirkstoffe, um unerwünschte Wirkungen zu minimieren.

10

Es wurde nun gefunden, dass BET-proteininhibitorische 1,4-Dihydropyrido[3,4-b]pyrazinone mit *para*-substituierter aromatischer Amino- oder Ethergruppe die erwünschten Eigenschaften aufweisen, d.h. eine BET Protein, insbesondere eine BRD4 Protein inhibitorische Wirkung bei hoher Selektivität gegen PLK-1 zeigen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit

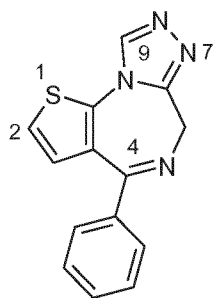
15 wertvolle Wirkstoffe zur prophylaktischen und therapeutischen Verwendung bei hyperproliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen dar. Desweiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei viralen Infektionen, bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei inflammatorischen Krankheiten, bei atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle zur Anwendung kommen.

20

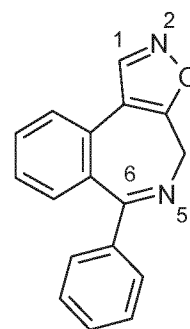
Stand der Technik

Die bei der Betrachtung des Standes der Technik angewandte Nomenklatur (abgeleitet aus der

25 Nomenklatursoftware ACD Name batch, Version 12.01, von Advanced Chemical Development, Inc.) wird durch die nachfolgenden Abbildungen verdeutlicht:

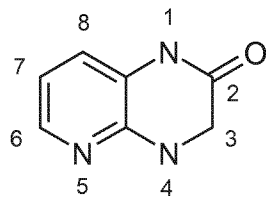


4-Phenyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo
[4,3-a][1,4]diazepin

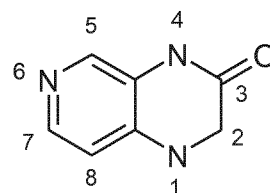


6-Phenyl-4H-[1,2]-isoxazolo
[5,4-d][2]benzazepin

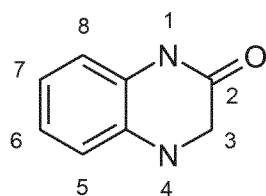
- 5 -



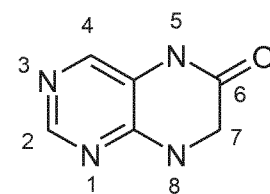
3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on



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



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

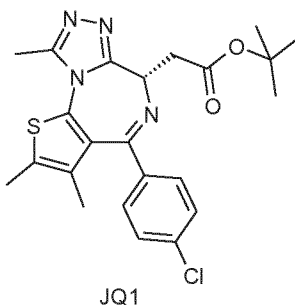


7,8-Dihydropteridin-6(5H)-on

5

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

- 10 Die ersten publizierten BRD4-Inhibitoren waren Diazepine. So werden z. B. Phenyl-thienotriazolo-1,4-diazepine (4-Phenyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine) in WO2009/084693 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) und als Verbindung JQ1 in WO2011/143669 (Dana Farber Cancer Institute) beschrieben. Der Ersatz der Thieno- durch eine Benzo-Einheit führt ebenfalls zu aktiven Inhibitoren (J. Med. Chem. 2011, 54, 3827 – 3838; E. Nicodeme et al., Nature 2010, 468, 1119). Weitere 4-Phenyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine und verwandte Verbindungen mit alternativen Ringen als Fusionspartner anstelle der Benzo-Einheit werden generisch beansprucht oder explizit beschrieben in WO2012/075456 (Constellation Pharmaceuticals).
- 15



20

Azepine als BRD4-Inhibitoren werden kürzlich in der WO2012/075383 (Constellation Pharmaceuticals) beschrieben. Diese Anmeldung betrifft 6-substituierte 4*H*-Isoxazolo[5,4-

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

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

WO2013/030150 - 6*H*-Thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo-[4,3-*a*][4,3-*a*][1,4]diazepine,

WO2014/128111 - 4-substituierte Pyrrolo- und Pyrazolo Diazepine,

WO2014/128070 - Pyrrolo- und Pyrazolo Diazepine,

WO2014/026997 – 2,3-Benzodiazepine,

15 WO2014/048945 - 5-Aryl-Triazolo Azepine,

WO 2014/095774 - Dihydropyridopyrazinone,

WO2014/202578 - 2,3-Benzodiazepine,

WO2014/128067 - Bicyclisch- und spirocyclisch substituierte 2,3-Benzodiazepine,

WO2015/004075 - Dihydrochinoxalinone und Dihydropyridopyrazinone,

20 und

WO2014/095775 – Dihydrochinoxalinone.

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

25

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich hingegen um BET-proteininhibitorische
1,4-Dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazinone mit *para*-substituierter aromatischer Amino- oder
Ethergruppe, die sich strukturell in vielfältiger Form von den oben diskutierten Chemotypen von
BRD4-Inhibitoren unterscheiden. Aufgrund der wesentlichen Strukturunterschiede war nicht davon
30 auszugehen, dass die hier beanspruchten Verbindungen auch BRD4-inhibitorisch wirksam sind.

Mit Blick auf die in WO 2006/005510 beziehungsweise US2006/0009457 offenbarten 1,4-Dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on-Derivate und deren Aktivitätsdaten war weiterhin nicht davon auszugehen, dass die Substanzen der hier vorliegenden Erfindung eine hohe Selektivität gegen PLK-1 aufweisen. Es ist deshalb überraschend, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen
5 trotz der erheblichen Strukturunterschiede zu bekannten BRD4-Inhibitoren eine gute BRD4-inhibitorische Wirkung bei hoher Selektivität gegen PLK-1 aufweisen.

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

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

WO 2006/005510 beziehungsweise US2006/0009457 (Boehringer Ingelheim) beschreibt 1,4-Dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on-Derivate als Inhibitoren von PLK-1 zur Behandlung hyperproliferativer Erkrankungen. Diese unterscheiden sich von den Verbindungen der hier vorliegenden Erfindung unter anderem durch die Substitution der über ein Heteroatom an C-7 gebundenen aromatischen Gruppe.
25

WO 2010/085570 (Takeda Pharmaceutical Company) beschreibt Hemmer der Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP), die aus einer Reihe bi- und tricyclischer Gerüste abgeleitet sind, und welche 3,4-Dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on-Derivate einschließen, als Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Krankheiten. Die darin offenbarten Beispielverbindungen unterscheiden sich von
30 den erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise durch Art und Position der Substitution am Pyrido-Teil des Dihydropyridopyrazinon-Gerüsts.

WO 2008/117061 (Sterix Ltd) beschreibt eine Reihe bicyclischer Chemotypen als Inhibitoren der Steroid-Sulfatase, unter anderem zur Verwendung zur Hemmung des Wachstums von Tumoren.
35

US 2006/0019961 (P. E. Mahaney et al.) beschreibt substituierte 3,4-Dihydrochinoxalin-2(1H)-on-Derivate als Modulatoren des Estrogen-Rezeptors zur Behandlung verschiedener entzündlicher,

kardiovaskulärer, sowie Autoimmun-Erkrankungen.

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

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

10

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

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

WO 2006/018185 (Boehringer Ingelheim) beschreibt die Verwendung von 7,8-Dihydropteridin-
20 6(5H)-onen zur Therapie verschiedener Tumorerkrankungen.

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

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

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

35

WO 1999/050254 (Pfizer) beschreibt eine Reihe bicyclischer Chemotypen als Hemmer von Serinproteasen zur antithrombotischen Therapie, jedoch unterscheiden sich diese Verbindungen

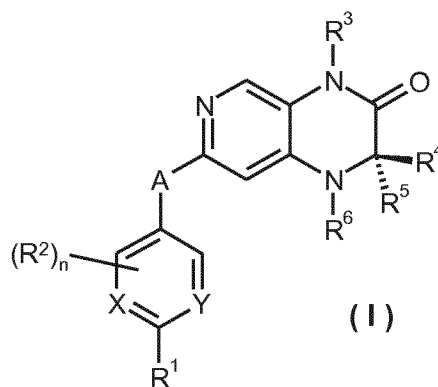
deutlich durch Art und Position der Substituenten von den erfindungsgemässen Verbindungen.

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

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

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

20



in der

- 25 A für -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl)- oder -O- steht,
X für -N-, -CH- oder -CR²- steht,
Y für -N-, -CH- oder -CR²- steht,
n für 0, 1 oder 2 steht,
R¹ für Halogen, Cyano, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁹, -C(=O)R⁷, -NR¹⁰R¹¹ oder

- S(=O)₂NR¹⁰R¹¹ steht,
 oder
 für 5-gliedriges monocyclisches Heteroaryl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-,
 zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Cyano,
 5 C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkynyl-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl-,
 C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio-,
 Halogen-C₁-C₄-Alkylthio-, -NR¹⁰R¹¹, -C(=O)OR¹², -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)R¹²,
 -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹,
- R² für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-,
 10 C₂-C₄-Alkynyl-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-,
 C₁-C₄-Alkylthio- oder Halogen-C₁-C₄-Alkylthio- steht, und falls n für 2 steht, kann
 R² gleich oder verschieden sein,
- R³ für Methyl- oder Ethyl- steht,
 R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
 15 R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,
 oder
- R⁴ und R⁵ gemeinsam für C₂-C₅-Alkylen stehen,
 R⁶ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
 C₁-C₃-Alkoxy-, Phenyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, oder 4- bis 8-gliedrigem
 20 Heterocycloalkyl-,
 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
 gleich oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl-,
 C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkynyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl- oder
 Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, und worin C₃-C₈-Cycloalkyl- und 4- bis 8-
 25 gliedriges Heterocycloalkyl- ihrerseits unsubstituiert sind oder ein- oder
 zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
 unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
 30 sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,
 oder
 für Phenyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder
 ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen,
 C₁-C₃-Alkyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
 35 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
 oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit
 C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,

- R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
5 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkinyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl- oder Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, und
10 worin C₃-C₈-Cycloalkyl- und 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- ihrerseits unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
für Halogen-C₁-C₄-Alkyl- steht,
oder
für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
15 unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist,
R⁸ für Cyano, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder -C(=O)OR¹² steht,
20 R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- oder C₃-C₈-Cycloalkyl- steht,
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkoxy- oder -NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,
25 worin C₃-C₈-Cycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder -NR¹³R¹⁴, und
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit
30 C₁-C₃-Alkyl-,
oder
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für
4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl-, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl-, verbrücktes
35 C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Hydroxy, Fluor, Oxo, Cyano, C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Cyclopropylmethyl-, C₁-C₃-Alkylcarbonyl- oder

- C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,
 R¹² für C₁-C₆-Alkyl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht, und
 R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl- stehen,
 oder
 5 R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für
 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach
 substituiert ist mit Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Acetyl-
 oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
 10 und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen die (*R*)-
 Form überwiegt, sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze, überraschenderweise die
 Interaktion zwischen BRD4 und einem acetylierten Histon 4-Peptid mit hoher Selektivität gegen
 PLK-1 inhibieren und somit das Wachstum von Krebs- und Tumorzellen hemmen.
 15
 Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
 A für -NH- oder -N(Methyl)- steht,
 X für -CH- steht,
 20 Y für -CH- steht,
 n für 0, 1 oder 2 steht,
 R¹ für -S(=O)₂R⁷, -NR¹⁰R¹¹ oder -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹ steht,
 oder
 für Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl- oder Thiadiazolyl- steht, die unsubstituiert
 25 sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen,
 Cyano, C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy-
 oder -NR¹⁰R¹¹,
 R² für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Cyano, Methyl-, Ethyl-, Methoxy- oder
 Ethoxy- steht, und falls n für 2 steht, kann R² gleich oder verschieden sein,
 30 R³ für Methyl- oder Ethyl- steht,
 R⁴ für Wasserstoff, Methyl- oder Ethyl- steht,
 R⁵ für Wasserstoff, Methyl- oder Ethyl- steht,
 R⁶ für C₂-C₅-Alkyl- steht,
 oder
 35 für Methyl- oder Ethyl- steht, das einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkoxy-,
 Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,

- gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano,
C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-,
5 oder
für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,
oder
10 für Phenyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder
ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Fluor, Chlor,
Methyl- oder 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder
einfach substituiert ist mit Methyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
15 R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano,
C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem
Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach,
gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano,
20 C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit
C₁-C₃-Alkyl-,
oder
25 für Fluor-C₁-C₃-Alkyl- steht,
oder
für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-, mit der Maßgabe, dass das
30 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl-
beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist,
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit
Hydroxy, Oxo oder -NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für
C₃-C₆-Cycloalkyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,
35 worin C₃-C₆-Cycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach
substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder NR¹³R¹⁴, und
worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist

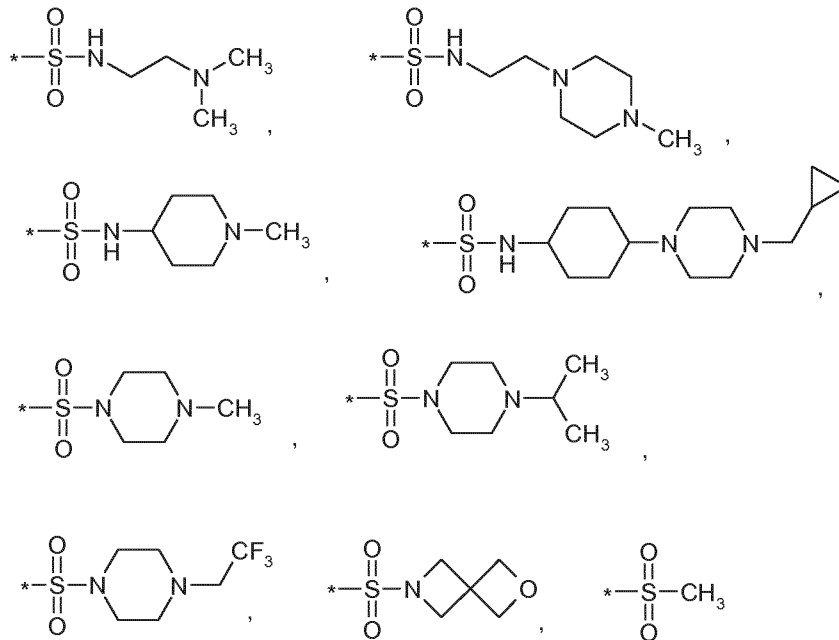
- oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit
C₁-C₃-Alkyl-,
- oder
- 5 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für
4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl- oder C₆-C₁₀-Heterospirocycloalkyl- stehen,
die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
sind mit Hydroxy, Fluor, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-,
Cyclopropylmethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-, und
- 10 R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₂-Alkyl- stehen,
oder
- R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für
4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach
substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropylmethyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
- 15 und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen die (*R*)-
Form überwiegt, sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze.
- 20 Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
- A für -NH- steht,
- X für -CH- steht,
- Y für -CH- steht,
- n für 0 oder 1 steht,
- 25 R¹ für -S(=O)₂R⁷ oder -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹ steht,
oder
für Oxazolyl- oder Oxadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder
zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-,
- R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl- oder Methoxy- steht,
- 30 R³ für Methyl- steht,
R⁴ für Methyl- oder Ethyl- steht,
R⁵ für Wasserstoff steht,
R⁶ für C₃-C₅-Alkyl- steht,
oder
- 35 für Methyl- steht, das einfach substituiert ist mit Phenyl- oder 4- bis 6-gliedrigem
Heterocycloalkyl-,
worin das 4- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist

- oder einfach substituiert ist mit Methyl-,
oder
für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
5 sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,
oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder
verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor oder Methyl-,
R⁷ für C₁-C₄-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano,
10 Phenyl- oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich
oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl- oder
Methoxy-, und
worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
15 oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
für Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl- steht,
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit
-NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für C₅-C₆-Cycloalkyl- oder 6-gliedriges
20 Heterocycloalkyl- stehen,
worin C₅-C₆-Cycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach
substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder -NR¹³R¹⁴, und
worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder
einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
25 oder
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für
5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- oder C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl- stehen, die
unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-,
Difluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-, und
30 R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für Methyl- stehen,
oder
R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 6-gliedriges
Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit
Methyl- oder Cyclopropylmethyl-,
35
und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen die (*R*)-
Form überwiegt, sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze.

- Ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
- A für -NH- steht,
- 5 X für -CH- steht,
- Y für -CH- steht,
- n für 0 oder 1 steht,
- R¹ für -S(=O)₂R⁷ oder -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹ steht,
- R² für Wasserstoff, Methyl- oder Methoxy- steht,
- 10 R³ für Methyl- steht,
- R⁴ für Methyl- steht,
- R⁵ für Wasserstoff steht,
- R⁶ für Isopropyl- steht,
oder
- 15 für Benzyl- steht,
oder
für Cycloheptyl- steht,
oder
für Tetrahydropyranyl- steht,
- 20 R⁷ für C₁-C₃-Alkyl- steht,
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit
-NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für Cyclohexyl- oder Piperidinyln-
stehen,
worin Cyclohexyl- seinerseits einfach substituiert ist mit -NR¹³R¹⁴, und
- 25 worin das Piperidinyln- seinerseits einfach substituiert ist mit Methyl-,
oder
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Piperazinyl-
oder 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl- stehen, die unsubstituiert sind oder einfach
substituiert sind mit Methyl-, Isopropyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl-, und
- 30 R¹³ und R¹⁴ jeweils für Methyl- stehen,
oder
R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Piperazinyl-
stehen, das einfach substituiert ist mit Methyl- oder Cyclopropylmethyl-,
- 35 und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen die (*R*)-
Form überwiegt, sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze.

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

- A für -NH- steht,
5 X für -CH- steht,
Y für -CH- steht,
n für 0 steht,
R¹ für



- 10 steht, wobei "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls bedeutet,
R³ für Methyl- steht,
R⁴ für Methyl- steht,
R⁵ für Wasserstoff steht,
R⁶ für Isopropyl- steht,
15 oder
für Benzyl- steht,
oder
für Cycloheptyl- steht,
oder
20 für Tetrahydropyran-4-yl- steht,

und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen die (*R*) Form überwiegt, sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze.

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

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

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -NH- oder für -N(C₁-C₃-Alkyl)- steht.

- 10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -N(C₁-C₃-Alkyl)- steht.

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

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

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

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

20

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

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

- 25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen Y für -N- steht.

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

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

30

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

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

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

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für $-S(=O)_2R^7$, $-NR^{10}R^{11}$ oder $-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ steht,

oder

- 5 für Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl- oder Thiadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Halogen, Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Trifluormethoxy- oder $-NR^{10}R^{11}$.

- 10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für $-S(=O)_2R^7$, $-NR^{10}R^{11}$ oder $-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für $-NR^{10}R^{11}$ steht.

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

- 20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für $-S(=O)_2R^7$ oder $-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ steht, oder für Oxazolyl- oder Oxadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C_1 - C_3 -Alkyl-.

- 25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für $-S(=O)_2R^7$ oder $-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ steht.

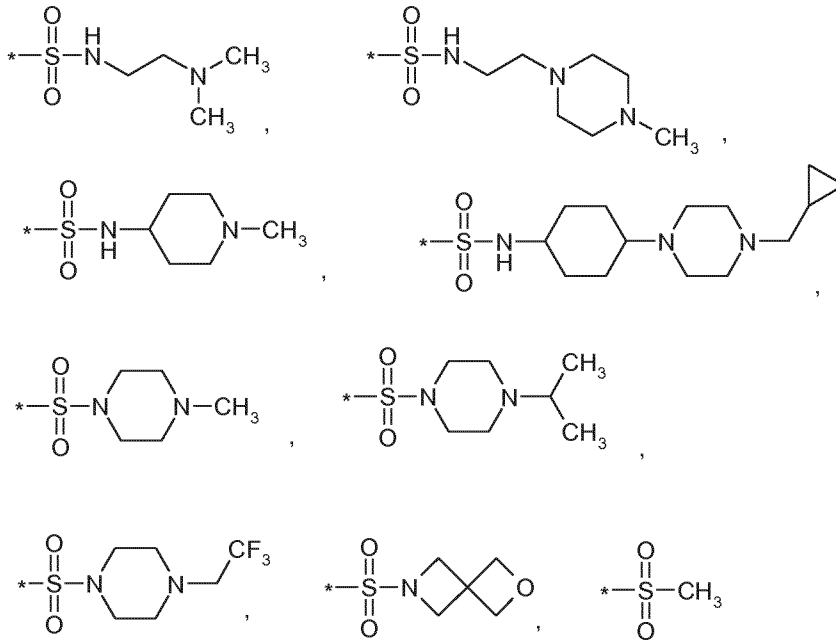
- 30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für $-S(=O)_2R^7$ steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für $-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ steht.

- 35 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 für Oxazolyl- oder Oxadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C_1 - C_3 -Alkyl-.

- 21 -

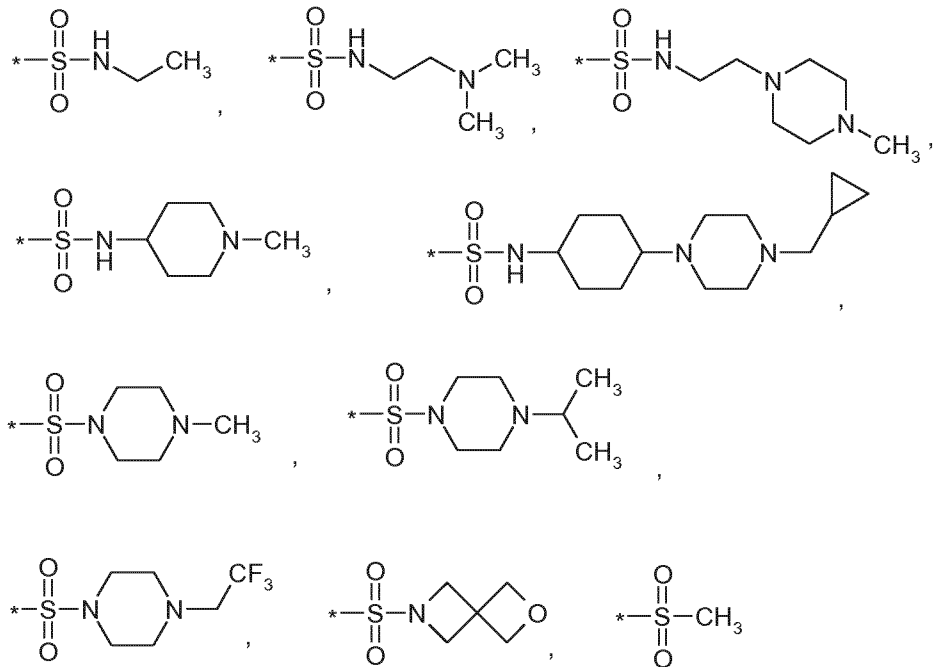
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für



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

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹ für



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

10

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

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

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

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

10

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

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

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

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

20

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

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

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

- 30 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^2 für Wasserstoff steht.

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

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

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

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁴ für Wasserstoff, Methyl- oder Ethyl- steht.

- 5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁴ für Methyl- oder Ethyl- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁴ für Ethyl- steht.

- 10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁴ für Methyl- steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁵ für Wasserstoff steht.

- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁴ für Ethyl- und R⁵ für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen je ein Substituent aus R⁴ und R⁵ für Methyl- und einer für Wasserstoff steht, so dass bezüglich des aus R⁴, R⁵ und dem an R⁴ und

- 20 R⁵ gebundenen Kohlenstoffatom gebildeten Stereozentrums ein Racemat resultiert.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen je ein Substituent aus R⁴ und R⁵ für Methyl- und einer für Wasserstoff steht, so dass bezüglich des aus R⁴, R⁵ und dem an R⁴ und R⁵ gebundenen Kohlenstoffatom gebildeten Stereozentrums ein Isomerengemisch

- 25 resultiert, in welchem die (*R*)-Form überwiegt.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁴ für Methyl- und R⁵ für Wasserstoff steht.

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

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

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

C₁-C₃-Alkoxy-, und

worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder

- zweifach substituiert ist mit Methyl-,
oder
für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder
5 C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,
oder
für Phenyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Fluor, Chlor, Methyl- oder 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
10 worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für C₂-C₅-Alkyl- steht, oder
15 für Methyl- oder Ethyl- steht, das einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkoxy-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
20 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-.

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

- 25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Methyl- oder Ethyl- steht, das einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkoxy-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl- oder
30 C₁-C₃-Alkoxy-, und
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-.

- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder
35 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für Phenyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Fluor, Chlor, Methyl- oder 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
5 worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für C₃-C₅-Alkyl- steht,
oder
10 für Methyl- steht, das einfach substituiert ist mit Phenyl- oder 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
 worin das 4- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-,
oder
15 für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,
oder
für Phenyl- steht, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert
20 ist mit Fluor, Chlor oder Methyl-.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁶ für C₃-C₅-Alkyl- steht,
oder
25 für Methyl- steht, das einfach substituiert ist mit Phenyl- oder 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
 worin das 4- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-.

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

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

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

5

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

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

oder

für Benzyl- steht,

oder

15 für Cycloheptyl- steht,

oder

für Tetrahydropyranyl- steht.

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

20 Isopropyl- steht.

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

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

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

30

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

oder

für Benzyl- steht,

oder

35 für Cycloheptyl- steht,

oder

für Tetrahydropyran-4-yl- steht.

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

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

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_1 - C_4 -Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, Phenyl- oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,

- 5 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl- oder Methoxy-, und
 worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C_1 - C_3 -Alkyl-,
10 oder
 für Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl- steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_1 - C_4 -Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, Phenyl- oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,

- 15 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor, Cyano, Methyl- oder Methoxy-, und
 worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach
20 substituiert ist mit C_1 - C_3 -Alkyl-.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl- steht.

- 25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^7 für C_1 - C_3 -Alkyl- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- oder $-C(=O)OR^{12}$ steht.

- 30 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl- oder $-C(=O)OR^{12}$ steht.

- 35 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl- oder $-C(=O)OR^{12}$ steht, und in denen R^{12} für C_1 - C_3 -Alkyl- oder Benzyl- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^8 für Cyano, C_1 - C_3 -Alkyl-

oder -C(=O)OR¹² steht, und in denen R¹² für C₁-C₃-Alkyl - steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁸ für Cyano, Methyl-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonyl- steht.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁹ für C₁-C₄-Alkyl- oder C₃-C₆-Cycloalkyl- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R⁹ für C₁-C₃-Alkyl- oder
10 Cyclopropyl- steht.

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

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig
15 voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit Hydroxy, Oxo oder -NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für C₃-C₆-Cycloalkyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,

worin C₃-C₆-Cycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder NR¹³R¹⁴, und

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

oder in denen

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl- oder C₆-C₁₀-Heterospirocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder ein- oder
25 zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Hydroxy, Fluor, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit Hydroxy, Oxo oder -
30 NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für C₃-C₆-Cycloalkyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,

worin C₃-C₆-Cycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder NR¹³R¹⁴, und

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

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

dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl- oder C₆-C₁₀-Heterospirocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Hydroxy, Fluor, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit -NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für C₅-C₆-Cycloalkyl- oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, worin C₅-C₆-Cycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder -NR¹³R¹⁴, und worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,

10

oder in denen

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- oder C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit -NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für C₅-C₆-Cycloalkyl- oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, worin C₅-C₆-Cycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder -NR¹³R¹⁴, und worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-.

20

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- oder C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

30

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit -NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für Cyclohexyl- oder Piperidinyl- stehen, worin Cyclohexyl- seinerseits einfach substituiert ist mit -NR¹³R¹⁴, und worin das Piperidinyl- seinerseits einfach substituiert ist mit Methyl-,

35

oder in denen

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Piperazinyl- oder 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl- stehen, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit Methyl-, Isopropyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl-.

5

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit -NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für Cyclohexyl- oder Piperidinyl- stehen,

worin Cyclohexyl- seinerseits einfach substituiert ist mit -NR¹³R¹⁴, und

10

worin das Piperidinyl- seinerseits einfach substituiert ist mit Methyl-.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Piperazinyl- oder 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl- stehen, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit

15

Methyl-, Isopropyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl-.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹² für C₁-C₄-Alkyl- oder Phenyl-C₁-C₂-Alkyl- steht.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹² für C₁-C₄-Alkyl- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹² für C₁-C₃-Alkyl- oder Benzyl- steht.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹² für C₁-C₃-Alkyl- steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₂-Alkyl- stehen,

oder in denen

30

R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropylmethyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -NH- steht, X

35

für -CH- steht, Y für -CH- steht, n für 0 oder 1 steht, R² für Wasserstoff, Methyl- oder Methoxy- steht, R³ für Methyl- steht, R⁴ für Methyl- steht und R⁵ für Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen A für -NH- steht, X für -CH- steht, Y für -CH- steht, n für 0 R³ für Methyl- steht, R⁴ für Methyl- steht und R⁵ für Wasserstoff steht.

5

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.

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

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

15

2,4-Dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

20

(2*R*)-2,4-Dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

2,4-Dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-[(4-{{4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl}sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

25

4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]benzolsulfonamid;

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{{2,4-dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl}amino}benzolsulfonamid;

30

1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

35

(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{{4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl}sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-

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

4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid;

5

4-{[2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid;

4-{[2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

10

4-{[(2*R*)-2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

15 *N*-{*cis*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[2,4-dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}benzolsulfonamid;

4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-*N*-{*cis*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid;

20

1-Benzyl-7-({3-methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

25

1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

30 (2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

(2*R*)-7-{[2-Methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylsulfonyl)phenyl]amino}-2,4-dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

35

2,4-Dimethyl-1-(propan-2-yl)-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{[2,4-dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}benzolsulfonamid;

- 5 2,4-Dimethyl-1-(propan-2-yl)-7-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

N-{*cis*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[2,4-dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}benzolsulfonamid;

10

4-{[2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid;

- 15 4-{[2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

1-Cyclopentyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

- 20 4-[(1-Cyclopentyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-(methylsulfonyl)phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

25

4-{{(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-ethylbenzolsulfonamid;

- 30 4-{{(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

(2*R*)-1-Benzyl-7-({4-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

- 35 (2*S*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

und

(2*S*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on,

5

und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen die (*R*)-Form überwiegt, sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze

10 **Definitionen:**

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

Vorzugsweise ist unter C₁-C₆-Alkyl bzw. einer C₁-C₆-Alkyl-Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkyl
20 beziehungsweise C₂-C₅-Alkyl, besonders bevorzugt C₁-C₃-Alkyl beziehungsweise ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropyl-Rest zu verstehen.

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

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

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

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

- Vorzugsweise ist unter C₁-C₄-Alkoxy-, bzw. einer C₁-C₄-Alkoxy-Gruppe C₁-C₃-Alkoxy-, besonders
5 bevorzugt ein ein Methoxy- oder Ethoxy-Rest zu verstehen.

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

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

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

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

Beispielhaft seien genannt:

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

Unter einem Heteroatom ist zu verstehen -O-, NH-, =N- oder -S-, einschließlich seiner oxidierten
25 Formen -S(=O)- und -S(=O)₂- sowie einem aus -S(=O)₂- abgeleiteten Sulfoximin -S(=O)(=NH)-. Das Heteroatom -NH- kann gegebenenfalls substituiert sein mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-, oder -S(=O)₂-C₁-C₃-Alkyl.

Das =NH des oben genannten Sulfoximins kann gegebenenfalls substituiert sein mit C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkylcarbonyl-, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-.

- 30 Bevorzugt sind ein Sauerstoff- oder ein Stickstoffatom.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 Bevorzugt sind Fluor-C₁-C₃-Alkoxy-Reste, beispielsweise Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder 2,2,2-Trifluorethoxy-Reste.

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

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

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

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

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

35

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

Phenyl, Naphthyl oder Phenantryl. Bevorzugt ist Phenyl.

Unter Heteroaryl sind Ringsysteme zu verstehen, die über ein aromatisch konjugiertes Ringsystem verfügen sowie mindestens ein und bis zu fünf Heteroatomen wie voranstehend definiert enthalten, 5
enthalten. Diese Ringsysteme können über 5, 6 oder 7 Ringatome verfügen, oder im Fall von kondensierten beziehungsweise benzokondensierten Ringsystemen auch über Kombinationen aus 5- und 6-gliedrigen Ringsystemen, 5- und 5-gliedrigen Ringsystemen oder auch aus 6- und 6-gliedrigen Ringsystemen verfügen. Als Beispiel seien aufgeführt Ringsysteme wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, 10
Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Oxazinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Imidazopyridinyl oder auch Benzoxazinyl.

Bevorzugt ist 5- bis 6-gliedriges, monocyclisches Heteroaryl, beispielsweise Pyrrolyl, Pyrazolyl, 15
Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl.

Bevorzugt ist ferner 5-gliedriges monocyclisches Heteroaryl, beispielsweise Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl. 20

Unter C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, bzw. C₅-C₈-Cycloalkyl ist ein monocyclisches, ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebautes, gesättigtes Ringsystem mit 3 bis 6, 3 bis 8 Atomen, bzw. 5 bis 8 Atomen zu verstehen. Beispiele sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. 25

Unter C₄-C₆-Cycloalkenyl, C₄-C₈-Cycloalkenyl, bzw. C₅-C₈-Cycloalkenyl ist ein monocyclisches, ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebautes, ein- oder mehrfach ungesättigtes, nicht-aromatisches Ringsystem mit 4 bis 6, 4 bis 8 Atomen, bzw. 5 bis 8 Atomen zu verstehen. Beispiele sind Cyclobuten-1-yl, Cyclopenten-1-yl, Cyclohexen-2-yl, Cyclohexen-1-yl oder Cycloocta-2,5- 30
dienyl.

Unter Heterocycloalkyl ist ein 4- bis 8-gliedriges monocyclisches, gesättigtes Ringsystem zu verstehen, welches über 1 bis 3 Heteroatome wie voranstehend definiert, in beliebiger Kombination verfügt. Bevorzugt sind 4- bis 7-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppen, besonders bevorzugt sind 5- 35
bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl-Gruppen. Beispielhaft zu nennen sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydropyranlyl, Oxetanyl, Azetidinyll, Azepanyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl oder Piperazinyl.

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

10 Unter C₅-C₁₁ -Spirocycloalkyl bzw. C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination, ist eine Fusion aus zwei gesättigten Ringsystemen zu verstehen, die sich ein gemeinsames Atom teilen. Beispiele sind Spiro[2.2]pentyl, Spiro[2.3]hexyl, Azaspiro[2.3]hexyl, Spiro[3.3]heptyl, Azaspiro[3.3]heptyl, Oxazaspiro[3.3]heptyl, Thiazaspiro[3.3]heptyl, Oxaspiro[3.3]heptyl, Oxazaspiro[5.3]nonyl, Oxazaspiro[4.3]octyl, Oxazaspiro[5.5]undecyl, Diazaspiro[3.3]heptyl, Thiazaspiro[3.3]heptyl, Thiazaspiro[4.3]octyl, Azaspiro[5.5]decyl, sowie die weiteren homologen Spiro[3.4]-, Spiro[4.4]-, Spiro[5.5]-, Spiro[6.6]-, Spiro[2.4]-, Spiro[2.5]-, Spiro[2.6]-, Spiro[3.5]-, Spiro[3.6]-, Spiro[4.5]-, Spiro[4.6]- und Spiro[5.6]-Systeme inklusive der durch Heteroatome modifizierte Varianten gemäß Definition. Bevorzugt ist C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl.

20 Unter C₆-C₁₂-Bicycloalkyl bzw. C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination, ist eine Fusion aus zwei gesättigten Ringsystemen zu verstehen, die sich gemeinsam zwei direkt benachbarte Atome teilen. Beispiele sind Bicyclo[2.2.0]hexyl, Bicyclo[3.3.0]octyl, Bicyclo[4.4.0]decyl, Bicyclo[5.4.0]undecyl, Bicyclo[3.2.0]heptyl, Bicyclo[4.2.0]octyl, Bicyclo[5.2.0]nonyl, Bicyclo[6.2.0]decyl, Bicyclo[4.3.0]nonyl, Bicyclo[5.3.0]decyl, Bicyclo[6.3.0]undecyl und Bicyclo[5.4.0]undecyl, inklusive der durch Heteroatome modifizierte Varianten wie z.B. Azabicyclo[3.3.0]octyl, Azabicyclo[4.3.0]nonyl, Diazabicyclo[4.3.0]nonyl, Oxazabicyclo[4.3.0]nonyl, Thiazabicyclo[4.3.0]nonyl oder Azabicyclo[4.4.0]decyl sowie die weiteren möglichen Kombinationen gemäß Definition. Bevorzugt ist C₆-C₁₀-Heterobicycloalkyl.

35 Unter einem verbrückten C₆-C₁₂-Ringsystem wie verbrücktes C₆-C₁₂-Cycloalkyl oder verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl ist eine Fusion aus mindestens zwei gesättigten Ringen zu verstehen, die sich zwei Atome teilen, die nicht direkt benachbart zueinander sind. Dabei kann sowohl ein verbrücktes Carbocycloalkyl (verbrücktes Cycloalkyl) entstehen als auch ein verbrückter Heterocycloalkyl (verbrücktes Heterocycloalkyl) mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Heteroatome wie voranstehend definiert in beliebiger Kombination. Beispiele sind Bicyclo[2.2.1]heptyl,

Azabicyclo[2.2.1]heptyl, Oxazabicyclo[2.2.1]heptyl, Thiazabicyclo[2.2.1]heptyl,
Diazabicyclo[2.2.1]heptyl, Bicyclo[2.2.2]octyl, Azabicyclo[2.2.2]octyl, Diazabicyclo[2.2.2]octyl,
Oxazabicyclo[2.2.2]octyl, Thiazabicyclo[2.2.2]octyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Azabicyclo[3.2.1]octyl,
Diazabicyclo[3.2.1]octyl, Oxazabicyclo[3.2.1]octyl, Thiazabicyclo[3.2.1]octyl,
5 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
10 weiteren möglichen Kombinationen gemäß Definition. Bevorzugt ist verbrücktes C₆-C₁₀-
Heterocycloalkyl.

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

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

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfin-
25 dungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische
Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der
erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

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

35 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.

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls
15 auch als Konformationsisomere. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können am Kohlenstoffatom, an welches die Substituenten R^4 und R^5 gebunden sind (C-2), ein Asymmetriezentrum aufweisen. Sie können daher als reine Enantiomere, Racemate aber auch als Diastereomere oder deren Gemische vorliegen, wenn einer oder mehrere der in der Formel (I) beschriebenen Substituenten ein weiteres Asymmetrieelement enthält, beispielsweise ein chirales
20 Kohlenstoffatom. Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb auch Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen lassen sich die reinen Stereoisomere in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an chiraler bzw. achiraler Phase.

25 In der Regel inhibieren die erfindungsgemäßen Enantiomere unterschiedlich stark die Targetproteine und sind unterschiedlich aktiv in den untersuchten Krebszelllinien. Das aktivere Enantiomer ist bevorzugt, welches oft dasjenige ist, an dem das durch das an R^4 und R^5 gebundene Kohlenstoffatom repräsentierte Asymmetriezentrum (*R*)-konfiguriert ist.

30 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Enantiomergemische der (*2R*)-konfigurierten erfindungsgemäßen Verbindungen mit ihren (*2S*)-Enantiomeren, insbesondere die entsprechenden Razemate sowie Enantiomergemische, in denen die (*2R*)-Form überwiegt.

35 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 erfindungs-

gemäßigen 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), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagenzien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

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

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

Für die orale Applikation eignen sich alle dem Fachmann an sich bekannten Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell abgeben können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können hierbei in kristalliner, amorpher oder gelöster Form enthalten sein, beispielsweise in Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallenden Tabletten, in Filmen/Oblaten, in Filmen/Lyophilisaten, in Kapseln (beispielsweise

Hart- oder Weichgelatinekapselformen), in Dragees, in Granulaten, in Pellets, in Pulvern, in Emulsionen, in Suspensionen, in Aerosolen oder in Lösungen.

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

10

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

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

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

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

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

Die pharmazeutischen Formulierungen können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Pillen, Suppositorien, Kapseln, transdermale Systeme oder in halbfester Form, zum Beispiel als Salben, Cremes, Gele, Suppositorien, Emulsionen oder in flüssiger Form, zum Beispiel als 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, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.
Für die parenterale Applikation kommen insbesondere Suspensionen, Emulsionen und vor allem Lösungen in Frage.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe und/oder Therapie von hyperproliferativen Erkrankungen wie beispielsweise Psoriasis, Keloide und andere Hyperplasien, die die Haut betreffen sowie zur Prophylaxe und/oder Therapie von gutartige Prostatahyperplasien (BPH), soliden Tumoren und hämatologischen Tumoren.

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

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

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

Mammakarzinome und entzündliches Mammakarzinom.

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

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

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

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

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

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

Als Tumoren des Auges sind beispielsweise behandelbar Retinoblastome und intraokulare Melanome.

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

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

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

25 Als Sarkome sind beispielsweise behandelbar Weichteilsarkome und Osteosarkome.

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

Als Leukämien sind beispielsweise behandelbar akute myeloische Leukämien, chronische

myeloische Leukämien, akute lymphatische Leukämien, chronische lymphatische Leukämien und Haarzellleukämien.

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

- 5 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.

- 10 Besonders vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden 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.

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

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

- 20 und/oder Bakterien-induzierte Sepsis.

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

- Lungenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale; Bronchitis unterschiedlicher Genese; alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis; alle Formen des Lungenödems, vor allem toxisches Lungenödem; Sarkoidosen und Granulomatosen, insbesondere Morbus Boeck,
- 25
- Rheumatische Erkrankungen/Autoimmunerkrankungen/Gelenkerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica; reaktive Arthritis; entzündliche Weichteilerkrankungen sonstiger Genese; arthritische Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen
- 30

- (Arthrosen); traumatische Arthritiden; Kollagenosen jeglicher Genese, beispielsweise systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis, Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom,
- 5 - Allergien, die mit entzündlichen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: alle Formen allergischer Reaktionen, beispielsweise Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Kontaktdermatitis,
 - Gefäßentzündungen (Vaskulitiden): Panarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Erythema nodosum,
 - 10 - 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
15 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 und/oder proliferativen Prozessen
20 einhergehen: akuter Leberzellzerfall; akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, beispielsweise viral, toxisch, arzneimittelinduziert; chronisch aggressive und/oder chronisch intermittierende Hepatitis,
 - Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen
25 Prozessen einhergehen: regionale Enteritis (Morbus Crohn); Colitis ulcerosa; Gastritis; Refluxoesophagitis; Gastroenteritiden anderer Genese, beispielsweise glutensensitive Enteropathie (einheimische Sprue),
 - Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen
Prozessen einhergehen: Analekzem; Fissuren; Hämorrhoiden; idiopathische Proktitis,
 - Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen
30 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, beispielsweise bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.; Otitis media,
- 5 - Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem; multiple Sklerose; akute Encephalomyelitis; Meningitis; verschiedene Formen von Krampfanfällen, beispielsweise BNS-Krämpfe,
- Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: erworbene hämolytische Anämie; idiopathische Thrombozytopenie,
- 10 - 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 Prostatakarzinomen,
- Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen
15 Prozessen einhergehen: endokrine Orbitopathie; thyreotoxische Krise; Thyreoditis de Quervain; Hashimoto Thyreoditis; Morbus Basedow,
- Organ- und Gewebstransplantationen, Graft-versus-Host disease,
- Schwere Schockzuständen, beispielsweise anaphylaktischer Schock, systemic inflammatory response syndrome (SIRS),
- 20 - Substitutionstherapie bei: angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom; erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenalitis, beispielsweise postinfektiös, Tumoren, Metastasen, etc; angeborene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, beispielsweise kongenitaler Hypopituitarismus; erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, beispielsweise
25 postinfektiös, Tumoren, etc.,
- Emesis, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen, beispielsweise in Kombination mit einem 5-HT3-Antagonisten bei Zytostatika-bedingten Erbrechen,
- Schmerzen bei entzündlicher Genese, z.B. Lumbago.
- 30 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, 5 angioplastische Restenose, Bluthochdruck, Thrombose, Adipositas, Endotoxemie.

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

Diese Erkrankungen sind gut charakterisiert im Menschen, existieren aber auch bei anderen 10 Säugetieren.

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der 15 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, 20 Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

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

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der 30 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

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

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der 15 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

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

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen in 30 Form von Tabletten enthaltend eine der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen,

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen in
5 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.

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

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

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

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

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

30 Abiraterone acetate, Abraxane, Acolbifen, Actimmun, Actinomycin D (Dactinomycin), Afatinib, Affinitak, Afinitor, Aldesleukin, Alendronsäure, Alfaferon, Alitretinoin, Allopurinol, Aloprim, Aloxi, Alpharadin, Altretamin, Aminoglutethimid, Aminopterin, Amifostin, Amrubicin, Amsacrin, Anastrozol, Anzmet, Apatinib, Aranesp, Arglabin, Arsen-trioxid, Aromasin, Arzoxifen, Asoprisnil,

- L-Asparaginase, Atamestan, Atrasentan, Avastin, Axitinib, 5-Azacytidin, Azathioprin, BCG oder tice-BCG, Bendamustin, Bestatin, Beta-methason-Acetat, Betamethason-Natriumphosphat, Bexaroten, Bicalutamid, Bleomycin-Sulfat, Broxuridin, Bortezomib, Bosutinib, Busulfan, Cabazitaxel, Calcitonin, Campath, Camptothecin, Capecitabin, Carboplatin, Carfilzomib,
- 5 Carmustin, Casodex, CCI-779, CDC-501, Cediranib, Cefeson, Celebrex, Celmoleukin, Cerubidin, Cediranib, Chlorambucil, Cisplatin, Cladribin, Clodronsäure, Clofarabin, Colaspase, Copanlisib, Corixa, Crisnatol, Crizotinib, Cyclophosphamid, Cyproterone-Acetat, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Dasatinib, Daunorubicin, DaunoXome, Decadron, Decadron-Phosphat, Decitabin, Degarelix, Delestrogen, Denileukin Diftitox, Depomedrol, Deslorelin, Dexrazoxan,
- 10 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 seine Derivate, Eptaplatin, Ergamisol, Erlotinib, Erythro-Hydroxynonyladenin, Estrace, Estradiol, Estramustin-Natriumphosphat, Ethinylestradiol, Ethyol, Etidronsäure, Etopophos, Etoposid,
- 15 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, Gefitinib, Gemcitabin, Gemtuzumab, Gleevec, Gliadel, Goserelin, Gossypol, Granisetron-Hydrochlorid, Hexamethylmelamin, Histamin-Dihydrochlorid, Histrelin, Holmium-166-DOTPM,
- 20 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 , 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,
- 25 Lasofoxifen, Lenalidomid, Lentinan-Sulfat, Lestaurtinib, Letrozol, Leucovorin, Leuprolid, Leuprolid-Acetat, Levamisol, Levofolinsäure-Calciumsalz, Levothroid, Levoxyl, Libra, liposomales MTP-PE, Lomustin, Lonafarnib, Lonidamin, Marinol, Mechlorethamin, Mecobalamin, Medroxyprogesteron-Acetat, Megestrol-Acetat, Melphalan, Menest, 6-Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Metvix, Miltefosin, Minocyclin, Minodronat, Miproxifen, Mitomycin C, Mitotan,
- 30 Mitoxantron, Modrenal, MS-209, MX-6, Myocet, Nafarelin, Nedaplatin, Nelarabine, Nemorubicin, Neovastat, Neratinib, Neulasta, Neumega, Neupogen, Nilotimib, Nilutamid, Nimustin, Nolatrexed, Nolvadex, NSC-631570, Obatoclox, Oblimersen, OCT-43, Octreotid, Olaparib, Ondansetron-Hydrochlorid, Onko-TCS, Orapred, Osidem, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pamidronat-Dinatrium, Pazopanib, PEDIAPRED, Pegaspargase, Pegasys, Pemetrexed, Pentostatin, N-Phosphono-acetyl-L-
- 35 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-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,

5 Taxoprexin, Taxoter, Teceleukin, Temozolomid, Temsirolimus, Teniposid, Testosteron-Propionat, Testred, Thalidomid, Thymosin-alpha-1, Thioguanin, Thiotepa, Thyrotropin, Tiazorufin, Tiludronsäure, Tipifarnib, Tirapazamin, TLK-286, Toceranib, Topotecan, Toremifen, Tositumomab, Tastuzumab, Teosulfan, TransMID-107R, Tretinoin, Trexall, Trimethylmelamin, Trimetrexat, Triptorelin-Acetat, Triptorelin-Pamoat, Trofosfamid, UFT, Uridin, Valrubicin,

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

Insbesondere lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Antikörpern wie z.B. Aflibercept, Alemtuzumab, Bevacizumab, Brentuximumab, Catumaxomab, Cetuximab,

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

Insbesondere können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit gegen die Angiogenese gerichtete Therapien wie z.B. Bevacizumab, Axitinib, Regorafenib, Cediranib,

20 Sorafenib, Sunitinib, Lenalidomid, Copanlisib oder Thalidomid zum Einsatz kommen.

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

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

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

- eine verbesserte Wirksamkeit bei der Verlangsamung des Wachstums eines Tumors, bei der Reduktion seiner Größe oder sogar bei seiner völligen Eliminierung im Vergleich zu einer Behandlung mit einem einzelnen Wirkstoff;

30

- die Möglichkeit, die verwendeten Chemotherapeutika in geringerer Dosierung als bei der Monotherapie einzusetzen;
- die Möglichkeit einer verträglicheren Therapie mit weniger Nebeneffekten im Vergleich

zur Einzelgabe;

- die Möglichkeit zur Behandlung eines breiteren Spektrums von Tumorerkrankungen;
- das Erreichen einer höheren Ansprechrate auf die Therapie;
- eine längere Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zur heutigen Standardtherapie.

5

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

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen:

In der vorliegenden Beschreibung bedeuten:

- 5 NMR-Signale werden mit ihrer jeweils erkennbaren Multiplizität bzw. deren Kombinationen angegeben. Dabei bedeutet s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qi = Quintett, sp = Septett, m = Multipllett, b = breites Signal. Signale mit kombinierter Multiplizität werden beispielsweise angegeben als dd = Dublett vom Dublett. Die chemischen Verschiebungen der Signale (δ) sind in ppm (parts per million) angegeben.
- 10 ACN Acetonitril
 ausge. Ausgewählte
 Boc *tert*-Butoxycarbonyl
 Bsp Beispiel
 (+)-BINAP (R)-(+)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (CAS 76189-55-4)
- 15 (±)-BINAP 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (racemisch, CAS 98327-87-8)
 CDCl₃ Deuteriochloroform
 CHAPS 3-{Dimethyl[3-(4-{5,9,16-trihydroxy-2,15-dimethyltetracyclo[8.7.0.02,7.011,15]heptadecan-14-yl}pentanamido)propyl]-azaniumyl}propan-1-sulfonat
- 20 DAD Dioden Array Detektor
 dba Dibenzylidenaceton
 DCC Dicyclohexylcarbodiimid
 DMA *N,N*-Dimethylacetamid
 DMF *N,N*-Dimethylformamid
- 25 DMSO-d₆ deuteriertes Dimethylsulfoxid
 DMSO Dimethylsulfoxid
 EE Essigester
 HATU (7-Aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphat
- 30 HEPES 2-{4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl}-ethansulfonsäure
 KOtBu Kalium-*tert*-butanolat
 LCMS Flüssigchromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
 RP-HPLC Reversed Phase Hochdruckflüssigkeitschromatographie
 RT Raumtemperatur
- 35 Rt Retentionszeit
 T3P 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxid
 TBTU (Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluoroborat

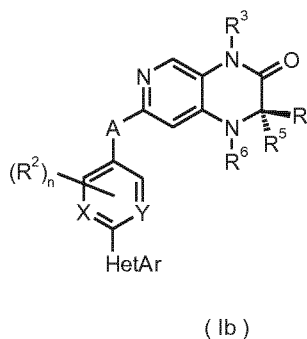
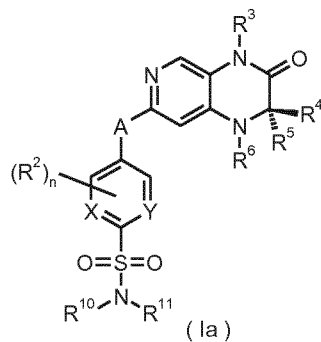
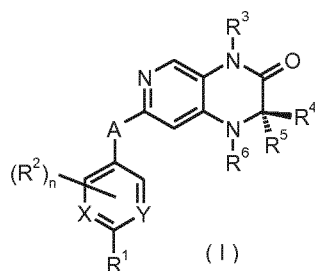
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
UPLC	Ultra high performance Chromatographie
Xanthphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen

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

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), beispielsweise die in Schema 1 gezeigten erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib), lassen sich herstellen über Synthesewege, die im Folgenden beschrieben werden. Die genannten Formeln stellen verschiedene Teilmengen der allgemeinen Formel (I) dar, in denen A, X, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹ und n definiert sind wie für die allgemeine Formel (I). In Sulfonamiden der Formel (Ia)

10 steht -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹ an der Stelle von R¹, und in Verbindungen (Ib) steht HetAr, das 5-gliedriges, monocyclisches Heteroaryl- wie in Formel (I) für R¹ definiert bedeutet, an der Stelle von R¹. Erfindungsgemäße Verbindungen, in denen R¹ andere Bedeutungen, wie sie für die Formel (I) definiert sind, lassen sich beispielsweise mit analogen Verfahren herstellen.



15

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

Zusätzlich zu den nachfolgend besprochenen Synthesequenzen können, entsprechend den

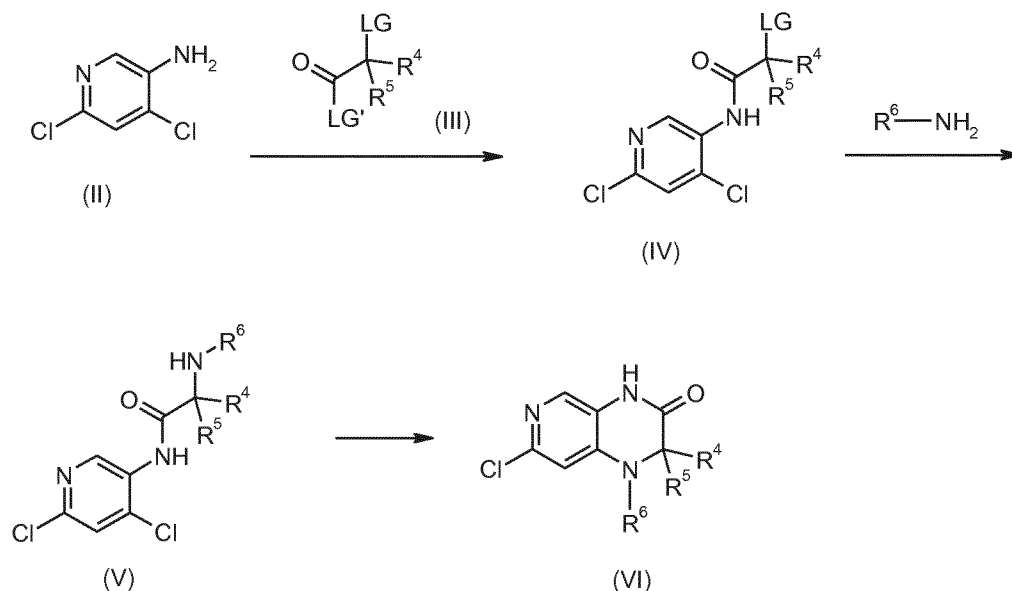
20 allgemeinen Kenntnissen des Fachmannes in der Organischen Chemie, auch weitere Synthesewege für die Synthese von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beschrieben werden. Die Reihenfolge der in den nachfolgenden Schemata gezeigten Syntheseschritte ist nicht bindend, und Syntheseschritte aus verschiedenen der nachfolgend gezeigten Schemata können gegebenenfalls zu neuen Sequenzen kombiniert werden. Zusätzlich können Interkonversionen der

Substituenten R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} und R^{11} vor oder nach den gezeigten Synthesestufen durchgeführt werden. Beispiele für solche Umwandlungen sind die Einführung oder Abspaltung von Schutzgruppen, Reduktion oder Oxidation funktioneller Gruppen, Halogenierung, Metallierung, metallkatalysierte Kupplungsreaktionen, Substitutionsreaktionen oder weitere dem Fachmann bekannte Umsetzungen. Diese Reaktionen schließen Umsetzungen ein, welche eine funktionelle Gruppe einführen, die weitere Umwandlung von Substituenten ermöglicht. Geeignete Schutzgruppen sowie Methoden zu ihrer Einführung und Abspaltung sind dem Fachmann bekannt (siehe z.B. T.W. Greene und P.G.M. Wuts in: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage, Wiley 1999). Weiterhin ist die Zusammenfassung zweier oder mehrerer Reaktionsschritte ohne zwischenzeitliche Aufarbeitung in einer dem Fachmann bekannten Weise möglich (z.B. in sogenannten "Eintopf"-Reaktionen).

Die Herstellung von Zwischenstufen der Formel (VI), in denen R^4 , R^5 und R^6 definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), ist in Schema 2 beschrieben.

3-Amino-4,6-dichloropyridin ((II), CAS-Nr. 7321-93-9) wird umgesetzt mit Verbindungen der Formel (III), in denen R^4 und R^5 definiert sind wie für die allgemeine Formel (I), und in denen LG und LG' unabhängig voneinander jeweils für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Chlor oder Brom, stehen, wie z.B. 2-Brompropionylbromid (CAS 563-76-8). Dabei wird unter für den Fachmann bekannten Bedingungen mit einem geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan, THF oder Methyl-*tert*-Butylether und unter Zusatz einer Base wie Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin oder Pyridin umgesetzt. Die Base kann auch als Lösungsmittel eingesetzt werden. Dabei werden Verbindungen der Formel (IV) erhalten. Diese Intermediate (IV) werden mit Aminen der Formel R^6 -NH₂, in denen R^6 definiert ist wie in der allgemeinen Formel (I), umgesetzt zu Verbindungen der Formel (V). Diese Reaktion kann durch Umsetzung in verschiedenen Lösungsmitteln wie Toluol oder Acetonitril und unter Zusatz einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat, *N,N*-Diisopropylethylamin oder Triethylamin bei erhöhter Temperatur erfolgen (Org. Lett. (2008), **10**, S. 2905 ff, S. P. Marsden et al.). Dihydropyridopyrazinone der Formel (VI) werden nachfolgend erhalten durch Cyclisierung der Verbindungen der Formel (V) in Anwesenheit einer geeigneten Base wie zum Beispiel Triethylamin, *N,N*-Diisopropylethylamin oder Kaliumcarbonat unter erhöhter Temperatur in Lösungsmitteln wie zum Beispiel *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder auch Dimethylsulfoxid (siehe dazu auch WO2010/96426 A2, Example 16).

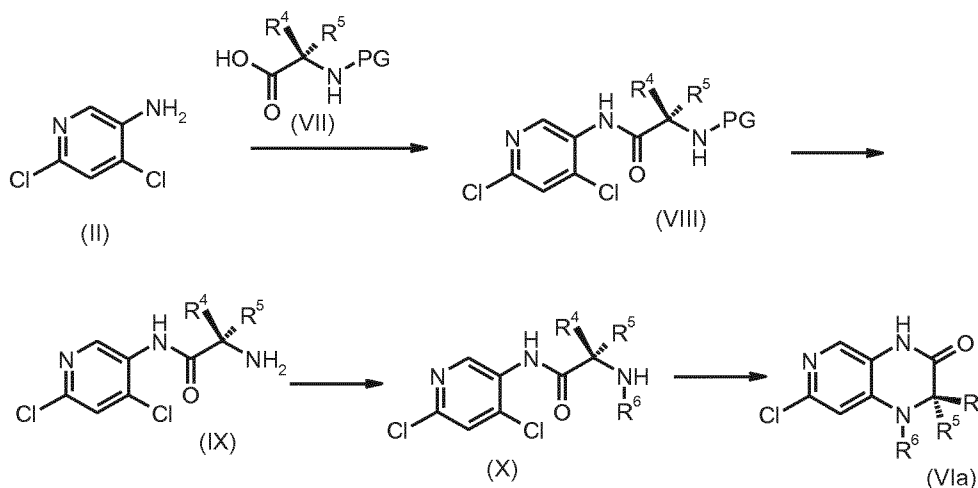
Die (sofern R^4 und R^5 voneinander verschieden sind) als Racemate erhaltenen Zwischenprodukte der Formel (VI) und die aus ihnen analog zu den Schemata 3 und 4 hergestellten Folgeprodukte, einschließlich der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ia) und (Ib), können gegebenenfalls mit den für den Fachmann geläufigen Trennmethoden, beispielsweise präparativer HPLC an einer chiralen stationären Phase, in die Enantiomeren separiert werden.



Schema 2: Herstellung von Zwischenprodukten der Formel (VI) aus 3-Amino-4,6-dichloropyridin (II).

Schema 2a illustriert den alternativen Aufbau von Zwischenprodukten der Formel (VIa), in denen die Stereochemie des, sofern R⁴ und R⁵ voneinander verschieden sind, aus R⁴ und R⁵ und dem an sie gebundenen Kohlenstoffatom gebildeten Stereozentrums definiert sein kann. Hierzu werden Stickstoffatom-geschützte Aminosäuren der Formel (VII), in denen R⁴ und R⁵ definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), und in denen PG für eine Schutzgruppe wie z.B. Boc, Cbz oder auch Fmoc steht, mit geeigneten Aminopyridin-Derivaten, beispielsweise 3-Amino-4,6-dichloropyridin ((II), CAS-Nr. 7321-93-9), umgesetzt. Dabei werden für den Fachmann bekannte Kupplungsreagenzien wie T3P, TBTU, HATU oder DCC eingesetzt. Die Umwandlung der Carbonsäuren in ihre Amide wird allgemein beschrieben in Referenzbüchern wie „Compendium of Organic Synthetic Methods“, Band I-VI (Wiley Interscience) oder „The Practice of Peptide Synthesis“, Bodansky (Springer Verlag). Verbindungen der Formel (VII) sind dem Fachmann bekannt und kommerziell erhältlich. Die erhaltenen Verbindungen der Formel (VIII) werden dann durch Abspaltung der Schutzgruppe PG am Amin durch geeignete Methoden zu den Verbindungen der Formel (IX) umgesetzt. Dazu ist eine Vielzahl an Methoden bekannt, die in Standardwerken nachzulesen sind (siehe z.B. T.W. Greene und P.G.M. Wuts in: Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Auflage, Wiley 1999). Die weitere Umsetzung zu Verbindungen der Formel (VIa) unter Einführung des Restes R⁶, der definiert ist wie für die allgemeine Formel (I), kann bevorzugt durch die für den Fachmann bekannte reduktive Aminierung durchgeführt werden (für

- repräsentative Vorschriften siehe z.B. US2010/105906 A1). Dabei wird das primäre Amin (I), als freie Base oder in Salzform, mit einem zur Einführung von R⁶ geeigneten Aldehyd oder Keton in situ zu einem Imin umgesetzt und dieses anschließend durch Zugabe eines geeigneten
- 5 Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumtriacetoxyborhydrid zum sekundären Amin der Formel (X) transformiert. Die sekundären Amine der Formel (X) lassen sich durch Cyclisierung zu Dihydropyridopyrazinonen der Formel (VIa) umsetzen. Dazu kann man Verbindungen der Formel (X) in Anwesenheit einer geeigneten Base, beispielsweise einem Trialkylamin wie Triethylamin oder *N,N*-Diisopropylethylamin, unter erhöhter Temperatur umsetzen (siehe dazu auch
- 10 WO2010/96426 A2, Example 16).
- Die gegebenenfalls stereoisomerenreinen Dihydropyridopyrazinone der Formel (VIa) können in gleicher Weise wie die analogen, gegebenenfalls racemischen Verbindungen der Formel (VI) im Sinne der Schemata 3 und 4 zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) weiter umgesetzt werden. Die beschriebenen Reaktionswege erlauben es, dass beim Einsatz einer enantiomerenreinen geschützten Aminosäure der Formel (VII) zu Beginn der Sequenz eine
- 15 Epimerisierung oder Racemisierung des stereogenen Zentrums am Kohlenstoffatom, welches an R⁴ und R⁵ gebunden ist, weitestgehend unterdrückt werden kann.



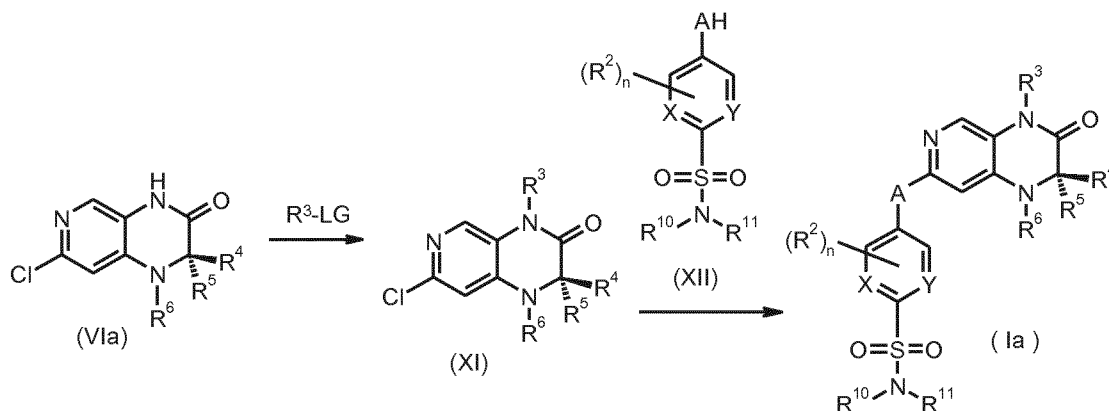
- 20 **Schema 2a:** Stereospezifische Synthese von Zwischenprodukten der Formel (VIII) aus 3-Amino-4,6-dichloropyridin (II).

- Schema 3 illustriert die Umsetzung der wie in Schema 2a gezeigt erhaltenen Zwischenprodukte der Formel (VIa), in denen R⁴, R⁵ und R⁶ definiert ist wie in der allgemeinen Formel (I), zu
- 25 erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel (Ia) mit einer Sulfonamid-Gruppe an der Stelle von R¹. Die Alkylierung der Verbindungen der Formel (VIa) zu Verbindungen der Formel (XI) kann erfolgen durch Umsetzung mit R³-LG, worin R³ definiert ist wie in der allgemeinen Formel

(I) und LG für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Iodid, steht, in Gegenwart einer geeigneten Base wie Natriumhydrid, nach für den Fachmann bekannten Bedingungen. Die weitere Umsetzung der resultierenden Verbindungen der Formel (XI) zu den erfindungsgemäßen Sulfonamiden der Formel (Ia) kann erfolgen durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (XII), in denen A, X, Y, R², R¹⁰, R¹¹ und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), beispielsweise in einer Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion nach Buchwald und Hartwig (für A = -NH- oder -N(C₁-C₃-Alkyl)-; siehe beispielsweise J. Organomet. Chem. (1999), **576**, p125ff), oder beispielsweise durch eine dem Fachmann bekannte aromatische nucleophile Substitutionsreaktion mit einem Hydroxyaren, beispielsweise einem Phenol (für A = -O-). Als Palladiumquelle eignen sich hier z.B. Palladiumacetat oder Palladium-(dba)-Komplexe, wie zum Beispiel Pd₂(dba)₃ (CAS-Nr. 51364-51-3 bzw. 52409-22-0). Der Umsatz hängt dabei stark von den verwendeten Liganden ab. Die im Experimentalteil aufgeführten Beispiele ließen sich so z.B. durch die Verwendung von 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xanthphos) erhalten. Die Verbindungen der Formel (XII) sind teilweise käuflich oder können unter Verwendung dem Fachmann bekannter Methoden hergestellt werden.

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), beispielsweise Sulfon-Analoga, in denen R¹ für -S(=O)₂R⁷ steht, Amin-Analoga, in denen R¹ für -NR¹⁰R¹¹ steht, sowie Keton-Analoga, in denen R¹ für -C(=O)R⁷ steht, können in analoger Weise erhalten werden.

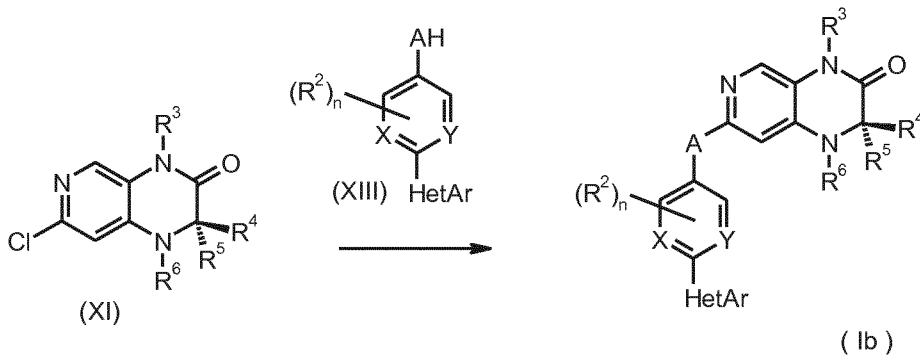
20



Schema 3: Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ia) aus Verbindungen der Formel (VIa).

Weiterhin können in ebenfalls analoger Weise aus den halogenierten Zwischenprodukten wie (VII) durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (XIII), in denen A, X, Y, R² und n definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), und in denen HetAr für 5-gliedriges monocyclisches Heteroraryl-, wie in Formel (I) für R¹ definiert, steht, erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (Ib) erhalten werden, wie in Schema 4 gezeigt. Verbindungen der Formel (XIII) sind

gegebenenfalls käuflich beziehungsweise dem Fachmann bekannt.



- 5 **Schema 4:** Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ib) aus Verbindungen der Formel (XI).

Ausführungsbeispiele

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

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

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

Stöchiometrie von Salzformen

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

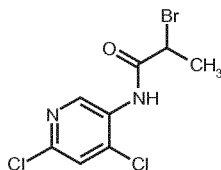
Sinngemäß gleiches gilt für den Fall, dass Synthese-Intermediate oder Ausführungsbeispiele oder
Salze hiervon nach den beschriebenen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren in Form von
25 Solvaten, wie beispielsweise Hydraten, erhalten wurden, deren stöchiometrische Zusammensetzung
(sofern definierter Art) nicht bekannt ist.

Herstellung der Intermediate

Intermediat 1:

2-Brom-*N*-(4,6-dichlorpyridin-3-yl)propanamid

5



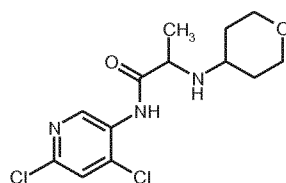
Eine Suspension von 110 g 3-Amino-4,6-dichlorpyridin und 214 g Kaliumcarbonat in 2.2 L Methyl-*tert*-butylether wurde bei 0°C langsam mit 204 g 2-Brompropionsäurebromid versetzt und nach vollständiger Zugabe unter Erwärmung auf RT 17 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde mit Ethylacetat verdünnt und der Feststoff abgesaugt. Der Feststoff wurde in Dichlormethan suspendiert und zweimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 127.7 g 2-Brom-*N*-(4,6-dichlorpyridin-3-yl)propanamid.

15

¹H-NMR: (300 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 1.76 (d, 3H); 4.88 (q, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.64 (s, 1H); 10.27 (bs, 1H).

20 Intermediat 2:

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



25

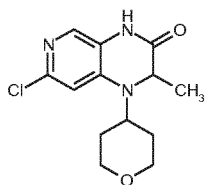
Eine Lösung von 30 g Intermediat 1, 25.5 g Tetrahydro-2H-pyran-4-amin und 52.6 ml *N,N*-Di-*iso*-propylethylamin in 150 ml Acetonitril wurde 68 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit Ethylacetat verdünnt, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 31.5 g *N*-(4,6-Dichlorpyridin-3-yl)-*N*²-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)alaninamid als Öl, welches nach und nach kristallisierte.

30

- 65 -

¹H-NMR: (300 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 0.89-0.97 (m, 1H); 1.21-1.42 (m, 5H); 1.65-1.76 (m, 1H); 1.81-1.92 (m, 1H); 2.64 (tt, 1H); 3.20-3.35 (m, 3H); 3.43 (q, 1H); 3.76-3.89 (m, 2H); 7.87 (s, 1H); 9.11 (s, 1H).

5

Intermediat 3:**7-Chlor-2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

10

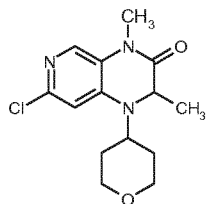
Eine Lösung von 31 g Intermediat 2 und 136 ml *N,N*-Di-*iso*-propylethylamin in 199 ml DMA wurde in einem verschlossenen Stahlautoklav für 96 Stunden bei 165°C Innentemperatur gerührt.

15 Nach Abkühlen auf RT wurde der Ansatz in Wasser aufgenommen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 32 g 7-Chlor-2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on als Rohprodukt. Die Reinheit war ausreichend für

20 die weitere Umsetzung.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 1.30 (d, 3H); 1.67-1.77 (m, 1H); 1.88 (qd, 1H); 1.95-2.08 (m, 2H); 3.48-3.60 (m, 2H); 3.75 (tt, 1H); 4.08-4.19 (m, 2H); 4.22 (q, 1H); 6.68 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 8.30 (bs, 1H).

25

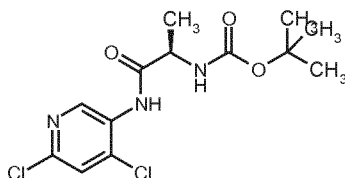
Intermediat 4:**7-Chlor-2,4-dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

5

Eine Lösung von 32 g Intermediat 3 und 14.1 ml Methyljodid in 500 ml DMF wurde langsam mit 9.1 g Natriumhydrid (60% in Weissöl) bei 0°C portionsweise versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegossen, der pH mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung neutral gestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient bis 50% Ethylacetat-Anteil) gereinigt. Man erhielt 11.4 g 7-Chlor-2,4-dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

15

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.48-1.58 (m, 1H); 1.66-1.94 (m, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.39-3.59 (m, 2H); 3.85-4.00 (m, 3H); 4.27 (q, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.93 (s, 1H).

20 **Intermediat 5:****tert-Butyl {(2R)-1-[(4,6-dichlorpyridin-3-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl}carbamat**

25

Eine Lösung von 47.4 g 3-Amino-4,6-dichlorpyridin (CAS 7321-93-9) und 50.0 g D-Boc-alanin in 150 ml Pyridin wurde bei 0°C langsam mit 361 ml einer 50% Lösung von T3P (in Ethylacetat) versetzt. Man ließ weiter 2.5 Stunden bei 0°C rühren. Es wurde vorsichtig auf gesättigte wässrige Kaliumcarbonatlösung gegeben. Der Mischung wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat

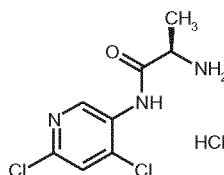
30

- 67 -

getrocknet und vollständig im Vakuum eingengt. Man erhielt 39.4 g *tert*-Butyl {(2*R*)-1-[(4,6-dichlorpyridin-3-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl}carbamat als Rohprodukt, welches mit ca. 200 ml Diethylether gerührt wurde. Dabei erhielt man 31.7 g der gewünschten *tert*-Butyl {(2*R*)-1-[(4,6-dichlorpyridin-3-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl}carbamat.

5

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 1.45-1.51 (m, 12H); 4.31-4.44 (m, 1H); 4.85-4.98 (bs, 1H); 7.39 (s, 1H); 8,87 (bs, 1H); 9,39 (s, 1H).

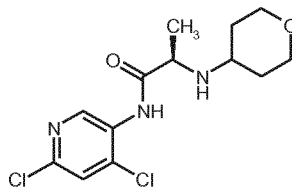
10 **Intermediat 6:*****N*-(4,6-Dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid, Hydrochlorid**

15

Eine Lösung von 30 g Intermediat 5 in 124 ml Dioxan wurde bei RT mit 38.4 ml conc. Salzsäure versetzt. Es wurde 3 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde anschließend vollständig im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Diethylether bei 0°C gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und zweimal mit kalten Diethylether nachgewaschen. Man erhielt 27.2 g *N*-(2,6-

20 *Dichlorpyridin-3-yl)-D-alaninamid Hydrochlorid.*

¹H-NMR: (500 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.52 (d, 3H); 4.18-4.27 (m, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.40-8.52 (m, 3H); 8.60 (s, 1H); 10.72 (s, 1H).

Intermediat 7:***N*-(4,6-Dichlorpyridin-3-yl)-*N*'-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-D-alaninamid**

5

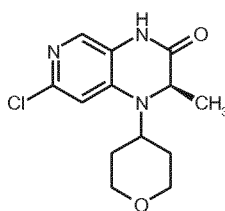
Eine Lösung von 16.6 g Intermediat 6, 7.7 g Tetrahydro-4H-pyran-4-on und 9.7 g Natriumacetat in 400 ml Dichlormethan wurde bei 0°C mit 37.5 g Natriumtriacetoxaborhydrid versetzt und 2.5 Stunden bei 0°C gerührt. Es wurde weitere 17 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde

10 vorsichtig auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch mit Di-*iso*-propylether ausgerührt und der Rückstand abgesaugt. Man erhielt 12.4 g *N*-(4,6-Dichlorpyridin-3-yl)-*N*'-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-D-alaninamid.

15

¹H-NMR: (500 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 0.89-0.97 (m, 1H); 1.21-1.42 (m, 5H); 1.65-1.76 (m, 1H); 1.81-1.92 (m, 1H); 2.64 (tt, 1H); 3.20-3.35 (m, 3H); 3.43 (q, 1H); 3.76-3.89 (m, 2H); 7.87 (s, 1H); 9.11 (s, 1H).

20

Intermediat 8:**(2*R*)-7-Chlor-2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2H)-on**

25

Eine Lösung von 11.5 g Intermediat 7 und 31 ml *N,N*-Di-*iso*-propylethylamin in 230 ml DMA wurde in einem verschlossenen Stahlautoklav für 2 Stunden bei 230°C Innentemperatur gerührt.

30 Nach Abkühlen auf RT wurde der Ansatz in Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan

extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylether ausgerührt. Man erhielt 6.5 g (2*R*)-7-Chlor-2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on als Rohprodukt.

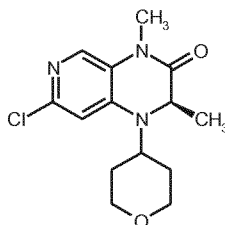
- 5 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 1.30 (d, 3H); 1.67-1.77 (m, 1H); 1.88 (qd, 1H); 1.95-2.08 (m, 2H); 3.48-3.60 (m, 2H); 3.75 (tt, 1H); 4.08-4.19 (m, 2H); 4.22 (q, 1H); 6.68 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 8.30 (bs, 1H).

Opt. Drehung: [α_D] = -204° (Methanol, c = 1 g/100ml).

10

Intermediat 9:

(-)-(2*R*)-7-Chlor-2,4-dimethyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on



15

1.1 g 7-Chlor-2,4-dimethyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on (Intermediat 4) wurden durch chirale HPLC (Chiralpak AS-H 5µm 250x20 mm, Hexan/Ethanol 70:30 (v/v)) in die Enantiomere getrennt. Man erhielt 465 mg (2*R*)-7-Chlor-2,4-dimethyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on.

20

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.48-1.58 (m, 1H); 1.66-1.94 (m, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.39-3.59 (m, 2H); 3.85-4.00 (m, 3H); 4.27 (q, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.93 (s, 1H).

25

Chirale HPLC: Rt = 4.03 min

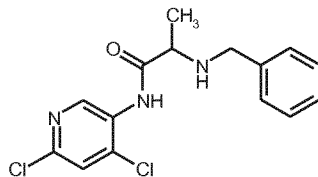
Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralpak AS-H 5µm 150x4.6 mm; Eluent:

Hexan/Ethanol 70:30 (v/v); Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 µl (1mg/ml

Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

30

Opt. Drehung: [α_D] = -261° (Methanol, c = 1 g/100ml).

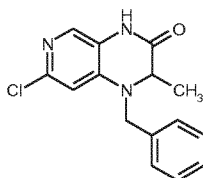
Intermediat 10:***N*²-Benzyl-*N*-(4,6-dichlorpyridin-3-yl)alaninamid**

5

Eine Lösung von 30 g Intermediat 1, 26.97 g Benzylamin und 52.6 ml *N,N*-Di-*iso*-propylethylamin in 150 ml Acetonitril wurde 168 Stunden bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit Ethylacetat verdünnt, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 41.1 g *N*²-Benzyl-*N*-(4,6-dichlorpyridin-3-yl)alaninamid.

¹H-NMR: (300 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.30 (d, 3H); 3.31 (q, 1H); 3.75 (d, 2H); 7.17-7.42 (m, 7H); 7.87 (s, 1H); 9.01 (s, 1H).

15

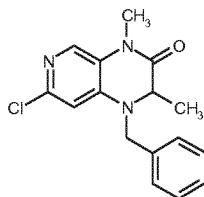
Intermediat 11:**1-Benzyl-7-chlor-2-methyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

20

Eine Lösung von 41.1 g Intermediat 10 und 176 ml *N,N*-Di-*iso*-propylethylamin in 259 ml DMA wurde in einem verschlossenen Stahlautoklav für 25 Stunden bei 165°C Innentemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Ansatz vollständig eingedampft und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurden dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 29.9 g 1-Benzyl-7-chlor-2-methyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.21 (d, 3H); 4.02 (q, 1H); 4.42 (d, 1H); 4.73 (d, 1H); 6.66 (s, 1H); 7.19-7.42 (m, 5H); 7.66 (s, 1H); 10.78 (s, 1H).

30

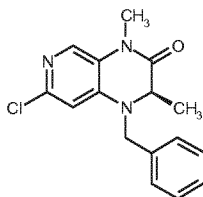
Intermediat 12:**1-Benzyl-7-chlor-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

5

Eine Lösung von 29 g Intermediat 11 und 18.8 ml Methyljodid in 290 ml DMF wurde langsam mit 12.1 g Natriumhydrid (60% in Weissöl) bei 0°C portionsweise versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegossen, der pH mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung neutral gestellt und dreimal mit Ethylacetat

- 10 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und der Niederschlag abgesaugt, woraus 5.1 g des gewünschten Produktes erhalten wurden. Die Lösung wurde erneut vollständig eingedampft und der Rückstand durch
- 15 Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient bis 50% Ethylacetat-Anteil) gereinigt. Es wurden weitere 9 g des gewünschten Produktes erhalten. Man erhielt insgesamt 14.1 g 1-Benzyl-7-chlor-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

- 20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.17 (d, 3H); 3.31 (s, 3H); 4.14 (q, 1H); 4.42 (d, 1H); 4.74 (d, 1H); 6.70 (s, 1H); 7.26-7.41 (m, 5H); 7.91 (s, 1H).

Intermediat 13:**(2R)-1-Benzyl-7-chlor-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

5

4.2 g 1-Benzyl-7-chlor-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on (Intermediat 12) wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IB 5 μ m 250x50 mm, Hexan/2-Propanol 70:30 (v/v)) in die Enantiomere getrennt. Man erhielt 1.75 g (2R)- 1-Benzyl-7-chlor-2,4-dimethyl-1,4-

10 Intermediat 24.

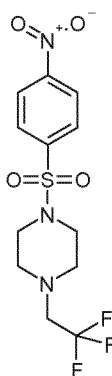
Chirale HPLC: Rt = 3.68 min

Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralpak IB 5 μ m 150x4.6 mm; Eluent: Hexan/2-Propanol 70:30 (v/v); Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 μ l (1mg/ml

15 Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

Intermediat 14:**1-[(4-Nitrophenyl)sulfonyl]-4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin**

20



Eine Lösung von 2.0 g 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid (CAS 98-74-8) und 1.59 g 1-(2,2,2-Trifluorethyl)piperazin (CAS 13349-90-1) in 50 ml Dichlormethan wurden bei 0°C mit 4.8 ml

25 Triethylamin versetzt und 16 Stunden gerührt, wobei die Temperatur langsam auf RT angehoben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und gesättigter

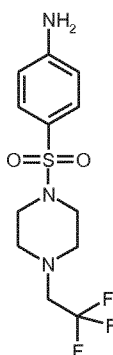
- 73 -

Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Man erhielt 3.1 g 1-[(4-Nitrophenyl)sulfonyl]-4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.65-2.73 (m, 4H); 2.93-3.02 (m, 4H); 3.19 (q, 2H); 8.00 (d, 5
2H); 8.45 (d, 2H).

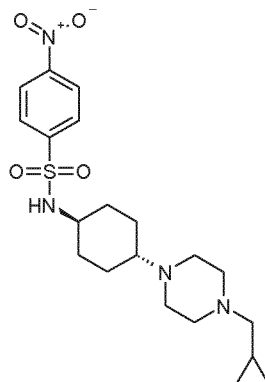
Intermediat 15:**1-[(4-Aminophenyl)sulfonyl]-4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin**

10



Eine Suspension von 3.1 g Intermediat 14 und 310 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) in 200 ml
15 Methanol wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei RT für 7 Stunden geschüttelt. Es wurde
durch Kieselgur abfiltriert und die Lösung im Vakuum vollständig eingeeengt. Man erhielt 2.7 g 1-
[(4-Aminophenyl)sulfonyl]-4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.61-2.70 (m, 4H); 2.73-2.83 (m, 4H); 3.16 (q, 2H); 6.11 (s,
20 2H); 6.65 (d, 2H); 7.33 (d, 2H).

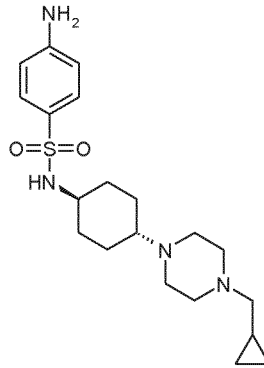
Intermediat 16:**4-Nitro-*N*-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid**

5

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

15

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

Intermediat 17:**4-Amino-N-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid**

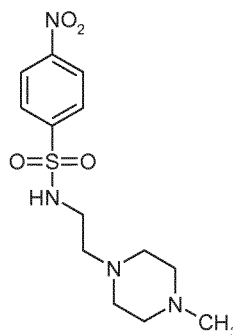
5

Eine Suspension von 560 mg Intermediat 16 und 56 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) in 13 ml Methanol wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei RT für 10 Stunden geschüttelt. Es wurde durch Kieselgur abfiltriert und die Lösung im Vakuum vollständig eingeeengt. Man erhielt 500 mg 4-Amino-N-{*trans*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid.

10

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = -0.01-0.06 (m, 2H); 0.38-0.46 (m, 2H); 0.71-0.82 (m, 1H); 1.01-1.17 (m, 4H); 1.57-1.73 (m, 4H); 2.00-2.13 (m+d, 3H); 2.28-2.46 (m, 7H); 2.67-2.78 (m, 1H); 3.16 (d, 1H); 5.86 (s, 2H); 6.58 (d, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.41 (d, 2H).

15

Intermediat 18:**N-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]-4-nitrobenzolsulfonamid**

20

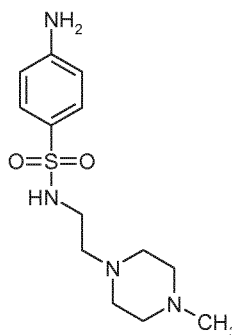
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 16 wurde N-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]-4-nitrobenzolsulfonamid ausgehend von 3.5 g 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid und 2.36 g 2-(4-

- 76 -

Methylpiperazin-1-yl)ethanamin (CAS 934-98-5) mit 8.4 ml Triethylamin in 87.5 ml Dichlormethan hergestellt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) erhielt man 4.79 g *N*-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]-4-nitrobenzolsulfonamid.

5

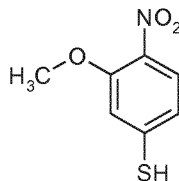
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.09 (s, 3H); 2.15-2.31 (m+t, 8H); 2.92 (t, 2H); 8.05 (d, 2H); 8.41 (d, 2H).

10 **Intermediat 19:****4-Amino-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid**

15 In Analogie zur Herstellung von Intermediat 17 wurde 4-Amino-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid durch Reduktion von 4.79 g Intermediat 18 mit Wasserstoff an 474 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) in 143 ml Methanol hergestellt. Man erhielt 4.49 g 4-Amino-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

20

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

Intermediat 20:**3-Methoxy-4-nitrobenzothiol**

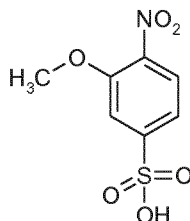
5

Eine Mischung von 10 g 5-Fluor-2-nitroanisol, 1.4 g Schwefel, 10.1 g Natriumsulfid Nonahydrat und 2.34 g Natriumhydroxid in 200 ml Ethanol wurde 2 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Nach Abkühlung wurde mit 100 ml Salzsäure (10%ig in Wasser) versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (10%ig in Wasser) gewaschen, über Natriumsulfat

10 getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Man erhielt 10.74 g der Titelverbindung als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.92 (s, 3H); 7.25 (d, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.92 (d, 1H).

15

Intermediat 21:**3-Methoxy-4-nitrobenzolsulfonsäure**

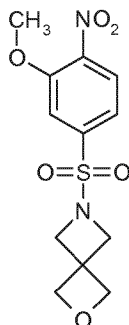
20

Eine Lösung von 10.74 g Intermediat 20 und 45.6 ml Wasserstoffperoxid-Lösung (30%ige Lösung in Wasser) in 91.3 ml Essigsäure wurde 2 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Nach Abkühlung wurde die Lösung mit wässriger Natronlauge alkalisch gestellt und mit Ethylacetat dreimal

25 extrahiert. Die wässrige Phase wurde in eiskalte Salzsäure eingerührt und der pH < 7 eingestellt. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat / Dichlormethan gefällt und abfiltriert. Man erhielt 1.45 g 3-

20 Methoxy-4-nitrobenzolsulfonsäure.

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.93 (s, 3H); 7.32 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.85 (d, 1H).

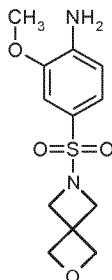
Intermediat 22:**6-[(3-Methoxy-4-nitrophenyl)sulfonyl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan**

5

Eine Lösung von 2 g 3-Methoxy-4-nitrobenzolsulfonsäurechlorid /CAS 1261646-30-3, kommerziell erhältlich) und 2.18 g 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan Oxalat (2:1) (CAS 1045709-32-7) in 44 ml Dichlormethan wurde langsam mit 4.2 ml Triethylamin versetzt und 16 Stunden gerührt, wobei die Temperatur langsam auf RT angehoben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt. Man erhielt 1.1 g 6-[(3-Methoxy-4-nitrophenyl)sulfonyl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan.

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 4.00 (s, 4H); 4.05 (s, 3H); 4.49 (s, 4H); 7.52 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 8.13 (dd, 1H).

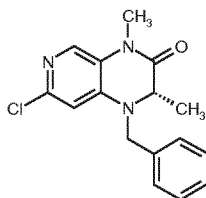
Intermediat 23:**6-[(4-Amino-3-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan**

5

Eine Suspension von 1.1 g Intermediat 22 und 110 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) in 70 ml Methanol wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 7 Stunden bei RT geschüttelt. Es wurde durch Kieselgur abfiltriert und die Lösung im Vakuum vollständig eingengt. Man erhielt 1.05 g 6-[(4-Amino-3-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan.

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.80 (s, 4H); 3.85 (s, 3H); 4.44 (s, 4H); 5.77 (s, 2H); 6.75 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.14 (dd, 1H).

15 **Intermediat 24:****(2S)-1-Benzyl-7-chlor-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

4.2 g 1-Benzyl-7-chlor-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on (Intermediat 12) wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IB 5 μm 250x50 mm, Hexan/2-Propanol 70:30 (v/v)) in die Enantiomere getrennt. Man erhielt 2.0 g (2S)- 1-Benzyl-7-chlor-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on sowie das (R)-Enantiomer, siehe Intermediat 13.

Chirale HPLC: Rt = 5.38 min

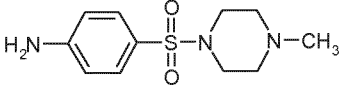
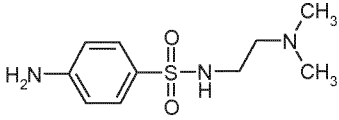
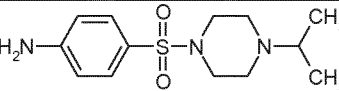
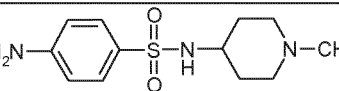
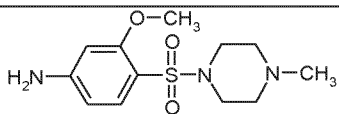
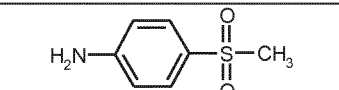
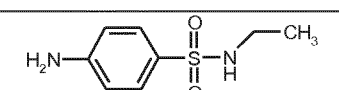
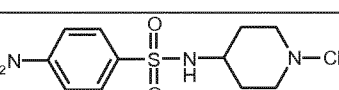
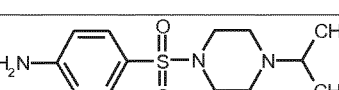
25 Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralpak IB 5 μm 150x4.6 mm; Eluent: Hexan/2-Propanol 70:30 (v/v); Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 μl (1mg/ml Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

Opt. Drehung: [α_D] = +178.2° +/- 0.05 (Methanol, c = 10 mg/1ml).

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

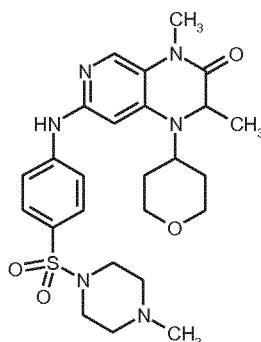
5

Tabelle 1:

Amin-Nr.	Struktur	CAS-Nummer	Herstellvorschrift
1		21623-68-7	
2		77837-46-8	J. Am. Chem. Soc. (2006), 128 , S. 8320ff
3		524719-43-5	analog US20030225106
4		1062245-55-9	WO2008052847, Beispiel 66, steps a+b
5		97630-54-1	Eur. Pat. Appl. 138720 (1985)
6		5470-49-5	
7		1709-53-1	
8		1062245-55-9	WO2014095774
9		52419-43-5	WO2014095774

Erfindungsgemäße Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

5 Beispiel 1:**2,4-Dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

10

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 4, 184 mg 4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]anilin (Amin 1, Tabelle 1), 9 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 235 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 10 ml Dioxan wurde 10 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und

15

zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-

20

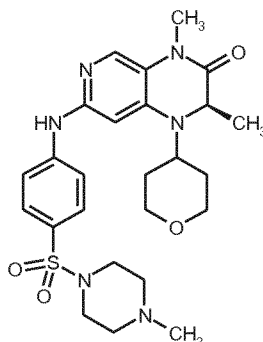
yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

25

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.61-1.68 (m, 1H); 1.80 (qd, 1H); 1.87-2.00 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 2.31-2.40 (m, 4H); 2.81-2.89 (m, 4H); 3.28 (s, 3H); 3.40-3.50 (m, 2H); 3.73 (tt, 1H); 3.93-4.04 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 6.45 (s, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.86 (s, 1H); 7.87 (d, 2H); 9.35 (s, 1H).

Beispiel 2:

(2*R*)-2,4-Dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on

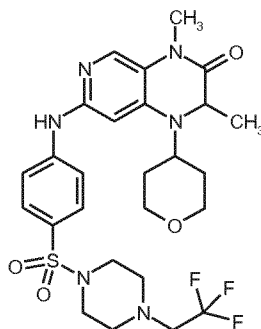


5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 9, 184 mg 4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]anilin (Amin 1, Tabelle 1), 9 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 235 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 10 ml Dioxan wurde 10 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 65 mg (2*R*)-2,4-Dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.61-1.68 (m, 1H); 1.80 (qd, 1H); 1.87-2.00 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 2.31-2.40 (m, 4H); 2.81-2.89 (m, 4H); 3.28 (s, 3H); 3.40-3.50 (m, 2H); 3.73 (tt, 1H); 3.93-4.04 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 6.45 (s, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.86 (s, 1H); 7.87 (d, 2H); 9.35 (s, 1H).

20

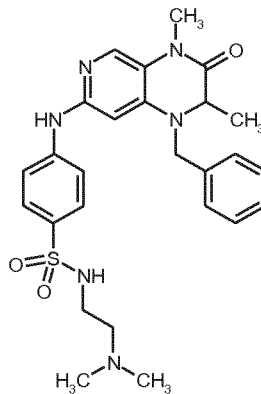
Beispiel 3:**2,4-Dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 4, 233 mg Intermediat 15, 9 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 235 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 10 ml Dioxan wurde 7 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 10 mg 2,4-Dimethyl-2,4-Dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.59-1.69 (m, 1H); 1.80 (qd, 1H); 1.87-2.02 (m, 2H); 2.63-2.73 (m, 4H); 2.80-2.90 (m, 4H); 3.18 (q, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.38-3.52 (m, 2H); 3.73 (tt, 1H); 3.91-4.06 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 6.45 (s, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.86 (s, 1H); 7.88 (d, 2H); 9.39 (s, 1H).

20

Beispiel 4:**4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]benzolsulfonamid**

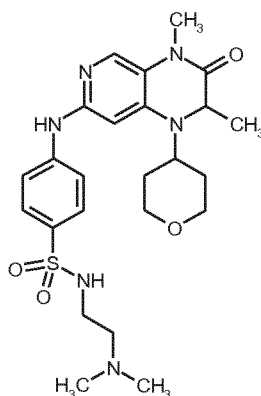
5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 12, 172 mg 4-Amino-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-benzolsulfonamid (Amin 2, Tabelle 1), 9 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 231 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde
 10 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient bis 3% Methanol Anteil) gereinigt. Man erhielt 155 mg 4-[(1-Benzyl-2,4-
 15 dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]benzolsulfonamid.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.15 (d, 3H); 2.07 (s, 6H); 2.21-2.28 (m, 2H); 2.69-2.77 (m, 2H); 3.31 (s, 3H); 4.12 (q, 1H); 4.44 (d, 1H); 4.53 (d, 1H); 6.17 (s, 1H); 7.27-7.33 (m,
 20 1H); 7.33-7.41 (m, 4H); 7.57 (d, 2H); 7.67 (d, 2H); 7.83 (s, 1H); 9.20 (s, 1H).

Beispiel 5:

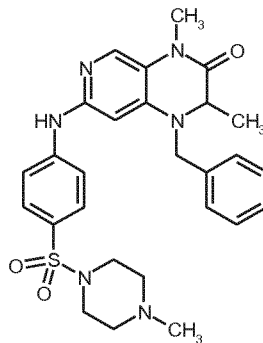
***N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{{2,4-dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl}amino}benzolsulfonamid**



5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 4, 175 mg 4-Amino-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-benzolsulfonamid (Amin 2, Tabelle 1), 9 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 235 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 10 ml Dioxan wurde
 10 9 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-
 15 Gradient). Man erhielt 82 mg *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{{2,4-dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl}amino}benzolsulfonamid.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.59-1.69 (m, 1H); 1.79 (qd, 1H); 1.86-
 20 2.00 (m, 2H); 2.05 (s, 6H); 2.23 (t, 2H); 2.73-2.83 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.38-3.52 (m, 2H); 3.72 (tt, 1H); 3.91-4.05 (m, 2H); 4.21 (q, 1H); 6.43 (s, 1H); 7.13-7.23 (m, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.81 (d, 2H); 7.85 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Beispiel 6:**1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 12, 181 mg 4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]anilin (Amin 1, Tabelle 1), 9 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 231 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient bis 5% Methanol Anteil) gereinigt. Man erhielt 8 mg 1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

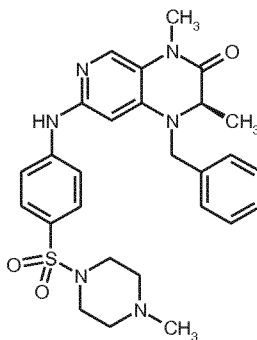
15

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.16 (d, 3H); 2.13 (s, 3H); 2.31-3.39 (m, 4H); 2.79-2.89 (m, 4H); 3.32 (s, 3H); 4.13 (q, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.54 (d, 1H); 6.19 (s, 1H); 7.27-7.41 (m, 5H); 7.50 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 7.84 (s, 1H); 9.30 (s, 1H).

20

Beispiel 7:

(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on



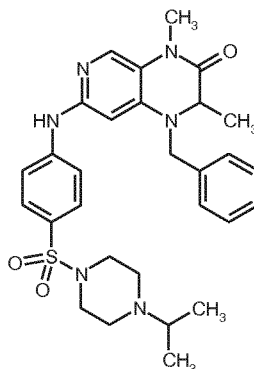
5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 13, 181 mg 4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]anilin (Amin 1, Tabelle 1), 9 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 231 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient bis 5% Methanol-Anteil) gereinigt. Man erhielt 8 mg (2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.16 (d, 3H); 2.13 (s, 3H); 2.31-3.39 (m, 4H); 2.79-2.89 (m, 4H); 3.32 (s, 3H); 4.13 (q, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.54 (d, 1H); 6.19 (s, 1H); 7.27-7.41 (m, 5H); 7.50 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 7.84 (s, 1H); 9.30 (s, 1H).

Opt. Drehung: [α_D] = -3.1° (DMSO, c = 1 g/100ml).

20

Beispiel 8:**1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 12, 201 mg 4-[(4-Isopropylpiperazin-1-yl)sulfonyl]anilin (Amin 3, Tabelle 1), 9 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 231 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient bis 5% Methanol-Anteil) gereinigt. Man erhielt 29 mg 1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

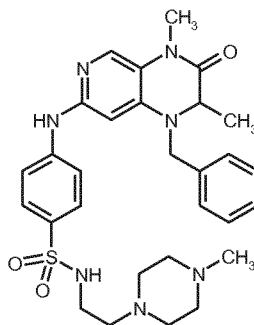
15

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 0.90 (d, 6H); 1.16 (d, 3H); 2.61 (sept, 1H); 2.76-2.86 (m, 4H); 3.32 (s, 3H); 4.13 (q, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.54 (d, 1H); 6.19 (s, 1H); 7.26-7.32 (m, 1H); 7.32-7.41 (m, 4H); 7.50 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 7.84 (s, 1H); 9.29 (s, 1H).

20

Beispiel 9:

4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid



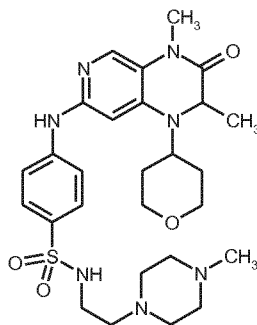
5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 12, 211 mg Intermediat 19, 9 mg
Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 231 mg Caesiumcarbonat und 11 mg
10 Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei
120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die
organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über
Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch
15 Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient bis 5% Methanol-Anteil)
gereinigt. Man erhielt 130 mg 4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-
b]pyrazin-7-yl)amino]-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.15 (d, 3H); 2.12 (s, 3H); 2.18-2.38 (m, 10H); 2.69-
2.84 (m, 2H); 3.32 (s, 3H); 4.12 (q, 1H); 4.43 (d, 1H); 4.53 (d, 1H); 6.17 (s, 1H); 7.16 (t, 1H); 7.26-
20 7.44 (m, 5H); 7.57 (d, 2H); 7.67 (d, 2H); 7.83 (s, 1H); 9.22 (s, 1H).

Beispiel 10:

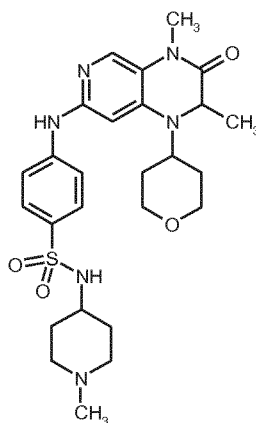
4-{{2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl}amino}-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid



5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 4, 216 mg Intermediat 19, 9 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 235 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 10 ml Dioxan wurde 7 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 10 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 120 mg 4-{{2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl}amino}-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid. 15

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.60-1.69 (m, 1H); 1.80 (qd, 1H); 1.86-2.00 (m, 2H); 2.10 (s, 3H); 2.17-2.37 (m, 10H); 2.76-2.85 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.40-4.51 (m, 2H); 20 3.72 (tt, 1H); 3.93-4.04 (m, 2H); 4.21 (q, 1H); 6.43 (s, 1H); 7.14 (t, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.81 (d, 2H); 7.85 (s, 1H); 9.25 (s, 1H).

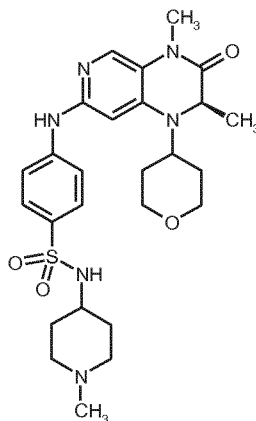
Beispiel 11:**4-{{2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl}amino}-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid**

5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 4, 195 mg 4-Amino-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid (Amin 4, Tabelle 1), 9 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 235 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 10 ml Dioxan wurde 7 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 74 mg 4-{{2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl}amino}-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.28-1.41 (m, 2H); 1.46-1.55 (m, 2H); 1.61-1.69 (m, 1H); 1.72-1.86 (m, 3H); 1.87-1.99 (m, 2H); 2.08 (s, 3H); 2.54-2.60 (m, 2H); 2.77-2.88 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.40-3.50 (m, 2H); 3.72 (tt, 1H); 3.93-4.04 (m, 2H); 4.21 (q, 1H); 6.43 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 7.85 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

20

Beispiel 12:**4-{[(2*R*)-2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid**

5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 9, 195 mg 4-Amino-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid (Amin 4, Tabelle 1), 9 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 235 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 10 ml Dioxan wurde 9 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 118 mg 4-{[(2*R*)-2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.28-1.41 (m, 2H); 1.46-1.55 (m, 2H); 1.61-1.69 (m, 1H); 1.72-1.86 (m, 3H); 1.87-1.99 (m, 2H); 2.08 (s, 3H); 2.54-2.60 (m, 2H); 2.77-2.88 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.40-3.50 (m, 2H); 3.72 (tt, 1H); 3.93-4.04 (m, 2H); 4.21 (q, 1H); 6.43 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 7.85 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

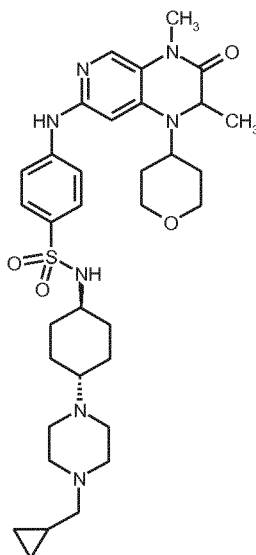
Opt. Drehung: [α_D] = -88° (Methanol, c = 1 g/100ml).

20

Beispiel 13:

N-{*cis*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{2,4-dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}benzolsulfonamid

5



Eine Mischung von 150 mg Intermediat 4, 284 mg Intermediat 17, 9 mg

Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 235 mg Caesiumcarbonat und 11 mg

10 Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 10 ml Dioxan wurde 7 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase:

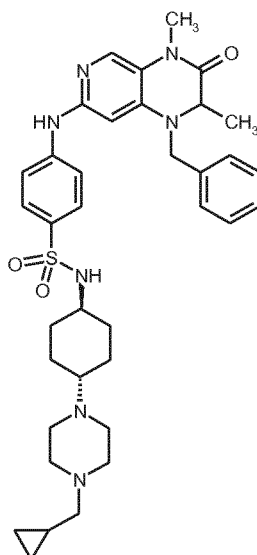
15 Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 150 mg *N*-{*cis*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{2,4-dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}benzolsulfonamid.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = -0.01-0.04 (m, 2H); 0.38-0.44 (m, 2H); 0.70-0.81 (m, 1H); 1.09 (d, 3H); 1.60-1.74 (m, 6H); 1.80 (qd, 1H); 1.87-1.99 (m, 2H); 2.01-2.13 (m, 3H); 2.26-2.45 (m, 8H); 2.74-2.86 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.40-3.51 (m, 2H); 3.72 (tt, 1H); 3.93-4.04 (m, 2H); 4.21 (q, 1H); 6.43 (s, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 7.85 (s, 1H); 9.23 (s, 1H).

20

Beispiel 14:

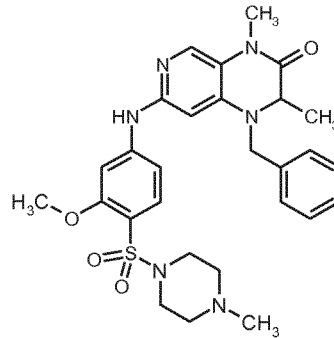
4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-*N*-{*cis*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid



5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 12, 278 mg Intermediat 17, 9 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 231 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient bis 5% Methanol-Anteil) gereinigt. Anschließend wurde noch einmal durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-
 10 Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 33 mg 4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-*N*-{*cis*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid.

20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 0.01-0.08 (m, 2H); 0.39-0.47 (m, 2H); 0.71-0.86 (m, 1H); 1.02-1.21 (m, 7H); 1.57-1.75 (m, 4H); 2.06-2.21 (m, 3H); 2.36-2.50 (überdeckt von DMSO); 2.73-2.86 (m, 1H); 3.32 (s, 3H); 4.12 (q, 1H); 4.43 (d, 1H); 4.53 (d, 1H); 6.16 (s, 1H); 7.25-7.42 (m, 5H); 7.57 (d, 2H); 7.66 (d, 2H); 7.83 (s, 1H); 9.20 (s, 1H).

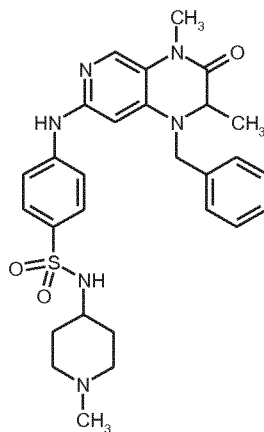
Beispiel 15:**1-Benzyl-7-({3-methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 12, 202 mg 3-Methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]anilin (Amin 5, Tabelle 1), 9 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 231 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient bis 5% Methanol-Anteil) gereinigt. Anschließend wurde noch einmal durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 20 mg 1-Benzyl-7-({3-methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

20

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.15 (d, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.30-2.42 (m, 4H); 2.95-3.08 (m, 4H); 3.32 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.13 (q, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.53 (d, 1H); 6.17 (s, 1H); 7.16 (dd, 1H); 7.25-7.42 (m, 5H); 7.47 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.84 (s, 1H); 9.26 (s, 1H).

Beispiel 16:**4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid**

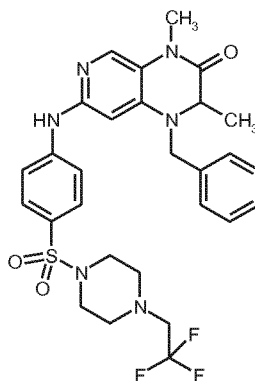
5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 12, 254 mg 4-Amino-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid (Amin 4, Tabelle 1), 19 mg (2'-Aminobiphenyl-2-yl)(chlor)palladium - dicyclohexyl[2',4',6'-tri(propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphan (1:1) (CAS 1310584-14-5, *Chem Sci*, 2013, 4, 916, N. C. Bruno, M. T. Tudge, S. L. Buchwald)) und 64 mg Natrium-*tert*-butylat in 3.75 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 80°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser und gesättigte wässrige Natriumchloridlösung (1:1) gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 15 mg 4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid.

20

¹H-NMR: (300 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.15 (d, 3H); 1.25-1.41 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 2H); 1.70-1.83 (m, 2H); 2.05 (s, 3H); 2.52-2.62 (m, 2H); 2.74-2.88 (m, 1H); 3.32 (s, 3H); 4.12 (q, 1H); 4.43 (d, 1H); 4.53 (d, 1H); 6.16 (s, 1H); 7.26-7.62 (m, 6H); 7.57 (d, 2H); 7.65 (d, 2H); 7.83 (s, 1H); 9.20 (s, 1H).

25

Beispiel 17:**1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

5

Eine Mischung von 300 mg Intermediat 12, 611 mg Intermediat 15, 37 mg (2'-Aminobiphenyl-2-yl)(chlor)palladium - dicyclohexyl[2',4',6'-tri(propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphan (1:1) (CAS 1310584-14-5, *Chem Sci*, 2013, 4, 916, N. C. Bruno, M. T. Tudge, S. L. Buchwald) und 127 mg

10 Natrium-*tert*-butylat in 7.5 ml Dioxan wurde 7 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 80°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1:1) gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-

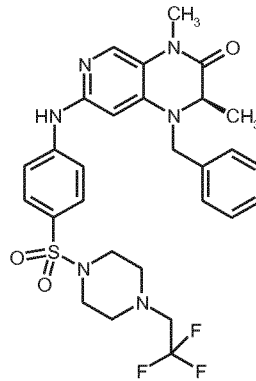
15 Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 385 mg 1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.16 (d, 3H); 2.64-2.71 (m, 4H); 2.80-2.88 (m, 4H);

20 3.17 (q, 2H); 3.32 (s, 3H); 4.13 (q, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.55 (d, 1H); 6.19 (s, 1H); 7.26-7.32 (m, 1H); 7.32-7.41 (m, 4H); 7.50 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 7.84 (s, 1H); 9.31 (s, 1H).

Beispiel 18:

(2R)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on



5

380 mg 1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on (Beispiel 15) wurden durch chirale HPLC (Chiralcel OJ-H 5 μ m 250x20 mm, Ethanol/ Methanol/ Diethylamin 50:50:0.1 (v/v))
 10 in die Enantiomere getrennt. Man erhielt 152 mg (2R)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on sowie das (S)-Enantiomer, siehe Beispiel 33.

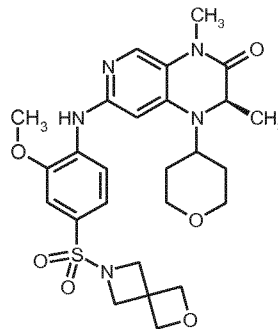
¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.16 (d, 3H); 2.64-2.71 (m, 4H); 2.80-2.88 (m, 4H);
 15 3.17 (q, 2H); 3.32 (s, 3H); 4.13 (q, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.55 (d, 1H); 6.19 (s, 1H); 7.26-7.32 (m, 1H); 7.32-7.41 (m, 4H); 7.50 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 7.84 (s, 1H); 9.31 (s, 1H).

Chirale HPLC: Rt = 4.77 min

Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralcel OJ-H 5 μ m 150x4.6 mm; Eluent: Ethanol/
 20 Methanol / Diethylamin 50:50:0.1; Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 μ l (1 mg/ml Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

Beispiel 19:

(2R)-7-{{2-Methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)sulfonyl}phenyl}amino}-2,4-dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on



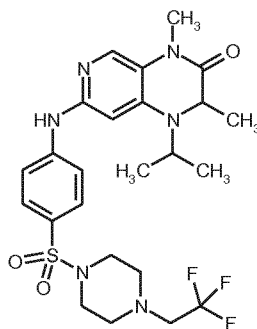
5

Eine Mischung von 40 mg Intermediat 9, 55 mg Intermediat 23, 2.4 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 63 mg Caesiumcarbonat und 3 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 2.7 ml Dioxan wurde 9 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient bis 5% Methanol-Anteil) gereinigt. Man erhielt 15 mg (2R)-7-{{2-Methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)sulfonyl}phenyl}amino}-2,4-dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.59-1.67 (m, 1H); 1.76 (qd, 1H); 1.86-2.00 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.47 (q, 2H); 3.74 (tt, 1H); 3.84-3.92 (m, 4H); 3.93-4.05 (m, 5H); 4.21 (q, 1H); 4.44 (s, 4H); 6.89 (s, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.33 (dd, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.82 (d, 1H).

Opt. Drehung: [α_D] = -105° (Methanol, c = 1 g/100ml).

20

Beispiel 20:**2,4-Dimethyl-1-(propan-2-yl)-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl} phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

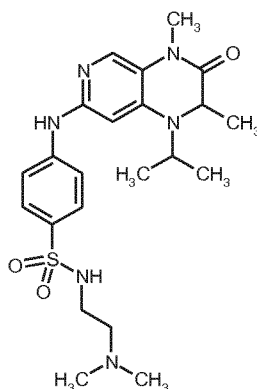
5

Eine Mischung von 150 mg 7-Chlor-1-isopropyl-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on (Herstellung beschrieben in US20060009457, Verbindung X6h), 272 mg Intermediat 15, 10 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 274 mg Caesiumcarbonat und
 10 13 mg Xantphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm
 15 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 40 mg 2,4-Dimethyl-1-(propan-2-yl)-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl} phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.27-1.34 (m, 6H); 2.63-2.72 (m, 4H);
 20 2.81-2.89 (m, 4H); 3.17 (q, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.89 (sept, 1H); 4.22 (q, 1H); 6.38 (s, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.88 (d, 2H); 9.39 (s, 1H).

Beispiel 21:

***N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{[2,4-dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl]amino}benzolsulfonamid**

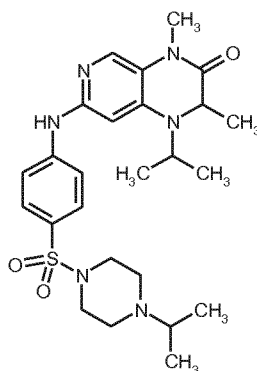


5

Eine Mischung von 150 mg 7-Chlor-1-isopropyl-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2H)-on (Herstellung beschrieben in US20060009457, Verbindung X6h), 205 mg 4-Amino-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-benzolsulfonamid (Amin 2, Tabelle 1), 10 mg

- 10 Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 274 mg Caesiumcarbonat und 13 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch
- 15 RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 80 mg *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{[2,4-dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl]amino}benzolsulfonamid.

- 20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.26-1.33 (m, 6H); 2.06 (s, 6H); 2.24 (t, 2H); 2.78 (bt, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.88 (sept, 1H); 4.22 (q, 1H); 6.36 (s, 1H); 7.18 (bs, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.79-7.85 (m, 3H); 9.28 (s, 1H).

Beispiel 22:**2,4-Dimethyl-1-(propan-2-yl)-7-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

5

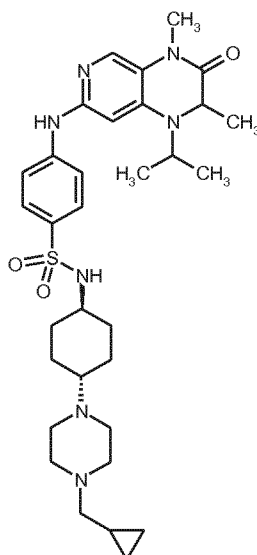
Eine Mischung von 150 mg 7-Chlor-1-isopropyl-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on (Herstellung beschrieben in US20060009457, Verbindung X6h), 239 mg mg 4-[(4-Isopropylpiperazin-1-yl)sulfonyl]anilin (Amin 3, Tabelle 1), 10 mg

- 10 Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 274 mg Caesiumcarbonat und 13 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 7 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch
- 15 RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 62 mg 2,4-Dimethyl-1-(propan-2-yl)-7-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

- 20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆, 4 Protonen in DMSO): δ = 0.90 (d, 6H); 1.09 (d, 3H); 1.26-1.34 (m, 6H); 2.61 (sept, 1H); 2.77-2.87 (m, 4H); 3.28 (s, 3H); 3.89 (sept, 1H); 4.22 (q, 1H); 6.38 (s, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.87 (d, 2H); 9.37 (s, 1H).

Beispiel 23:

***N*-{*cis*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{2,4-dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl}amino}benzolsulfonamid**



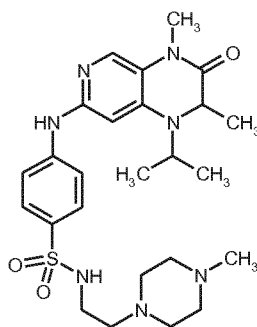
5

Eine Mischung von 150 mg 7-Chlor-1-isopropyl-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2H)-on (Herstellung beschrieben in US20060009457, Verbindung X6h), 331 mg Intermediat 17, 10 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 274 mg Caesiumcarbonat und
 10 13 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 7 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm
 15 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 69 mg *N*-{*cis*-4-[4-(Cyclopropylmethyl) piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{2,4-dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl}amino}benzolsulfonamid.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = -0.01-0.04 (m, 2H); 0.38-0.44 (m, 2H); 0.70-0.81 (m, 1H); 1.03-1.19 (m+d, 7H); 1.27-1.34 (m, 6H); 1.60-1.73 (m, 4H); 2.01-2.12 (m+d, 3H); 2.27-2.45 (m, 8H); 2.74-2.85 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.89 (sept, 1H); 4.22 (q, 1H); 6.36 (s, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 7.83 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).
 20

Beispiel 24:

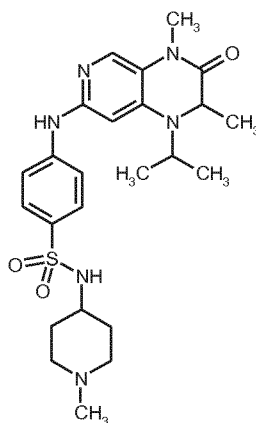
4-{{2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl}amino}-
N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid



5

Eine Mischung von 150 mg 7-Chlor-1-isopropyl-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-
 3(2H)-on (Herstellung beschrieben in US20060009457, Verbindung X6h), 251 mg Intermediat 19,
 10 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 274 mg Caesiumcarbonat und
 10 13 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 7 Stunden unter einer
 Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit
 Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung
 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der
 Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm
 15 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Man erhielt 110
 mg 4-{{2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl}amino}-
N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.27-1.34 (m, 6H); 2.10 (s, 3H); 2.17-
 20 2.35 (m, 8H); 2.76-2.84 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.69 (sept, 1H); 4.22 (q, 1H); 6.36 (s, 1H); 7.13 (bs,
 1H); 7.62 (d, 2H); 7.81 (d, 2H); 7.83 (s, 1H); 9.26 (s, 1H).

Beispiel 25:**4-{{[2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid**

5

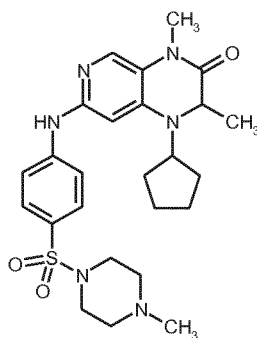
Eine Mischung von 150 mg 7-Chlor-1-isopropyl-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on (Herstellung beschrieben in US20060009457, Verbindung X6h), 227 mg 4-Amino-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid (Amin 4, Tabelle 1), 10 mg

- 10 Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 274 mg Caesiumcarbonat und 13 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 10 ml Dioxan wurde 7 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch
- 15 RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.2 Vol% Ammoniak)-Gradient). Anschließend wurde noch einmal durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient bis 5% Methanol-Anteil) gereinigt. Man erhielt 21 mg 4-{{[2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl]amino}-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid.

20

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.27-1.32 (m, 6H); 1.32-1.43 (m, 2H); 1.48-1.58 (m, 2H); 1.80-1.93 (m, 2H); 2.12 (s, 3H); 2.59-2.70 (m, 2H); 2.80-2.92 (m, 1H); 3.27 (s, 3H); 3.88 (sept, 1H); 4.22 (q, 1H); 6.36 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.63 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 7.83 (s, 1H); 9.25 (s, 1H).

25

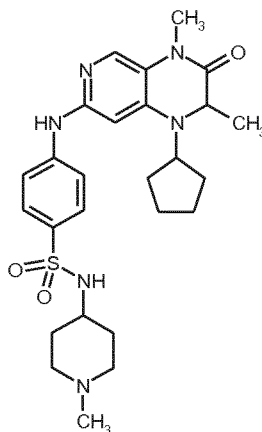
Beispiel 26:**1-Cyclopentyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on**

5

Eine Mischung von 150 mg 7-Chlor-1-cyclopentyl-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on (Herstellung beschrieben in US20060009457, Verbindung X6j), 195 mg 4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]anilin (Amin 1, Tabelle 1), 9 mg

- 10 Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 249 mg Caesiumcarbonat und 12 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 3.6 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch
- 15 RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 55 mg 1-Cyclopentyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

- 20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.55-1.80 (m, 6H); 1.98-2.08 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 2.31-2.39 (m, 4H); 2.81-2.89 (m, 4H); 3.28 (s, 3H); 3.77-3.87 (m, 1H); 4.16 (q, 1H); 6.37 (s, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.87 (d, 2H); 9.37 (s, 1H).

Beispiel 27:**4-[(1-Cyclopentyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid**

5

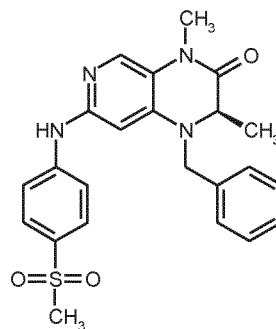
Eine Mischung von 150 mg 7-Chlor-1-cyclopentyl-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on (Herstellung beschrieben in US20060009457, Verbindung X6j), 205 mg 4-Amino-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid (Amin 4, Tabelle 1), 9 mg

- 10 Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 249 mg Caesiumcarbonat und 12 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 3.6 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch
- 15 RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 70 mg 4-[(1-Cyclopentyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid.

- 20 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.31-1.47 (m, 2H); 1.49-1.81 (m, 8H); 1.93-2.09 (m, 4H); 2.18 (s, 3H); 2.64-2.75 (m, 2H); 2.82-2.96 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.74-3.87 (m, 1H); 4.16 (q, 1H); 6.36 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.63 (d, 2H); 7.77-7.86 (m, 3H); 9.30 (s, 1H).

Beispiel 28:

(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on



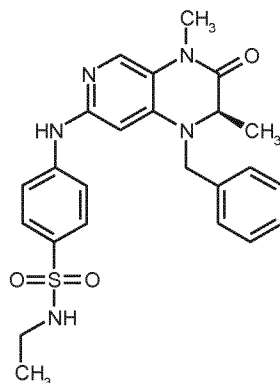
5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 13, 121 mg 4-Methylsulfonylanilin (CAS 5470-49-5, Amin 6, Tabelle 1), 8.7 mg Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 231 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 15 20 mg (2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.16 (d, 3H); 3.10 (s, 3H); 3.32 (s, 3H); 4.12 (q, 1H); 4.44 (d, 1H); 4.54 (d, 1H); 6.18 (s, 1H); 7.27-7.33 (m, 1H); 7.33-7.42 (m, 4H); 7.68 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 7.85 (s, 1H); 9.30 (bs, 1H). 20

Beispiel 29:

4-{[(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-ethylbenzolsulfonamid



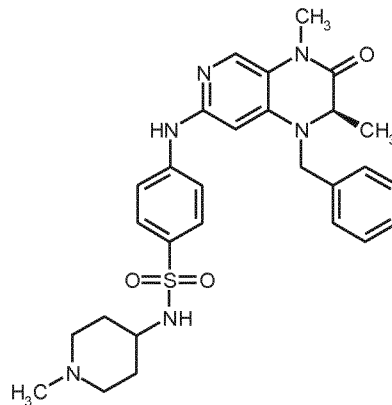
5

Eine Mischung von 100 mg Intermediat 13, 95 mg 4-Amino-*N*-ethylbenzolsulfonamid (CAS 1709-53-1, Amin 7, Tabelle 1), 6 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 154 mg Caesiumcarbonat und 7.3 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 2.7 ml Dioxan wurde 7.5
10 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-
15 Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-
Gradient). Man erhielt 70 mg 4-{[(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-
b]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-ethylbenzolsulfonamid.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 0.96 (t, 3H); 1.15 (d, 3H); 2.69-2.78 (m, 2H); 4.12 (q, 1H); 4.44 (d, 1H); 4.54 (d, 1H); 6.17 (s, 1H); 7.22 (t, 1H); 7.26-7.42 (m, 5H); 7.56 (d, 2H); 7.67 (d, 20
2H); 7.83 (s, 1H); 9.18 (s, 1H).

Beispiel 30:

4-{[(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid



5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 13, 191 mg 4-Amino-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid (CAS 1062245-55-9, Amin 8, Tabelle 1), 8.7 mg

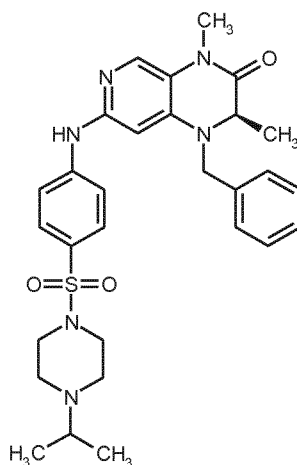
- Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 231 mg Caesiumcarbonat und 11 mg
- 10 Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 16 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase:
- 15 Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 9 mg 4-{[(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl]amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid.

- ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.15 (d, 3H); 1.30-1.43 (m, 2H); 1.47-1.56 (m, 2H);
- 20 1.81-1.91 (m, 2H); 2.10 (s, 3H); 2.58-2.65 (m, 2H); 2.80-2.89 (m, 1H); 3.32 (s, 3H); 4.12 (q, 1H); 4.44 (d, 1H); 4.53 (d, 1H); 6.17 (s, 1H); 7.26-7.41 (m, 5H); 7.58 (d, 2H); 7.66 (d, 2H); 7.83 (s, 1H); 9.18 (s, 1H).

25

Beispiel 31:

(2*R*)-1-Benzyl-7-({4-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on



5

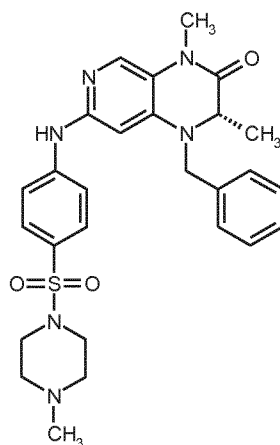
Eine Mischung von 150 mg Intermediat 13, 200 mg 4-Amino-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid (CAS 52419-43-5, Amin 9, Tabelle 1), 8.7 mg

- Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 231 mg Caesiumcarbonat und 11 mg
 10 Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase:
 15 Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 91 mg (2*R*)-1-Benzyl-7-({4-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on.

- ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 0.90 (d, 6H); 1.16 (d, 3H); 2.46-2.49 (m, 4H); 2.61
 20 (sp, 1H); 2.77-2.84 (m, 4H); 3.32 (s, 3H); 4.13 (q, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.54 (d, 1H); 6.19 (s, 1H); 7.26-7.33 (m, 1H); 7.33-7.41 (m, 4H); 7.50 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 7.84 (s, 1H); 9.29 (s, 1H).

Beispiel 32:

(2*S*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on



5

Eine Mischung von 150 mg Intermediat 24, 181 mg 4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]anilin (Amin 1, Tabelle 1), 9 mg Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (CAS 51364-51-3), 231 mg Caesiumcarbonat und 11 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) in 4 ml Dioxan wurde 8 Stunden unter einer Argonatmosphäre bei 120°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

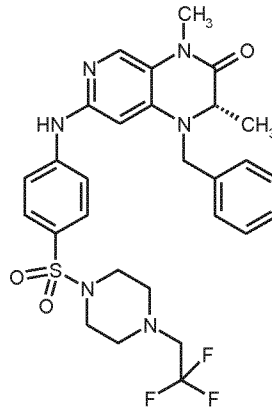
Der Rückstand wurde durch RP-HPLC Chromatographie gereinigt (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient). Man erhielt 69 mg (2*S*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-{{4-(methylsulfonyl)phenyl}amino}-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆): δ = 1.16 (d, 3H); 2.13 (s, 3H); 2.31-3.39 (m, 4H); 2.79-2.89 (m, 4H); 3.32 (s, 3H); 4.13 (q, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.54 (d, 1H); 6.19 (s, 1H); 7.27-7.41 (m, 5H); 7.50 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 7.84 (s, 1H); 9.30 (s, 1H).

20

Beispiel 33:

(2S)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on



5

380 mg 1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on (Beispiel 15) wurden durch chirale HPLC (Chiralcel OJ-H 5 μ m 250x20 mm, Ethanol/ Methanol/ Diethylamin 50:50:0.1 (v/v))
 10 in die Enantiomere getrennt. Man erhielt 145 mg (2S)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on sowie das (*R*)-Enantiomer, siehe Beispiel 18.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.16 (d, 3H); 2.64-2.71 (m, 4H); 2.80-2.88 (m, 4H);
 15 3.17 (q, 2H); 3.32 (s, 3H); 4.13 (q, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.55 (d, 1H); 6.19 (s, 1H); 7.26-7.32 (m, 1H); 7.32-7.41 (m, 4H); 7.50 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 7.84 (s, 1H); 9.31 (s, 1H).

Chirale HPLC: R_t = 6.25 min

Instrument: Waters Alliance 2695; Säule: Chiralcel OJ-H 5 μ m 150x4.6 mm; Eluent: Ethanol/
 20 Methanol / Diethylamin 50:50:0.1; Fluss 1 ml/min; Temperatur: 25 °C; Injektion: 5 μ l (1mg/ml Ethanol/Methanol, 1:1); DAD 996 scan: 280 nm.

Biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen.

5 **Protein-Protein Wechselwirkungsassay: Bindungsassay BRD4 / acetyliertes Peptid H4**

1. Assay-Beschreibung BRD4-Bromodomäne 1 [BRD4(1)]

Zur Beurteilung der BRD4(1)-Bindungsstärke der in dieser Anmeldung beschriebenen Substanzen
10 wurde deren Fähigkeit quantifiziert, die Wechselwirkung zwischen BRD4(1) 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(1) (Aminosäuren
15 67-152) und einem synthetischen acetylierten Histon H4 (Ac-H4) Peptid mit Sequenz
GRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK-Biotin misst. Das nach Filippakopoulos et
al., Cell, 2012, 149:214-231 im Haus produzierte rekombinante BRD4(1) Protein wurde in E. coli
exprimiert und mittels (Ni-NTA) Affinitäts- und (Sephadex G-75)
Größenausschlusschromatografie gereinigt. Das Ac-H4 Peptid kann von z.B. Biosyntan (Berlin,
20 Deutschland) gekauft werden.

Im Assay wurden typischerweise 11 verschiedene Konzentrationen von jeder Substanz (0,1 nM,
0,33 nM, 1,1 nM, 3,8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 µM, 0,51 µM, 1,7 µM, 5,9 µM und 20 µM) als
Duplikate auf derselben Mikrotiter-Platte gemessen. Dafür wurden 100-fach konzentrierte
25 Lösungen in DMSO vorbereitet durch serielle Verdünnungen (1:3,4) einer 2 mM Stammlösung in
eine klare, 384-Well Mikrotiter-Platte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Daraus
wurden 50 nl in eine schwarze Testplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) überführt.
Der Test wurde gestartet durch die Zufuhr von 2 µl einer 2,5-fach konzentrierten BRD4(1)-Lösung
(üblicherweise 10 nM Endkonzentration in den 5 µl des Reaktionsvolums) in wässrigem
30 Assaypuffer [50 mM HEPES pH 7.5, 50 mM Natriumchlorid (NaCl), 0,25 mM CHAPS und 0,05%
Serumalbumin (BSA)] zu den Substanzen in der Testplatte. Darauf folgte ein 10-minütiger
Inkubationsschritt bei 22°C für die Voräquilibrierung von putativen Komplexen zwischen
BRD4(1) und den Substanzen. Anschließend wurden 3 µl einer 1,67-fach konzentrierten Lösung
(im Assaypuffer) bestehend aus Ac-H4 Peptid (83,5 nM) und TR-FRET Detektionsreagenzien
35 [16,7 nM Anti-6His-XL665 und 3,34 nM Streptavidin-Kryptat (beide von Cisbio Bioassays,
Codolet, France), sowie 668 mM Kaliumfluorid (KF)] zugegeben.

Die Mischung wurde dann im Dunkeln für eine Stunde bei 22°C und anschließend für mindestens 3 Stunden und maximal über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Bildung von BRD4(1)/Ac-H4 Komplexen wurde bestimmt durch die Messung des Resonanzenergietransfers von dem Streptavidin-Eu-Kryptat zum anti-6His-XL665 Antikörper der sich in der Reaktion befindet. Dafür wurden die
5 Fluoreszenzemission bei 620 nm und 665 nm nach Anregung bei 330-350 nm in einem TR-FRET Messgerät, z.B. ein Rubystar oder Pherastar (beide von BMG Lab Technologies, Offenburg, Germany) oder ein Viewlux (Perkin-Elmer), gemessen. Das Verhältnis der Emission bei 665 nm und bei 622 nm (Ratio) wurde als Indikator für die Menge der gebildeten BRD4(1)/Ac-H4 Komplexe genommen.

10

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

20

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

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

Zu diesem Zweck wurde ein zeitaufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (TR-FRET) Assay verwendet, der die Bindung zwischen N-terminal His6-getaggttem BRD4(2) (Aminosäuren 357-445) und einem synthetischen acetylierten Histon H4 (Ac-H4) Peptid mit Sequenz
30 SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKVL RDNGSGSK-Biotin misst. Das nach Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231 im Haus produzierte rekombinante BRD4(2) Protein wurde in E. coli exprimiert und mittels (Ni-NTA) Affinitäts- und (Sephadex G-75) Größenausschlusschromatografie gereinigt. Das Ac-H4 Peptid kann von z.B. Biosyntan (Berlin, Deutschland) gekauft werden.

35

Im Assay wurden typischerweise 11 verschiedene Konzentrationen von jeder Substanz (0,1 nM, 0,33 nM, 1,1 nM, 3,8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 µM, 0,51 µM, 1,7 µM, 5,9 µM und 20 µM) als

- Duplikate auf derselben Mikrotiter-Platte gemessen. Dafür wurden 100-fach konzentrierte Lösungen in DMSO vorbereitet durch serielle Verdünnungen (1:3,4) einer 2 mM Stammlösung in eine klare, 384-Well Mikrotiter-Platte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany). Daraus wurden 50 nl in eine schwarze Testplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) überführt.
- 5 Der Test wurde gestartet durch die Zufuhr von 2 µl einer 2,5-fach konzentrierten BRD4(2)-Lösung (üblicherweise 100 nM Endkonzentration in den 5 µl des Reaktionsvolums) in wässrigem Assaypuffer [50 mM HEPES pH 7.5, 50 mM Natriumchlorid (NaCl); 50 mM Kaliumfluorid (KF); 0,25 mM CHAPS und 0,05% Serumalbumin (BSA)] zu den Substanzen in der Testplatte. Darauf folgte ein 10-minütiger Inkubationsschritt bei 22°C für die Voräquibrierung von putativen
- 10 Komplexen zwischen BRD4(2) und den Substanzen. Anschließend wurden 3 µl einer 1,67-fach konzentrierten Lösung (im Assaypuffer) bestehend aus Ac-H4 Peptid (83,5 nM) und TR-FRET Detektionsreagenzien [83,5 nM Anti-6His-XL665 (Cisbio Bioassays, Codolet, France) und 12, 52 nM Streptavidin-Eu), (Perkin Elmer, # W1024)] im Assaypuffer zugegeben.
- 15 Die Mischung wurde dann im Dunkeln für eine Stunde bei 22°C und anschließend für mindestens 3 Stunden und maximal über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Bildung von BRD4(2)/Ac-H4 Komplexe wurde bestimmt durch die Messung des Resonanzenergietransfers von dem Streptavidin-Eu-Chelat zum anti-6His-XL665 Antikörper der sich in der Reaktion befindet. Dafür wurden die Fluoreszenzemission bei 620 nm und 665 nm nach Anregung bei 330-350 nm in einem TR-FRET
- 20 Messgerät, z.B. ein Rubystar oder Pherastar (beide von BMG Lab Technologies, Offenburg, Germany) oder ein Viewlux (Perkin-Elmer), gemessen. Das Verhältnis der Emission bei 665 nm und bei 622 nm (Ratio) wurde als Indikator für die Menge der gebildeten BRD4(2)/Ac-H4 Komplexe genommen.
- 25 Die erhaltenen Daten (Ratio) wurden normalisiert, wobei 0% Inhibition dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte) entsprach, bei denen alle Reagenzien enthalten waren. Dabei wurden anstatt von Testsubstanzen 50 nl DMSO (100%) eingesetzt. Inhibition von 100% entsprach dem Mittelwert aus den Messwerten eines Satzes von Kontrollen (üblicherweise 32 Datenpunkte), bei denen alle Reagenzien außer BRD4(2) enthalten
- 30 waren. Die Bestimmung des IC₅₀ Wertes erfolgte durch Regressionsanalyse auf Basis einer 4-Parameter Gleichung (Minimum, Maximum, IC₅₀, Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$).

35 3. PLK-1 Enzym-Assay

Für den Kinaseassay wird aus Insektenzellen (Hi5) exprimiertes, durch Glutathion-Sepharose-

Affinitätschromatographie und anschließender Gel-filtration (Superdex 75) gereinigtes rekombinantes Fusionsprotein bestehend aus GST und PLK-1 (Kinase Domäne 33-345; MW 36 kDa, conc 0,8 µg/µl) verwendet. Aliquots hiervon werden in flüssigem Stickstoff weggefroren und bei -80°C gelagert und nach dem Auftauen nur einmal verwendet.

5

Bei dem verwendeten Assay handelt es sich um einen indirekten HTRF-Assay, bei dem folgende Materialien und Verfahrensweisen zum Einsatz kamen.

Als Substrat für die Kinasereaktion wird das biotinylierte Peptid Btn-Ahx-KKLNRTLSFAEPG-Amid x TFA, von Biosyntan, Probennummer: 6178.1 (C-Terminus in Amidform) verwendet.

- 10 Hierbei handelt es sich um eine artifizielle Sequenz, die von keinem bekannten Protein abgeleitet wurde. 50 nl der in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelösten Testverbindungen (Endkonzentrationen : 0 µM und Konzentrationen im Bereich von 0,001 – 20 µM) werden mit 2 µl PLK-1 Enzym Arbeitslösung im Arbeitspuffer [25 mM MgCl₂; 1mM DTT; 50 mM Hepes pH 7,0; 0,01% NP40; 1x Complete; 0,05% BSA] für 30 min vorinkubiert. Anschließend wird die Kinase-
- 15 Reaktion durch Zugabe von 3 µl Substratlösung [Adenosintriphosphate (ATP) und 1,4 µM Substratpeptid (Biotin-Ttds- KKLNRTLSFAEPG -NH₂)] in Arbeitspuffer gestartet, und nach 30 min durch Zugabe einer Abstopp-Lösung (100 mM EDTA, 100 mM Hepes pH 7,5, 800 mM Kaliumfluorid, 0,12% BSA, 0,4 µM SA-XLent (0,05 µM, von CIS bio international, Marcoule, Frankreich), Eu³⁺ Cryptate-conjugated Rabbit anti-Mouse IgG (1,5 nM; ein mit Europiumkryptat
- 20 markierter Anti-Maus-IgG-Antikörper von CIS bio international, Marcoule, Frankreich), 1 nM Anti-phospho-Serine Kinase (ein phospho-spezifischer Antikörper von Upstate Biotechnology, Dundee, Schottland), gestoppt, und bei 4°C über Nacht inkubiert.
- Für den Versuch mit niedriger ATP Konzentration werden eine 1,25 ng/µl PLK-1 Arbeitslösung und 16,7 µM ATP verwendet, für den Versuch mit hoher ATP Konzentration werden eine 0,039
- 25 ng/µl PLK-1 Arbeitslösung und 16,7 mM ATP verwendet.

- Danach wird die Menge des phosphorylierten Substratpeptids durch Messung des Resonanzenergietransfers vom Europium-markierten Antikörperkomplex zum Streptavidine-XLent bestimmt. Zu diesem Zweck wird die Fluoreszenzemission bei 620 nm und 665 nm nach Anregung
- 30 bei 350 nm in einem HTRF-Messgerät, z. B. Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Deutschland) oder Viewlux (Perkin-Elmer), bestimmt. Das Verhältnis der Emissionen bei 665 nm und bei 620 nm wird als Maß für die Menge des phosphorylierten Substratpeptids verwendet. Die Daten werden normalisiert (Enzymreaktion ohne Inhibitor = 0 % Inhibition, alle anderen Assaykomponenten, aber kein Enzym = 100 % Inhibition), und IC₅₀-Werte werden mit einer 4
- 35 Parameter-Gleichung berechnet (Minimum, Maximum, IC₅₀, Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind im Gegensatz zu sehr ähnlichen Verbindungen des Standes der Technik deutlich weniger aktiv. Als Referenzen dienen Beispielsweise 4-[(1-Cyclopentyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-N-cyclopropyl-3-methoxybenzamid (Referenz 1: Beispiel 48, US2006/0009457) und 4-[(1-Cyclopentyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid (Referenz2: Beispiel 52, US2006/0009457).

10 4. Zell-Assay

Zellproliferationsassay

In Übereinstimmung mit der Erfindung, wurde die Fähigkeit der Substanzen die Zellproliferation zu hemmen bestimmt. Die Zellviabilität wurde mittels des alamarBlue® Reagenz (Invitrogen) in einem Victor X3 Multilabel Reader (Perkin Elmer) bestimmt. Die Anregungswellenlänge war 530 nm und die Emissionswellenlänge 590 nm.

Die MOLM-13-Zellen (DSMZ, ACC 554) wurden zu einer Konzentration von 4000 Zellen/Well in 100µl Wachstumsmedium (RPMI1640, 10% FCS) auf 96well Microtiterplatten ausgesät (Methode 1).

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

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

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

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

Nach einer Übernachtinkubation bei 37°C wurden die Fluoreszenzwerte bestimmt (CI Werte). Dann wurden die Platten mit verschiedenen Substanzverdünnungen behandelt (1E-5 M, 3E-6 M, 1E-6M, 3E-7 M, 1E-7 M, 3E-8 M, 1E-8 M) und während 96 (MOLM-13-, B16F10-, CHL-1-Zellen) oder 120 (MOLP-8-Zellen) Stunden bei 37°C inkubiert. Anschließend wurden die Fluoreszenzwerte bestimmt (CO Werte). Für die Datenanalyse wurden die CI Werte von den CO Werten abgezogen und die Ergebnisse verglichen zwischen Zellen, die mit verschiedenen

Verdünnungen der Substanz oder nur mit Pufferlösung behandelt wurden. Die IC50-Werte (Substanzkonzentration, die für eine 50%ige Hemmung der Zellproliferation notwendig ist) wurden daraus berechnet.

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

Die Substanzen wurden in den Zelllinien der Tabelle 2 untersucht, die beispielhaft die angegebenen Indikationen vertreten.

5

Tabelle 2:

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

4. Ergebnisse:

4.1 Bindungsassay

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

Tabelle 3:

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
1	91
2	55
3	95
4	135
5	61
6	110
7	146
8	366
9	94
10	38
11	59
12	32
13	35
14	18
15	121
16	33
17	224

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
18	509
19	58
20	123
21	65
22	119
23	20
24	34
25	43
26	26
27	34
28	109
29	90
30	34
31	157
32	9250
33	5350

10

15

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

Tabelle 4:

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
1	229
2	193
3	404
4	90
5	337
6	59
7	47
8	167
9	96
10	145
11	171
12	76
13	141
14	45
15	64
16	87

Beispiel	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
17	56
18	40
19	144
21	200
21	101
22	54
23	69
24	98
25	91
26	58
28	50
29	29
30	49
31	22
32	5450
33	2410

Kinase Aktivitätsassay

Die Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse des PLK-1-Assays bei 10 μ M ATP für die Referenzverbindungen und für ausgesuchte Beispiele:

5

Tabelle 5

Beispiel	IC₅₀ [PLK-1] (nmol/l, 10 μM ATP)
Referenz 1	29
Referenz 2	25
1	16300

10

4.2 Zell-Proliferationsassay

Die Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse aus den Zellproliferationsassays.

15 **Tabelle 6:**

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

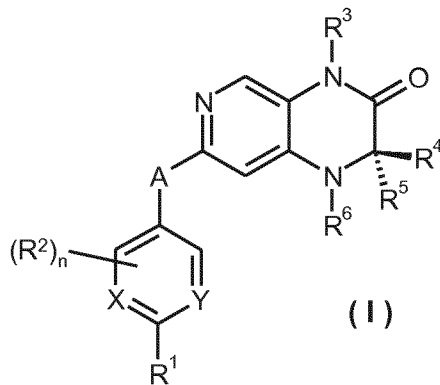
Beispiel	IC₅₀ (MOLM-13) (nmol/l) Methode 1	IC₅₀ (MOLM-13) (nmol/l) Methode 2	IC₅₀ (MOLP-8) (nmol/l)	IC₅₀ (B16F10) (nmol/l)	IC₅₀ (CHL-1) (nmol/l)
1		1200			
2	395		428	1010	395
3		1260			
4		470			
5		1190			

6		834			
7	132		121	549	87
8		1200			
9		162			
10		1480			
11		1910			
12	361		529	2720	327
13		270			
14		43			
15		310			
16		94			
18		571			
19	530		502	590	376
20		632			
21		339			
22		614			
23		57			
24		266			
25		217			
26	225		182	252	280
27		119			
28		241			
29	69		84	139	76
31		338			
32		>10000			
33		7520			

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5



in der

10

A für -NH-, -N(C₁-C₃-Alkyl)- oder -O- steht,

X für -N-, -CH- oder -CR²- steht,

Y für -N-, -CH- oder -CR²- steht,

n für 0, 1 oder 2 steht,

15

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

oder

20

für 5-gliedriges monocyclisches Heteroaryl- steht, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkynyl-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio-, Halogen-C₁-C₄-Alkylthio-, -NR¹⁰R¹¹, -C(=O)OR¹², -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹,

25

R² für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl-, C₂-C₄-Alkynyl-, Halogen-C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- oder Halogen-C₁-C₄-Alkylthio- steht, und falls n für 2 steht, kann R² gleich oder verschieden sein,

R³ für Methyl- oder Ethyl- steht,

R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,

R⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl- steht,

30

oder

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

- substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-, mit der Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist,
- 5 R⁸ für Cyano, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder -C(=O)OR¹² steht,
 R⁹ für C₁-C₆-Alkyl- oder C₃-C₈-Cycloalkyl- steht,
 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Oxo, C₁-C₃-Alkoxy- oder -NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für Fluor-C₁-C₃-Alkyl-,
 10 C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,
 worin C₃-C₈-Cycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Alkoxy- oder -NR¹³R¹⁴, und worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder
 15 zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
 oder
 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl-, C₅-C₁₁-Heterospirocycloalkyl-, verbrücktes C₆-C₁₂-Heterocycloalkyl- oder C₆-C₁₂-Heterobicycloalkyl-
 20 stehen, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Hydroxy, Fluor, Oxo, Cyano, C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Cyclopropylmethyl-, C₁-C₃-Alkyl-carbonyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,
 R¹² für C₁-C₆-Alkyl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- steht, und
 25 R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl- stehen,
 oder
 R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-,
 30 Cyclopropylmethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,

und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen die (*R*)-Form überwiegt sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in der
- A für -NH- oder -N(Methyl)- steht,
- X für -CH- steht,
- Y für -CH- steht,
- 5 n für 0, 1 oder 2 steht,
- R¹ für -S(=O)₂R⁷, -NR¹⁰R¹¹ oder -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹ steht,
oder
für Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl- oder Thiadiazolyl- steht, die
unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
10 substituiert sind mit Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-,
C₁-C₃-Alkoxy-, Trifluormethoxy- oder -NR¹⁰R¹¹,
- R² für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Cyano, Methyl-, Methoxy-, Ethyl-
oder Ethoxy- steht, und falls n für 2 steht, kann R² gleich oder verschieden
sein,
- 15 R³ für Methyl- oder Ethyl- steht,
- R⁴ für Wasserstoff, Methyl- oder Ethyl- steht,
- R⁵ für Wasserstoff, Methyl- oder Ethyl- steht,
- R⁶ für C₂-C₅-Alkyl- steht,
oder
20 für Methyl- oder Ethyl- steht, das einfach substituiert ist mit
C₁-C₃-Alkoxy-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder
dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor,
Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
25 worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits
unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Methyl-,
oder
für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die
unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
30 substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-,
oder
für Phenyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl- steht, die unsubstituiert sind
oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit Fluor,
Chlor, Methyl- oder 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
35 worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist
oder einfach substituiert ist mit Methyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-,
R⁷ für C₁-C₆-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit

- Cyano, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Alkylamino-, Phenyl- oder 4- bis 8-gliedrigem Heterocycloalkyl-,
worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit Fluor, Chlor,
5 Brom, Cyano, C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-, und
worin das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
10 für Fluor-C₁-C₃-Alkyl- steht,
oder
für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 8-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-, mit der
15 Maßgabe, dass das 4- bis 8-gliedrige Heterocycloalkyl- nicht über ein Stickstoffatom an die Carbonyl- beziehungsweise Sulfonyl-Gruppe in R¹ gebunden ist,
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit Hydroxy, Oxo oder -NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder
20 für C₃-C₆-Cycloalkyl- oder 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,
worin C₃-C₆-Cycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder NR¹³R¹⁴, und
worin das 5- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden
25 substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
oder
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl- oder C₆-C₁₀-Heterospirocycloalkyl-
stehen, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder
30 verschieden substituiert sind mit Hydroxy, Fluor, Oxo, C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Acetyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-, und
R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₂-Alkyl- stehen,
oder
35 R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-, Cyclopropylmethyl- oder

tert-Butoxycarbonyl-,

und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen die (*R*)-Form überwiegt sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze.

5

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

A für -NH- steht,

X für -CH- steht,

10 Y für -CH- steht,

n für 0 oder 1 steht,

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

oder

15 für Oxazolyl- oder Oxadiazolyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl-,

R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl- oder Methoxy- steht,

R³ für Methyl- steht,

R⁴ für Methyl- oder Ethyl- steht,

R⁵ für Wasserstoff steht,

20 R⁶ für C₃-C₅-Alkyl- steht,

oder

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

worin das 4- bis 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits

25 unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl-,

oder

für C₃-C₈-Cycloalkyl- oder 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- steht, die unsubstituiert sind oder ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sind mit C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-,

30 oder

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

R⁷ für C₁-C₄-Alkyl- steht, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Cyano, Phenyl- oder 5- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl-,

35 worin Phenyl- seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach,

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

Methyl- oder Methoxy-, und worin das 5- bis 6-gliedrige

- Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
- oder
- für Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder 2,2,2-Trifluorethyl- steht,
- 5 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder einfach mit -NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für C₅-C₆-Cycloalkyl- oder 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen,
- worin C₅-C₆-Cycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl- oder -NR¹³R¹⁴, und
- 10 worin das 6-gliedrige Heterocycloalkyl- seinerseits unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit C₁-C₃-Alkyl-,
- oder
- R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 5- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl- oder C₆-C₈-Heterospirocycloalkyl- stehen, die unsubstituiert sind oder einfach substituiert sind mit
- 15 C₁-C₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl-, 2,2,2-Trifluorethyl- oder *tert*-Butoxycarbonyl-, und
- R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für Methyl- stehen,
- oder
- 20 R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für 6-gliedriges Heterocycloalkyl- stehen, das unsubstituiert ist oder einfach substituiert ist mit Methyl- oder Cyclopropylmethyl-,
- und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen
- 25 die (*R*)-Form überwiegt sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
- 30 A für -NH- steht,
- X für -CH- steht,
- Y für -CH- steht,
- n für 0 oder 1 steht,
- R¹ für -S(=O)₂R⁷ oder -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹ steht,
- 35 R² für Wasserstoff, Methyl- oder Methoxy- steht,
- R³ für Methyl- steht,
- R⁴ für Methyl- steht,

- 132 -

- R⁵ für Wasserstoff steht,
 R⁶ für Isopropyl- steht,
 oder
 für Benzyl- steht,
 5 oder
 für Cycloheptyl- steht,
 oder
 für Tetrahydropyranyl- steht,
 R⁷ für C₁-C₃-Alkyl- steht,
 10 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für unsubstituiertes oder
 einfach mit -NR¹³R¹⁴ substituiertes C₁-C₃-Alkyl-, oder für Cyclohexyl-
 oder Piperidinyl- stehen,
 worin Cyclohexyl- seinerseits einfach substituiert ist mit -NR¹³R¹⁴,
 und
 15 worin das Piperidinyl- seinerseits einfach substituiert ist mit Methyl-,
 oder
 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für
 Piperazinyl- oder 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl- stehen, die unsubstituiert
 sind oder einfach substituiert sind mit Methyl-, Isopropyl- oder
 20 2,2,2-Trifluorethyl-, und
 R¹³ und R¹⁴ jeweils für Methyl- stehen,
 oder
 R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für
 Piperazinyl- stehen, das einfach substituiert ist mit Methyl- oder
 25 Cyclopropylmethyl-,

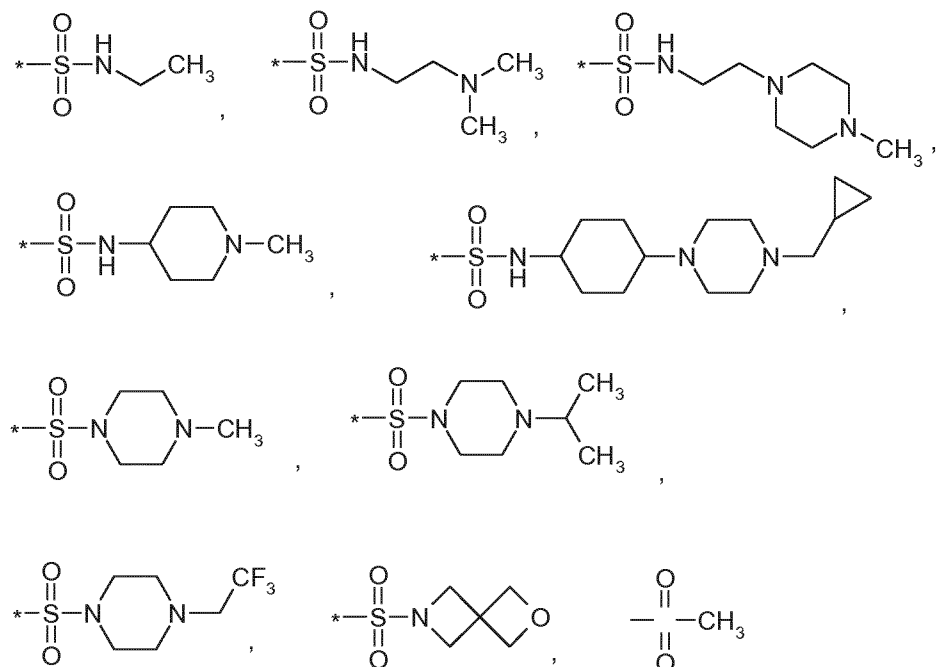
und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen die (*R*)-Form überwiegt sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze.

30

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

- A für -NH- steht,
 X für -CH- steht,
 Y für -CH- steht,
 35 n für 0 oder 1 steht,
 R¹ für

- 133 -



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

R² für Wasserstoff oder Methoxy- steht,

5 R³ für Methyl- steht,

R⁴ für Methyl- steht,

R⁵ für Wasserstoff steht, und

R⁶ für Isopropyl- steht,

oder

10 für Benzyl- steht,

oder

für Cycloheptyl- steht,

oder

für Tetrahydropyran-4-yl- steht,

15

und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen die (*R*) Form überwiegt, sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze.

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

2,4-Dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

- (2*R*)-2,4-Dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2H)-on;
- 2,4-Dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2H)-on;
- 4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl)amino]-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]benzolsulfonamid;
- N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{{2,4-dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl}amino}benzolsulfonamid;
- 1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2H)-on;
- (2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2H)-on;
- 1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3(2H)-on;
- 4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl)amino]-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid;
- 4-{{2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl}amino}-*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid;
- 4-{{2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl}amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;
- 4-{{(2*R*)-2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl}amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;
- N*-{*cis*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{2,4-dimethyl-3-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-7-yl}amino}benzolsulfonamid;

- 4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-*N*-
{*cis*-4-[4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}benzolsulfonamid;
- 1-Benzyl-7-({3-methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl} amino)-2,4-
5 dimethyl-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;
- 4-[(1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-*N*-
(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;
- 10 1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-
yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;
- (2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-
yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;
- 15 (2*R*)-7-{{2-Methoxy-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylsulfonyl)phenyl} amino} -2,4-
dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;
- 2,4-Dimethyl-1-(propan-2-yl)-7-[(4-{[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}
20 phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;
- N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-{{2,4-dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-
tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl} amino} benzolsulfonamid;
- 25 2,4-Dimethyl-1-(propan-2-yl)-7-[(4-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-
yl]sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;
- N*-{*cis*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{{2,4-dimethyl-3-oxo-1-
(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl} amino} benzolsulfonamid;
- 30 4-{{2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-
yl} amino} -*N*-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]benzolsulfonamid;
- 4-{{2,4-Dimethyl-3-oxo-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-
35 yl} amino} -*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;
- 1-Cyclopentyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl} amino)-1,4-

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

4-[(1-Cyclopentyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-yl)amino]-
N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

5

(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-{{4-(methylsulfonyl)phenyl}amino}-1,4-dihydropyrido[3,4-
b]pyrazin-3(2H)-on;

4-{{(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-
yl}amino}-*N*-ethylbenzolsulfonamid;

10

4-{{(2*R*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-7-
yl}amino}-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzolsulfonamid;

15

(2*R*)-1-Benzyl-7-({4-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-2,4-dimethyl-
1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

(2*S*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}amino)-1,4-
dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on;

20

und

(2*S*)-1-Benzyl-2,4-dimethyl-7-[(4-{{4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-
yl}sulfonyl}phenyl)amino]-1,4-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-3(2H)-on,

25

und deren Racemate, Diastereomere, (*R*)-Enantiomere und Isomerengemische, in welchen
die (*R*) Form überwiegt, sowie Polymorphe und physiologisch verträgliche Salze.

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

16. Verbindungen in Kombination gemäß Anspruch 14, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

5

17. Verbindungen in Kombination gemäß Anspruch 14, zur Prophylaxe und/ oder Therapie von viralen Infektionen, neurodegenerativen Erkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.

10

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/063299

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D471/04 C07D519/00 A61K31/4985 A61P35/00 A61P9/10
 A61P15/08 A61P25/28 A61P29/00 A61P31/12
 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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/005510 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HOFFM) 19 January 2006 (2006-01-19) cited in the application the whole document -----	1-17
Y	WO 03/020722 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HOFFMANN MATTHIAS [DE]; GRAUERT MATT) 13 March 2003 (2003-03-13) cited in the application das ganze Dokument; insbesondere, die Seite 4, Zeile 20 - Seite 5, Zeile 6: die Definition des Restes R9 ----- -/--	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 12 October 2015	Date of mailing of the international search report 20/10/2015
--	--

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 Fink, Dieter
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/063299

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PIETRO CICERI ET AL: "Dual kinase-bromodomain inhibitors for rationally designed polypharmacology", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, vol. 10, no. 4, 2 March 2014 (2014-03-02), pages 305-312, XP055171497, ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/nchembio.1471 das ganze Dokument; insbesondere, die Verbindungen "BI-2536", "BI-6727" und "BI-D1870" gemäss Seite 306 (siehe, das Kapitel "RESULTS" und die "Figure 1")</p> <p>-----</p>	1-17
A	<p>WO 2013/071217 A1 (OSI PHARMACEUTICALS LLC [US]) 16 May 2013 (2013-05-16) cited in the application the whole document</p> <p>-----</p>	1-17
A	<p>WO 2006/021548 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; STADTMUELLER HEINZ [AT]; ENGELHARDT HAR) 2 March 2006 (2006-03-02) das ganze Dokument; insbesondere, Ansprüche 1 und 11 und die Beispiele</p> <p>-----</p>	1,2,7-17
A	<p>EP 1 632 493 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 8 March 2006 (2006-03-08) das ganze Dokument; insbesondere, Anspruch 1, die Beispiele 4-6 und die Seite 28, Absatz [0111] - Absatz [0113]</p> <p>-----</p>	1,2,7-17
A	<p>US 2013/225593 A1 (EICKMEIER CHRISTIAN [DE] ET AL) 29 August 2013 (2013-08-29) das ganze Dokument; insbesondere, Anspruch 1, die Beispiele 43 und 53 und die Seite 2, Absatz [0012]</p> <p>-----</p>	1-3,7,9, 12-14,17
A	<p>WO 01/19825 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; DENNY WILLIAMS ALEXANDER [NZ]; DOBRUSIN ELLEN) 22 March 2001 (2001-03-22) das ganze Dokument; insbesondere, Ansprüche 3, 12 und 22</p> <p>-----</p>	1-5,7-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2015/063299

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see extra sheet

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 4-6 (in full); 1-3, 7-17 (in part)

The compounds of the present claim 1, in which the group R1 is an $-S(=O)_2R_7$, an $-S(=O)(=NR_8)R_9$, or an $-S(=O)_2NR_{10}R_{11}$ group;

2. Claims: 1, 7-17 (all in part)

The compounds of the present claim 1, in which the group R1 is halogen;

3. Claims: 1, 7-17 (all in part)

The compounds of the present claim 1, in which the group R1 is cyano;

4. Claims: 1, 7-17 (all in part)

The compounds of the present claim 1, in which the group R1 is a $-C(=O)R_7$ group;

5. Claims: 1, 2, 7-17 (all in part)

The compounds of the present claim 1, in which the group R1 is an $NR_{10}R_{11}$ group;

6. Claims: 1-3, 7-17 (all in part)

The compounds of the present claim 1, in which the group R1 is a 5-membered monocyclic heteroaryl.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/063299

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006005510	A1	19-01-2006	CA 2573092 A1 19-01-2006
			DE 102004033670 A1 02-02-2006
			EP 1768981 A1 04-04-2007
			JP 5142713 B2 13-02-2013
			JP 2008505157 A 21-02-2008
			US 2006009457 A1 12-01-2006
			US 2010029642 A1 04-02-2010
			WO 2006005510 A1 19-01-2006

WO 03020722	A1	13-03-2003	AR 036586 A1 22-09-2004
			AT 332898 T 15-08-2006
			CA 2458699 A1 13-03-2003
			CN 1551881 A 01-12-2004
			CO 5560575 A2 30-09-2005
			DK 1427730 T3 06-11-2006
			EC SP045003 A 28-04-2004
			EP 1427730 A1 16-06-2004
			ES 2268093 T3 16-03-2007
			HR P20040213 A2 28-02-2005
			HU 0401293 A2 28-10-2004
			IL 160440 A 01-09-2009
			JP 3876254 B2 31-01-2007
			JP 2005501904 A 20-01-2005
			KR 20040029465 A 06-04-2004
			MX PA04002067 A 07-06-2004
			MY 129751 A 30-04-2007
			NO 328804 B1 18-05-2010
			NZ 531928 A 28-10-2005
			PT 1427730 E 30-11-2006
			UA 76512 C2 15-07-2004
			UY 27427 A1 31-03-2003
			WO 03020722 A1 13-03-2003
			YU 27304 A 17-08-2006
ZA 200401365 A 27-05-2005			

WO 2013071217	A1	16-05-2013	EP 2776444 A1 17-09-2014
			JP 2015501793 A 19-01-2015
			US 2014315911 A1 23-10-2014
			WO 2013071217 A1 16-05-2013

WO 2006021548	A1	02-03-2006	CA 2578560 A1 02-03-2006
			EP 1784406 A1 16-05-2007
			JP 2008510771 A 10-04-2008
			US 2006046990 A1 02-03-2006
			WO 2006021548 A1 02-03-2006

EP 1632493	A1	08-03-2006	AR 050611 A1 08-11-2006
			CA 2578838 A1 02-03-2006
			EP 1632493 A1 08-03-2006
			EP 1786818 A1 23-05-2007
			JP 2008510750 A 10-04-2008
			US 2006052383 A1 09-03-2006
			US 2008108812 A1 08-05-2008
			US 2008113992 A1 15-05-2008
			US 2008194818 A1 14-08-2008
			WO 2006021378 A1 02-03-2006

US 2013225593	A1	29-08-2013	NONE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/063299

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0119825	A1	22-03-2001	AU 777468 B2 21-10-2004
			AU 5629500 A 17-04-2001
			BG 106594 A 29-12-2002
			BR 0013952 A 14-05-2002
			CA 2393896 A1 22-03-2001
			CN 1373763 A 09-10-2002
			CR 6586 A 02-02-2004
			CZ 20020846 A3 12-02-2003
			DZ 3186 A1 22-03-2001
			EE 200200140 A 15-04-2003
			EP 1409487 A1 21-04-2004
			HU 0202713 A2 28-12-2002
			IS 6298 A 13-03-2002
			JP 2003509425 A 11-03-2003
			MA 26819 A1 20-12-2004
			MX PA02001108 A 20-08-2002
			NO 20021239 A 13-03-2002
			NZ 516872 A 31-10-2003
			OA 12010 A 19-04-2006
			PL 353269 A1 03-11-2003
			SK 3542002 A3 01-04-2003
			US 2003130286 A1 10-07-2003
			US 2007049600 A1 01-03-2007
			WO 0119825 A1 22-03-2001
			YU 18502 A 31-12-2004
			ZA 200200896 A 30-07-2003

Feld Nr. I Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz(en) (Fortsetzung von Punkt 1 c) auf Blatt 1)

1. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde, ist die internationale Recherche auf der Grundlage eines Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- a) im Anmeldezeitpunkt Bestandteil der internationalen Anmeldung war und
- in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 vorlag.
- in Papierform oder in Form einer Bilddatei vorlag.
- b) zusammen mit der internationalen Anmeldung gemäß Regel 13ter.1 a) PCT nur für die Zwecke der internationalen Recherche in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 eingereicht wurde.
- c) nach dem internationalen Anmeldedatum nur für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde, und zwar
- in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 (Regel 13ter.1 a)).
- in Papierform oder in Form einer Bilddatei (Regel 13ter.1 b) und Abschnitt 713 der Verwaltungsvorschriften).
2. In dem Fall, dass mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls eingereicht wurde, wurden zusätzlich die erforderlichen Erklärungen eingereicht, dass die Informationen in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien denen entsprechen, die im Anmeldezeitpunkt Bestandteil der Anmeldung waren, bzw. dass sie nicht über den Offenbarungsgehalt der Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen.
3. Zusätzliche Bemerkungen:

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/063299

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D471/04 C07D519/00 A61K31/4985 A61P35/00 A61P9/10 A61P15/08 A61P25/28 A61P29/00 A61P31/12 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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2006/005510 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HOFFM) 19. Januar 2006 (2006-01-19) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-17
Y	WO 03/020722 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HOFFMANN MATTHIAS [DE]; GRAUERT MATT) 13. März 2003 (2003-03-13) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument; insbesondere, die Seite 4, Zeile 20 - Seite 5, Zeile 6: die Definition des Restes R9 ----- -/--	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
12. Oktober 2015	20/10/2015	
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 Fink, Dieter	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>PIETRO CICERI ET AL: "Dual kinase-bromodomain inhibitors for rationally designed polypharmacology", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, Bd. 10, Nr. 4, 2. März 2014 (2014-03-02), Seiten 305-312, XP055171497, ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/nchembio.1471 das ganze Dokument; insbesondere, die Verbindungen "BI-2536", "BI-6727" und "BI-D1870" gemäss Seite 306 (siehe, das Kapitel "RESULTS" und die "Figure 1")</p> <p>-----</p>	1-17
A	<p>WO 2013/071217 A1 (OSI PHARMACEUTICALS LLC [US]) 16. Mai 2013 (2013-05-16) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-17
A	<p>WO 2006/021548 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; STADTMUELLER HEINZ [AT]; ENGELHARDT HAR) 2. März 2006 (2006-03-02) das ganze Dokument; insbesondere, Ansprüche 1 und 11 und die Beispiele</p> <p>-----</p>	1,2,7-17
A	<p>EP 1 632 493 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 8. März 2006 (2006-03-08) das ganze Dokument; insbesondere, Anspruch 1, die Beispiele 4-6 und die Seite 28, Absatz [0111] - Absatz [0113]</p> <p>-----</p>	1,2,7-17
A	<p>US 2013/225593 A1 (EICKMEIER CHRISTIAN [DE] ET AL) 29. August 2013 (2013-08-29) das ganze Dokument; insbesondere, Anspruch 1, die Beispiele 43 und 53 und die Seite 2, Absatz [0012]</p> <p>-----</p>	1-3,7,9, 12-14,17
A	<p>WO 01/19825 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; DENNY WILLIAMS ALEXANDER [NZ]; DOBRUSIN ELLEN) 22. März 2001 (2001-03-22) das ganze Dokument; insbesondere, Ansprüche 3, 12 und 22</p> <p>-----</p>	1-5,7-17

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 4-6(vollständig); 1-3, 7-17(teilweise)

die Verbindungen des vorliegenden Anspruchs 1, in denen die Gruppe R1 für eine -S(=O)2R7, eine -S(=O)(=NR8)R9, oder eine -S(=O)2NR10R11 Gruppe steht;

2. Ansprüche: 1, 7-17(alle teilweise)

die Verbindungen des vorliegenden Anspruchs 1, in denen die Gruppe R1 für Halogen steht;

3. Ansprüche: 1, 7-17(alle teilweise)

die Verbindungen des vorliegenden Anspruchs 1, in denen die Gruppe R1 für Cyano steht;

4. Ansprüche: 1, 7-17(alle teilweise)

die Verbindungen des vorliegenden Anspruchs 1, in denen die Gruppe R1 für eine -C(=O)R7 Gruppe steht;

5. Ansprüche: 1, 2, 7-17(alle teilweise)

die Verbindungen des vorliegenden Anspruchs 1, in denen die Gruppe R1 für eine NR10R11 Gruppe steht;

6. Ansprüche: 1-3, 7-17(alle teilweise)

die Verbindungen des vorliegenden Anspruchs 1, in denen die Gruppe R1 für ein 5-gliedriges monocyclisches Heteroaryl steht;

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/063299

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006005510	A1	19-01-2006	CA 2573092 A1 19-01-2006
			DE 102004033670 A1 02-02-2006
			EP 1768981 A1 04-04-2007
			JP 5142713 B2 13-02-2013
			JP 2008505157 A 21-02-2008
			US 2006009457 A1 12-01-2006
			US 2010029642 A1 04-02-2010
			WO 2006005510 A1 19-01-2006
WO 03020722	A1	13-03-2003	AR 036586 A1 22-09-2004
			AT 332898 T 15-08-2006
			CA 2458699 A1 13-03-2003
			CN 1551881 A 01-12-2004
			CO 5560575 A2 30-09-2005
			DK 1427730 T3 06-11-2006
			EC SP045003 A 28-04-2004
			EP 1427730 A1 16-06-2004
			ES 2268093 T3 16-03-2007
			HR P20040213 A2 28-02-2005
			HU 0401293 A2 28-10-2004
			IL 160440 A 01-09-2009
			JP 3876254 B2 31-01-2007
			JP 2005501904 A 20-01-2005
			KR 20040029465 A 06-04-2004
			MX PA04002067 A 07-06-2004
			MY 129751 A 30-04-2007
			NO 328804 B1 18-05-2010
			NZ 531928 A 28-10-2005
			PT 1427730 E 30-11-2006
			UA 76512 C2 15-07-2004
			UY 27427 A1 31-03-2003
			WO 03020722 A1 13-03-2003
YU 27304 A 17-08-2006			
ZA 200401365 A 27-05-2005			
WO 2013071217	A1	16-05-2013	EP 2776444 A1 17-09-2014
			JP 2015501793 A 19-01-2015
			US 2014315911 A1 23-10-2014
			WO 2013071217 A1 16-05-2013
WO 2006021548	A1	02-03-2006	CA 2578560 A1 02-03-2006
			EP 1784406 A1 16-05-2007
			JP 2008510771 A 10-04-2008
			US 2006046990 A1 02-03-2006
			WO 2006021548 A1 02-03-2006
EP 1632493	A1	08-03-2006	AR 050611 A1 08-11-2006
			CA 2578838 A1 02-03-2006
			EP 1632493 A1 08-03-2006
			EP 1786818 A1 23-05-2007
			JP 2008510750 A 10-04-2008
			US 2006052383 A1 09-03-2006
			US 2008108812 A1 08-05-2008
			US 2008113992 A1 15-05-2008
			US 2008194818 A1 14-08-2008
			WO 2006021378 A1 02-03-2006
US 2013225593	A1	29-08-2013	KEINE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/063299

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0119825	A1	22-03-2001	AU 777468 B2 21-10-2004
			AU 5629500 A 17-04-2001
			BG 106594 A 29-12-2002
			BR 0013952 A 14-05-2002
			CA 2393896 A1 22-03-2001
			CN 1373763 A 09-10-2002
			CR 6586 A 02-02-2004
			CZ 20020846 A3 12-02-2003
			DZ 3186 A1 22-03-2001
			EE 200200140 A 15-04-2003
			EP 1409487 A1 21-04-2004
			HU 0202713 A2 28-12-2002
			IS 6298 A 13-03-2002
			JP 2003509425 A 11-03-2003
			MA 26819 A1 20-12-2004
			MX PA02001108 A 20-08-2002
			NO 20021239 A 13-03-2002
			NZ 516872 A 31-10-2003
			OA 12010 A 19-04-2006
			PL 353269 A1 03-11-2003
			SK 3542002 A3 01-04-2003
			US 2003130286 A1 10-07-2003
			US 2007049600 A1 01-03-2007
			WO 0119825 A1 22-03-2001
			YU 18502 A 31-12-2004
			ZA 200200896 A 30-07-2003