

(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

3. April 2014 (03.04.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2014/048945 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/069902

(22) Internationales Anmeldedatum:

25. September 2013 (25.09.2013)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

12186658.6 28. September 2012 (28.09.2012) EP

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

(72) Erfinder: SCHMEES, Norbert; Bondickstr. 61, 13469 Berlin (DE). KUHNKE, Joachim; Schulstr. 16, 14482 Potsdam (DE). HAENDLER, Bernard; Am Biberbau 8, 13465 Berlin (DE). NEUHAUS, Roland; Lauenburger Str. 28, 12157 Berlin (DE). LEJEUNE, Pascale; Benekendorffstrasse 85a, 13469 Berlin (DE). SIEGEL, Stephan; Aschaffenburger Str. 6, 10779 Berlin (DE).

KRÜGER, Martin; Heerruferweg 7 A, 13465 Berlin (DE). FERNANDEZ-MONTALVAN, Amaury Ernesto; Kopenhagen Str. 42, 10437 Berlin (DE). KÜNZER, Hermann; Turiner Str. 4, 13347 Berlin (DE). GALLENKAMP, Daniel; Kaulbachstr. 7, 42113 Wuppertal (DE).

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

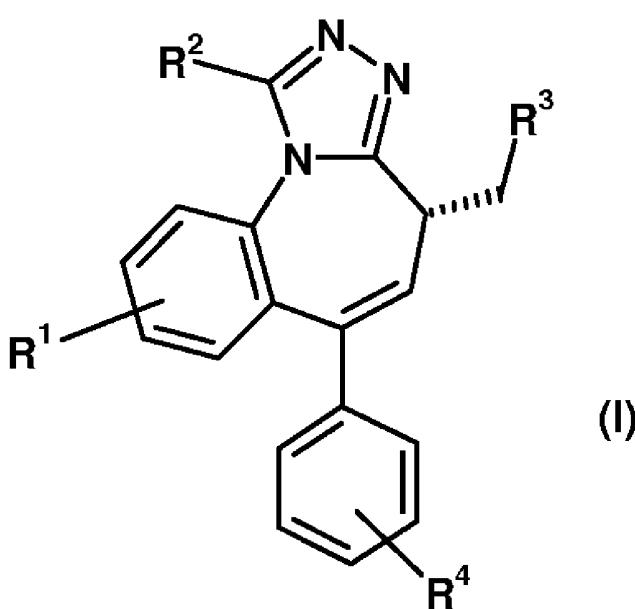
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BET PROTEIN-INHIBITING 5-ARYL TRIAZOLE AZEPINES

(54) Bezeichnung : BET-PROTEININHIBITORISCHE 5-ARYL-TRIAZOLO-AZEPINE



(57) Abstract: The present invention relates to BET protein-inhibiting 5-aryl triazole azepines, particularly BRD4-inhibiting 5-aryl triazole azepines of general formula (I) in which R¹, R², R³ and R⁴ have the meanings indicated in general formula (I). The invention also relates to pharmaceutical agents containing the compounds according to the invention and the prophylactic and therapeutic use thereof in hyperproliferative disorders, particularly in tumorous diseases. Furthermore, this invention relates to the use of BET protein inhibitors in viral infections, in neurodegenerative diseases, in inflammatory diseases, in atherosclerotic diseases and in monitoring male fertility.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitierende, insbesondere BRD4-inhibitierende 5-Aryl-triazolo-azepine der allgemeinen Formel (I) in der R¹, R², R³ und R⁴ die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, pharmazeutische Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyper-proliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen. Des Weiteren betrifft diese Erfindung die Verwendung von BET-Protein-

Proteininhibitoren in viralen Infektionen, in neurodegenerativen Erkrankungen, in inflammatorischen Krankheiten, in atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.



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)*

BET-proteininhibitorische 5-Aryl-triazolo-azepine

Die vorliegende Erfindung betrifft BET-proteininhibitorische, insbesondere BRD4-inhibitorische 5-Aryl-triazolo-azepine, pharmazeutische Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen 5 sowie deren prophylaktische und therapeutische Verwendung bei hyper-proliferativen Erkrankungen, insbesondere bei Tumorerkrankungen. Des Weiteren 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.

10 Die humane BET-Familie (bromodomain and extra C-terminal domain family) hat vier Mitglieder (BRD2, BRD3, BRD4 und BRDT), die zwei verwandte Bromodomänen und eine extraterminale Domäne enthalten (Wu und Chiang, J. Biol. Chem., 2007, 282:13141-13145). Die Bromodomänen sind Proteinregionen die azetylierte Lysinreste erkennen. Solche azetylierte Lysine findet man oft am N-terminalen Ende von Histonen (z. B. Histon 3 oder Histon 4) und sind Merkmale für eine offene Chromatin-Struktur und aktive Gentranskription (Kuo und Allis, Bioessays, 1998, 20:615-626). Zusätzlich können Bromodomänen weitere azetylierte Proteine erkennen. Zum Beispiel bindet BRD4 an RelA, was zur Stimulierung von NF-κB und transkriptioneller Aktivität von inflammatorischen Genen führt (Huang et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:1375-1387). Die 15 extraterminale Domäne von BRD2, BRD3 und BRD4 interagiert mit mehreren Proteinen, die eine Rolle in der Chromatinmodulierung und der Regulation der Genexpression haben (Rahman et al., Mol. Cell. Biol., 2011, 31:2641-2652).

20 Mechanistisch spielen BET-Proteine eine wichtige Rolle im Zellwachstum und im Zellzyklus. Sie sind mit mitotischen Chromosomen assoziiert, was eine Rolle im epigenetischen Gedächtnis nahelegt (Dey et al., Mol. Biol. Cell, 2009, 20:4899-4909; Yang et al., Mol. Cell. Biol., 2008, 28:967-976). BRD4 ist essentiell für die Transkriptionselongation und rekrutiert den 25 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). Folglich wird die Expression von Genen stimuliert, die in der Zellproliferation involviert sind, wie zum Beispiel c-Myc und Aurora B 30 (You et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:5094-5103; Zuber et al., Nature, 2011, doi:10.1038). BRD2 und BRD3 binden an transkribierte Gene in hyperazetylierten Chromatinbereichen und fördern die Transkription durch RNA Polymerase II (LeRoy et al., Mol. Cell, 2008, 30:51-60).

Der Knock-down von BRD4 in verschiedenen Zelllinien führt zu einem G1-Arrest (Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048). Es wurde auch gezeigt, dass BRD4 an Promotorregionen 35 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).

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

- 2 -

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 5 BET-Proteinen BRD3 oder BRD4 und NUT, einem Protein das normalerweise nur im Hoden exprimiert wird, führt zu einer aggressiven Form des Plattenepithelkarzinoms, genannt NUT midline carcinoma (French, Cancer Genet. Cytogenet., 2010, 203:16-20). Das Fusionsprotein verhindert Zelldifferenzierung und fördert Proliferation (Yan et al., J. Biol. Chem., 2011, 286:27663-27675). Das Wachstum von davon abgeleiteten in vivo Modellen wird durch einen 10 BRD4-Inhibitor gehemmt (Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468:1067-1073). Ein Screening für therapeutische Targets in einer akuten myeloiden Leukämiezelllinie (AML) zeigte, dass BRD4 eine wichtige Rolle in diesem Tumor spielt (Zuber et al., Nature, 2011, doi:10.1038). Die Reduktion der BRD4-Expression führt zu einem selektiven Arrest des Zellzyklus und zur Apoptose. Die Behandlung mit einem BRD4-Hemmer verhindert die Proliferation eines AML-Xenografts in vivo. 15 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 Leukemien (Greenwall et al., Blood, 2005, 103:1475-1484).

20 BET-Proteine sind auch an viralen Infektionen beteiligt. BRD4 bindet an das E2 Protein von verschiedenen Papillomaviren und ist wichtig für das Überleben der Viren in latent infizierten Zellen (Wu et al., Genes Dev., 2006, 20:2383-2396). 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 25 al., J. Virol., 2006, 80:8909-8919). Durch Bindung an P-TEFb spielt BRD4 auch eine wichtige Rolle in der Replikation von HIV (Bisgrove et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2007, 104:13690-13695).

BET-Proteine sind zusätzlich an Inflammationsprozessen beteiligt. BRD2-hypomorphe Mäuse zeigen eine reduzierte Inflammation im Fettgewebe (Wang et al., Biochem. J., 2009, 425:71-83). 30 Auch die Infiltration von Makrophagen in weißem Fettgewebe ist in BRD2-defizienten Mäusen reduziert (Wang et al., Biochem. J., 2009, 425:71-83). Es wurde auch gezeigt, dass BRD4 eine Reihe von Genen reguliert, die in der Inflammation involviert sind. In LPS-stimulierten Makrophagen verhindert ein BRD4-Inhibitor die Expression von inflammatorischen Genen, wie zum Beispiel IL-1 oder IL-6 (Nicodeme et al., Nature, 2010, 468:1119-1123). BET-Proteine sind 35 auch in der Regulierung des ApoA1-Gens involviert (Mirguet el al., Bioorg. 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.

- 3 -

- 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 (Mirquet et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22:2963-2967).
- 5 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., J. Biol. Chem., 2012, 287:6387-6405). *In vivo* Versuche in der Maus zeigen, dass die Behandlung
- 10 mit einem BET-Hemmer, der auch BRDT inhibiert, zu einer Abnahme der Spermienproduktion und Infertilität führt (Matzuk et al., Cell, 2012, 150:673-684).

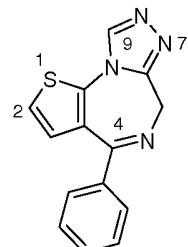
Alle diese Untersuchungen zeigen, dass die BET-Proteine eine essentielle Rolle in verschiedenen Pathologien und auch in der männlichen Fertilität spielen. Es wäre deshalb wünschenswert potente und selektive Inhibitoren zu finden, die die Interaktion zwischen den BET-Proteinen und azetylierten Proteinen verhindern. Diese neuen Inhibitoren sollten auch geeignete pharmakokinetische Eigenschaften haben, die es erlauben *in vivo*, also im Patienten diese Interaktionen zu hemmen.

15

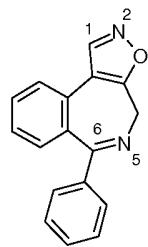
20 Es wurde nun gefunden, dass substituierte 4-Alkyl-6-aryl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepine die erwünschten Eigenschaften aufweisen, d.h. eine BRD4 inhibitorische Wirkung zeigen.

Stand der Technik

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

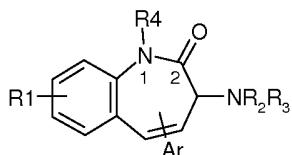


4-Phenyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

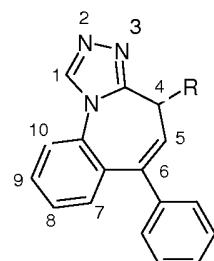


6-Phenyl-4H-isoxazolo[5,4-d][2]benzazepin

- 4 -

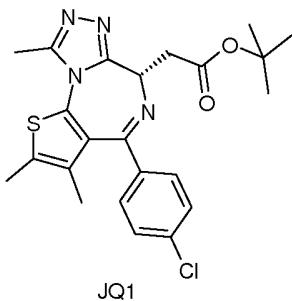


substituierte 3-Amino-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2-one



substituierte 4-Alkyl-6-aryl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepine

- Bezogen auf die chemische Struktur wurden bisher nur sehr wenige Typen von BRD4-Inhibitoren beschrieben (Chun-Wa Chung et al., Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55).
- Die ersten publizierten BRD4-Inhibitoren waren Diazepine. So werden z. B. Phenyl-thieno-5-triazolo-1,4-diazepine (4-Phenyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine) in der WO2009/084693 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) und als Verbindung JQ1 in der WO2011/143669 (Dana Farber Cancer Institute) beschrieben. Der Ersatz der Thieno- durch eine Benzo-Einheit führte auch 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 wurden generisch adressiert oder direkt beschrieben in der WO2012/075456 (Constellation Pharmaceuticals).
- 10



15

- Azepine als BRD-4 Inhibitoren wurden kürzlich in der WO2012/075383 (Constellation Pharmaceuticals) beschrieben. Diese Anmeldung umfasst 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 20 heterozyklischen Fusionspartnern anstelle der Benzo-Einheit, wie z.B. Thieno- oder Pyridoazepine.

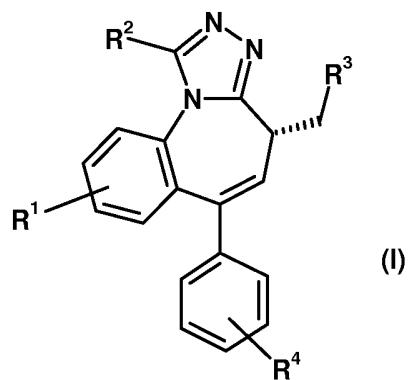
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind hingegen substituierte 4-Alkyl-6-aryl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepine, die im Unterschied zu den weiter oben genannten 4*H*-Isoxazolo-[5,4-*d*][2]-benzazepinen den Ringstickstoff an einer völlig anderen Position, nämlich an

- 5 -

- Position 10b, aufweisen. Aufgrund der wesentlichen Strukturunterschiede war nicht davon auszugehen, dass die hier beanspruchten Verbindungen auch BRD4 inhibitorisch wirksam sind. Es ist deshalb überraschend, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen trotz der Strukturunterschiede eine gute inhibitorische Wirkung aufweisen. Als eine andere strukturelle
- 5 Klasse von BRD4 Inhibitoren werden 7-Isoxazolochinoline und verwandte Chinolon-Derivate beschrieben (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 2963-2967). In der WO2011/054845 (GlaxoSmithKline) werden weitere Benzodiazepine als BRD4 Inhibitoren beschrieben.
- Einige Schriften beinhalten strukturell ähnliche, aber auf völlig andere Targets bzw. Indikationen
- 10 zielende Verbindungen. So werden in der WO94/26718 bzw. EP0703222A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries) substituierte 3-Amino-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-2-one oder die entsprechenden 2-Thione und Analoga, in denen die Benzo-Einheit durch alternative monocyclische Systeme ersetzt ist und in denen, das 2-Keton oder das 2-Thion zusammen mit dem substituierten Stickstoffatom des Azepinringes einen Heterozyklus bilden kann, als CCK- und
- 15 Gastrin-Antagonisten für die Therapie von Erkrankungen des ZNS, wie Angstzustände und Depressionen, sowie von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und von gastrointestinalen Geschwüren, beschrieben. Diese Verbindungen unterscheiden sich jedoch von den erfindungsgemäßen Verbindungen durch die obligatorische 2-Oxogruppe und die Stickstoffgruppe an Position 4 anstelle einer Alkylgruppe.
- 20 In der WO2012/075456A1 bzw. EP1939205A1 (Daiichi Sankyo) werden substituierte 4-Alkyl-6-aryl-5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepine für die Indikationen Hypercholesterolemie, Hyperlipidämie und Atherosklerose beschrieben. Im Unterschied zu den erfindungsgemäßen Verbindungen fehlt bei diesen Verbindungen die 5,6-Doppelbindung im Azepinring.
- 25 Dennoch besteht nach wie vor ein großes Bedürfnis nach selektiv wirksamen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie von Krebs- und insbesondere Tumorerkrankungen.

- 6 -

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

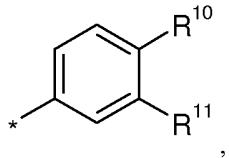


in der

- | | | |
|----|-------|--|
| 5 | R^1 | für Wasserstoff, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen oder Cyano steht, oder |
| 10 | | für C ₃ -C ₈ -Zykloalkyl, C ₃ -C ₈ -Zykloalkoxy, C ₃ -C ₈ -Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Heteroaryl oder Aryl, oder für -C(=O)-OR ⁸ , -C(=O)-NR ¹² R ¹³ , -C(=O)-R ¹⁴ , -S(=O) ₂ -C ₁ -C ₆ -Alkyl, -S(=O) ₂ -OR ⁸ oder -S(=O) ₂ -NR ¹² R ¹³ steht, |
| 15 | R^2 | für Wasserstoff, C ₁ -C ₆ -Alkyl oder für -NR ⁶ R ⁷ steht, |
| 20 | R^3 | für Cyano, -C(=O)-OR ⁸ , -C(=O)-R ⁹ oder -C(=O)-NR ⁶ R ⁷ steht, oder für ein 5- oder 6- gliedriges Ringsystem steht, enthaltend 0, 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, welches wahlweise aromatisch oder auch nicht-aromatisch sein kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit R ⁵ substituiert sein kann, |
| 25 | R^4 | für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht, |
| | R^5 | für Wasserstoff, C ₁ -C ₆ -Alkyl-, C ₃ -C ₈ -Zykloalkyl, C ₃ -C ₈ -Heterozykloalkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₃ - |

- 7 -

Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Aryloxy-C₁-C₃-Alkyl, Aryl-C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo steht,

- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander
 5 für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen,
 oder
 für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₆-C₁₂-Bizykloalkyl, C₅-C₁₁-Spirozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizykloalkyl oder C₅-C₁₁-Heterospirozykloalkyl stehen, die
 10 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Heteroaryl oder Aryl,
 oder für die Gruppe
 15
 
 ,
 stehen, in welcher
 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam für C₃-C₆-Alkylen oder C₃-C₆-Heteroalkylen stehen, die
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
 können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl,
 20 und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,
 R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl
 25 oder Heteroaryl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl,
 C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Nitro,
 Heteroaryl oder Aryl,
 30 R⁹ für C₃-C₈-Heterozykloalkyl, C₅-C₁₁-Spiroheterozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizykloalkyl oder für einen überbrückten Heterozyklus, bestehend aus 7 bis 15 Ringatomen, steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₂-Alkyl, -

- 8 -

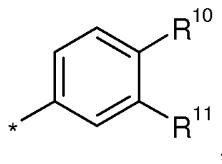
C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo,

- R¹² und R¹³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl stehen,
 5 R¹⁴ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Amino, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo,
 10 Halogen, Cyano, Nitro, Heteroaryl oder Aryl, und
 R¹⁵ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder Aryl-C₁-C₂-Alkyl steht,
 15 worin das Aryl und das in Aryl-C₁-C₂-Alkyl enthaltene Aryl ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Trifluormethyl,
 sowie deren Diastereomere, Razemate, Tautomere, Polymorphe, Solvate und physiologisch verträglichen Salze, zur Prophylaxe und Therapie von hyperproliferativen Erkrankungen und insbesondere von Tumorerkrankungen geeignet sind.
 20

So verhindern die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschenderweise die Interaktion zwischen zwischen BET-Proteinen, insbesondere BRD4, und einem azetylierten Histon 4 Peptid und inhibieren somit das Wachstum von Krebs- und Tumorzellen.

- 25 Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
 R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy,
 30 Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Cyano steht,
 oder
 für C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Zykloalkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl,
 35 Fluor-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Heteroaryl oder Aryl,

- 9 -

- R² für Methyl oder Methylamino- steht,
- R³ für Cyano, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷ steht,
oder
5 für ein 5- oder 6- gliedriges Ringsystem steht, enthaltend 0, 1, 2 oder 3 Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, welches wahlweise aromatisch oder auch nicht-aromatisch sein kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit R⁵ substituiert sein kann,
- 10 R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht,
- R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₃-Alkoxy-
15 C₁-C₃-Alkyl-, Aryloxy-C₁-C₃-Alkyl, Aryl-C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo steht,
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander
20 für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen,
oder
für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C₃-Zykloalkyl, C₆-C₁₂-Bizykloalkyl, C₅-C₁₁-Spirozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizycloalkyl oder C₅-C₁₁-Heterospirozykloalkyl stehen, die
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
25 können mit C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Heteroaryl oder Aryl,
oder für die Gruppe
- , 
- 30 R¹⁰ und R¹¹ stehen, in welcher gemeinsam für C₃-C₆-Alkylen oder C₃-C₆-Heteroalkylen stehen, die
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein
können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-

- 10 -

Alkylcarbonyl,

und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,

R⁸

5 für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Nitro, Heteroaryl oder Aryl,

R⁹

10 für C₃-C₈-Heterozykloalkyl, C₅-C₁₁-Spiroheterozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizykloalkyl oder für einen überbrückten Heterozyklus, bestehend aus 7 bis 15 Ringatomen, steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₂-Alkyl, -C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo, und

R¹⁵

15 für C₁-C₆-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁-C₂-Alkyl steht, worin das Phenyl und das in Phenyl-C₁-C₂-Alkyl enthaltene Phenyl ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Trifluormethyl,

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

25

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

R¹

für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy steht,

30

oder

für Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, Halogen oder Cyano,

35

R²

für Methyl steht,

R³

für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷ steht,

oder

- 11 -

für ein 5- gliedriges aromatisches Ringsystem steht, enthaltend 1, 2 oder 3 Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit R⁵ substituiert sein kann,

5

R⁴ für Chlor steht,

10

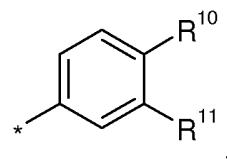
R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Zykloalkyl, C₃-C₆-Heterozykloalkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, Aryl, Heteraryl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Aryloxy-C₁-C₃-Alkyl, Aryl-C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, Halogen, oder Cyano steht,

15

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander
für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen,

20

oder
für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl, Heteraryl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₆-C₁₂-Bizykloalkyl, C₅-C₁₁-Spirozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizycloalkyl oder C₅-C₁₁-Heterospirozykloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Heteraryl oder Aryl,
oder für die Gruppe



25

stehen, in welcher
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam für C₃-C₆-Alkylen oder C₃-C₆-Heteroalkylen stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkylcarbonyl,
und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,

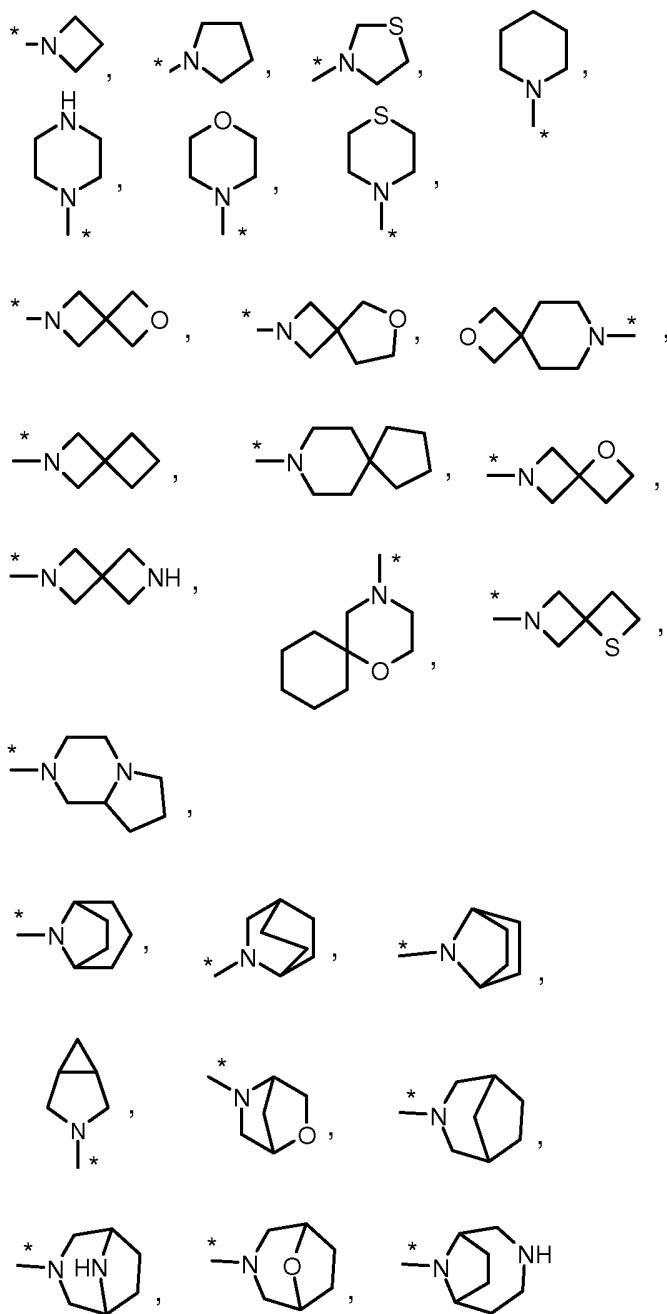
30

R⁸ für C₁-C₆-Alkyl steht,

- 12 -

 R^9

für eine der folgenden Gruppen



5

steht, die gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₂-Alkyl, -C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo,

- 13 -

und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,
und

- 5 R¹⁵ für C₁-C₃-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Benzyl steht,
 worin das Phenyl und das in Benzyl enthaltene Phenyl ihrerseits gegebenenfalls
 ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor,
 Chlor, Brom, Methyl oder Methoxy,

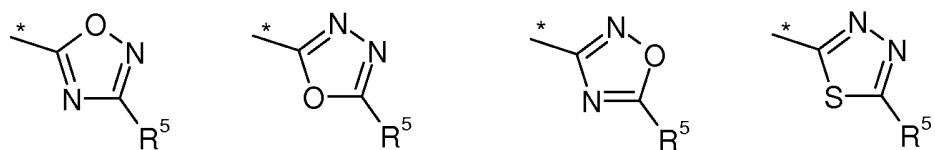
10 sowie deren Diastereomere, Razemate, Tautomere, Polymorphe, Solvate und physiologisch
 verträglichen Salze.

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

- 15 R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder
 Fluor-C₁-C₃-Alkoxy steht,
 oder
 für Heteroaryl mit 5 Ringatomen steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-
20 Alkoxy,

R² für Methyl steht,

R³ für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷ steht,
25 oder
 für eines der folgenden Ringsysteme



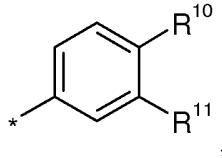
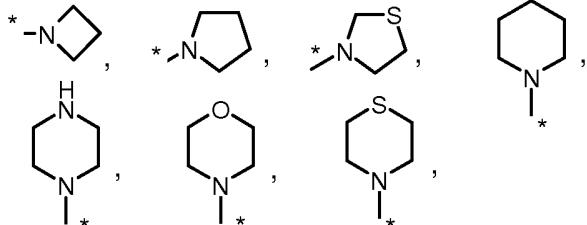
- 30 worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,
 steht,

- R⁴ für Chlor steht,

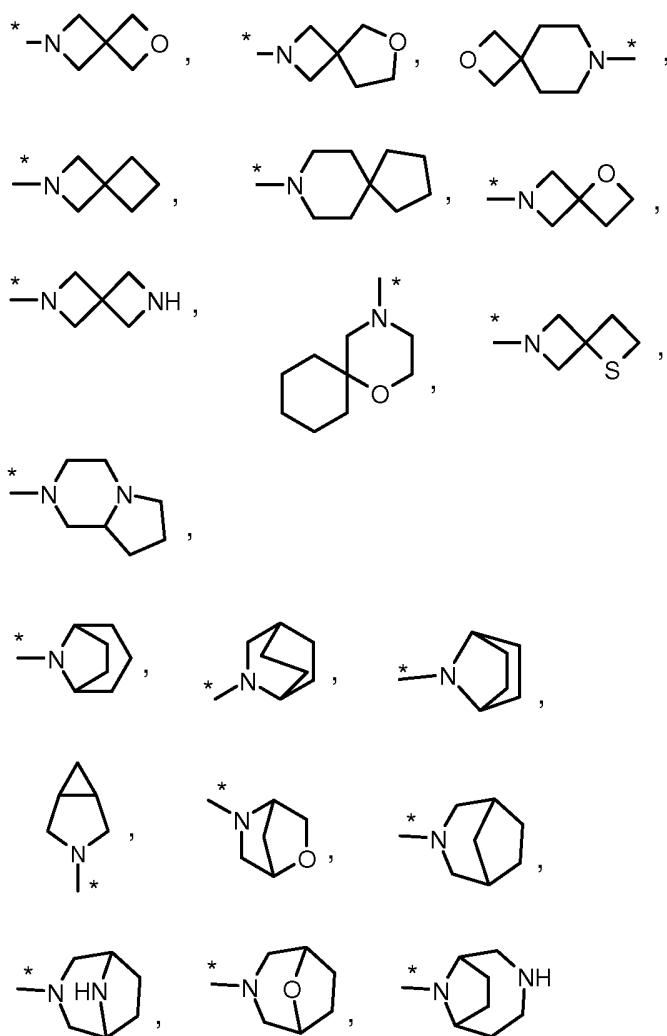
35 R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Zykloalkyl, C₃-C₆-Heterozykloalkyl,

- 14 -

Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Phenoxy-C₁-C₃-Alkyl- oder Benzyloxy-C₁-C₃-Alkyl- steht,

- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander
 5 für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen,
 oder
 für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Phenyl, Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen, oder C₃-C₈-Zykloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl,
 10 oder für die Gruppe
- 
- 15 R¹⁰ und R¹¹ stehen, in welcher gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen oder C₃-C₄-Heteroalkylen stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylcarbonyl,
 20 und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,
- R⁸ für C₁-C₄-Alkyl steht,
- R⁹ für eine der folgenden Gruppen
 25
 

- 15 -



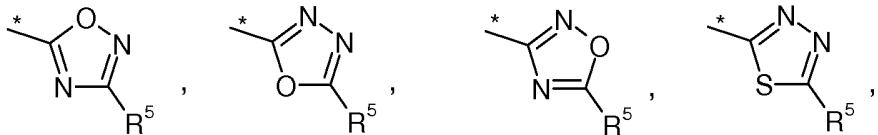
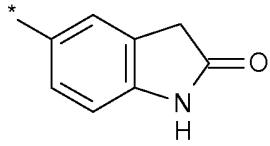
steht, die gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert
5 sein können mit C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, -C(=O)-O-C₁-C₄-Alkyl,
5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Fluor, Cyano oder
Oxo, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls
kennzeichnet, und

10 R¹⁵ für C₁-C₃-Alkyl steht,

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

- 16 -

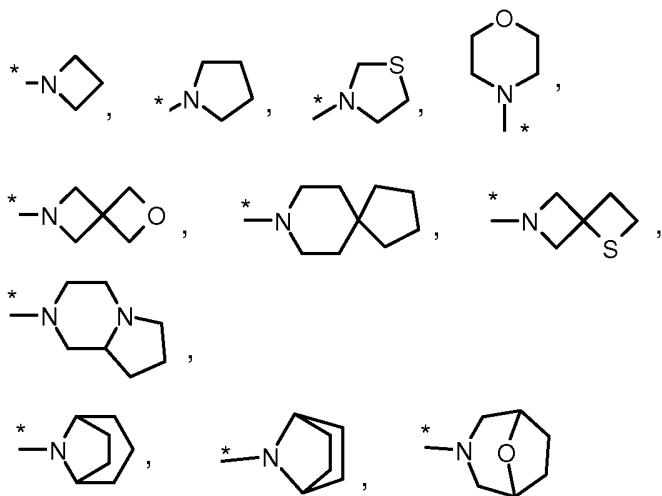
Noch mehr bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

- 15 R¹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy steht,
 oder
5 R⁵ für Oxazolyl oder Isoxazolyl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-
 Alkoxy,
- 10 R² für Methyl steht,
- 15 R³ für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷ steht,
 oder
 für eines der folgenden Ringsysteme
- 15 
- worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,
steht,
- 20 R⁴ für Chlor steht,
- 25 R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Zykloalkyl, Pyridinyl oder Benzyloxy-C₁-
 C₃-Alkyl- steht,
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander
25 für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen,
 oder
 für C₁-C₆-Alkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden substituiert sein kann mit C₃-C₈-Heterozykloalkyl,
 oder für die Gruppe
- 30 
- stehen, worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls
kennzeichnet,

5 R⁸ für Ethyl oder *tert*-Butyl steht,

10 R⁹ für eine der folgenden Gruppen

5



10 steht, die gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, Phenoxy, Benzyl, -C(=O)-O-C₁-C₄-Alkyl, Fluor oder Oxo, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet, und

15 R¹⁵ für C₁-C₃-Alkyl steht,

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

20

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

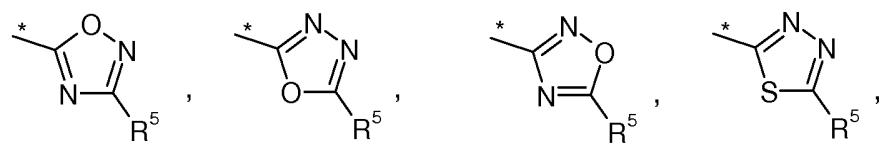
25 R¹ für Wasserstoff, Methoxy, Trifluormethoxy oder für 3,5-Dimethylisoxazol-4-yl steht,

R² für Methyl steht,

30 R³ für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷ steht,
oder

- 18 -

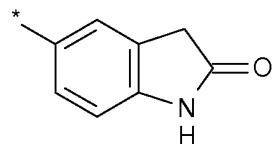
für eines der folgenden Ringsysteme



worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,
5 steht,

R⁴ für Chlor steht,

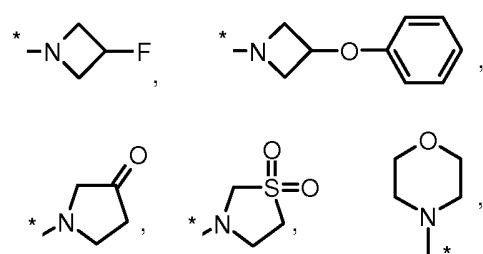
R⁵ für Methyl, *iso*-Propyl, Zyklopropyl, Pyridin-3-yl oder Benzyloxymethyl steht,
10 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander
für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen,
oder
für Ethyl stehen das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann mit
15 Morpholinyl,
oder für die Gruppe



stehen, worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,
20

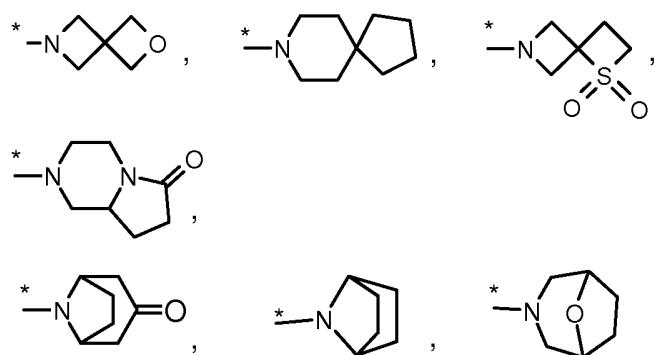
R⁸ für Ethyl oder *tert*-Butyl steht,

R⁹ für eine der folgenden Gruppen



25

- 19 -



steht,

5 worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet, und

R¹⁵ für Methyl steht,

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

Weiterhin interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R ¹	für Wasserstoff, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Cyano, oder
15	für Aryl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Heteroaryl oder Aryl substituiert sein kann, oder für C ₃ -C ₈ -Zykloalkyl, C ₃ -C ₈ -Zykloalkoxy, C ₃ -C ₈ -Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl mit 5-6 Ringatomen und 1-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Heteroaryl oder Aryl substituiert sein kann, oder für die Gruppe -C(O)OR ⁸ , -C(O)NR ⁶ R ⁷ , -C(O)R ¹⁴ , -S(O) ₂ C ₁ -C ₆ -alkyl, -S(O) ₂ OR ⁸ oder -S(O)-NR ⁶ R ⁷ steht.
20	Zykloalkoxy, C ₃ -C ₈ -Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl mit 5-6 Ringatomen und 1-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Heteroaryl oder Aryl substituiert sein kann, oder für die Gruppe -C(O)OR ⁸ , -C(O)NR ⁶ R ⁷ , -C(O)R ¹⁴ , -S(O) ₂ C ₁ -C ₆ -alkyl, -S(O) ₂ OR ⁸ oder -S(O)-NR ⁶ R ⁷ steht.
25	-S(O)-NR ⁶ R ⁷ steht.

R ²	für Wasserstoff, eine C ₁ -C ₆ -Alkyl-Gruppe oder für -NR ⁶ R ⁷ steht,
30 R ³	für eine -C(O)OR ⁸ , -C(O)R ⁹ , -C(O)NR ⁶ R ⁷ Gruppe oder für Cyan

- 20 -

oder für ein 5-6 gliedriges Ringsystem, enthaltend 0-4 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S steht, welches wahlweise aromatisch oder auch nicht-aromatisch sein kann und weitere Reste R⁵ tragen kann,

5

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht,

R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Heteroaryl,

10

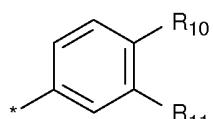
Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo steht,

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₆-C₁₂-Bizykloalkyl, C₅-C₁₁-Spirozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizycloalkyl oder C₅-C₁₁-Heterospirozykloalkyl steht,

15

welche weitere Substituenten aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Heteroaryl oder Aryl tragen kann, oder für die Gruppe

20



steht, in der

25 R¹⁰ und R¹¹

gemeinsam einen 5- bis 8-gliedrigen Zykloalkyl- oder 5- bis 8-gliedrigen Heterozykloalkyl-Ring mit 1-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S bilden, der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro und/oder mit einem C₁-C₃-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl und/oder C₁-C₆-Alkylcarbonylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann und im Ring eine -C(O)- oder -S(O)₂ Gruppe enthalten sein kann

30

R⁸

für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-

- 21 -

Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Nitro, Heteroaryl oder Aryl substituiert sein kann,

5

R⁹ für die Gruppe eines mono- oder bipyklischen Heterozyklus mit 3-14 Ringatomen, einen Spiroheterozyklus bestehend aus 5-12

Ringatomen oder einen überbrückten Heterozyklus bestehend aus 7-15 Ringatomen steht, der jeweils 0,1,2,3,4 oder 5 weitere

10 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S beinhalten kann und und
die gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-

Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Halogen-, C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Aryloxy, -C₁-C₂-Alkylaryl, -C(O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano

oder Oxo substituiert sein kann und

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl stehen,

R¹⁴ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Amino, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozyklyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Nitro, Heteroaryl oder Aryl substituiert sein kann.

25 sowie deren Diastereomere, Razemate, Metaboliten und physiologisch verträglichen Salze.

Ferner sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I interessant, in der

30 R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy,
 Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Cyano steht, oder für Aryl-, welches ein-
 oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-
 C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Heteroaryl
 oder Aryl substituiert sein kann, oder für C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Zykloalkoxy,
 35 Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl mit 1-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O
 und S, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl,
 Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo,

- 22 -

Halogen oder Cyano substituiert sein kann, steht,

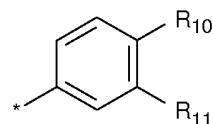
R² für Methyl oder für Methylamino steht,

R³ für eine -C(O)OR⁸, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁶R⁷ Gruppe oder für Cyano, oder für ein 5 bis 6 gliedriges Ringsystem, enthaltend 0-3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S steht, welches wahlweise aromatisch oder auch nicht-aromatisch sein kann und weitere Reste R⁵ tragen kann,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht,

R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo steht,

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₆-C₁₂-Bizykloalkyl, C₅-C₁₁-Spirozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizykloalkyl oder C₅-C₁₁-Heterospirozykloalkyl steht, welche weitere Susbtituenten aus der Gruppe C₁-C₃-Alkyl, Halogen-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Halogen-C₁-C₃-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Heteroaryl oder Aryl tragen kann, oder für die Gruppe



steht, in der

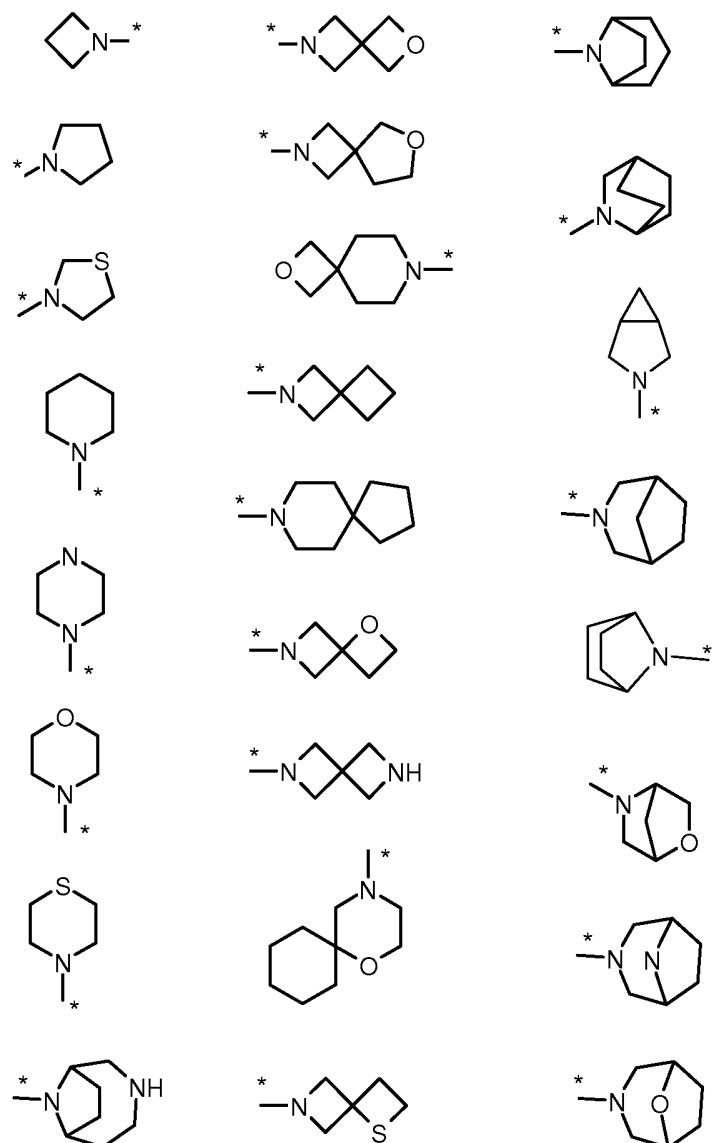
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen 5- bis 8-gliedrigen Zykloalkyl- oder 5- bis 8-gliedrigen Heterozykloalkyl-Ring mit 1-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S bilden, der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, Cyano, Oxo, Nitro und/oder mit einem C₁-C₃-Alkyl, Halogen- C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen- C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy- C₁-C₆-Alkyl, und/oder C₁-C₆-Alkylcarbonylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann und im Ring eine -C(O) oder -S(O)₂ Gruppe enthalten kann,

R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Sustituenten aus der

- 23 -

Gruppe C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Nitro, Heteroaryl oder Aryl substituiert sein kann ,

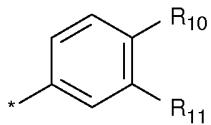
R⁹
5 für einen mono- oder bizarren Heterozyklus, einen Spiroheterozyklus oder einen überbrückten Heterozyklus der Gruppe



steht, und die gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Halogen- C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Aryloxy, C₁-C₂-Alkylaryl, -C(O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo substituiert sein kann,

- 5 sowie deren Diastereomere, Razemate, Metaboliten und physiologisch verträglichen Salze.

Besonders interessant sind auch solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

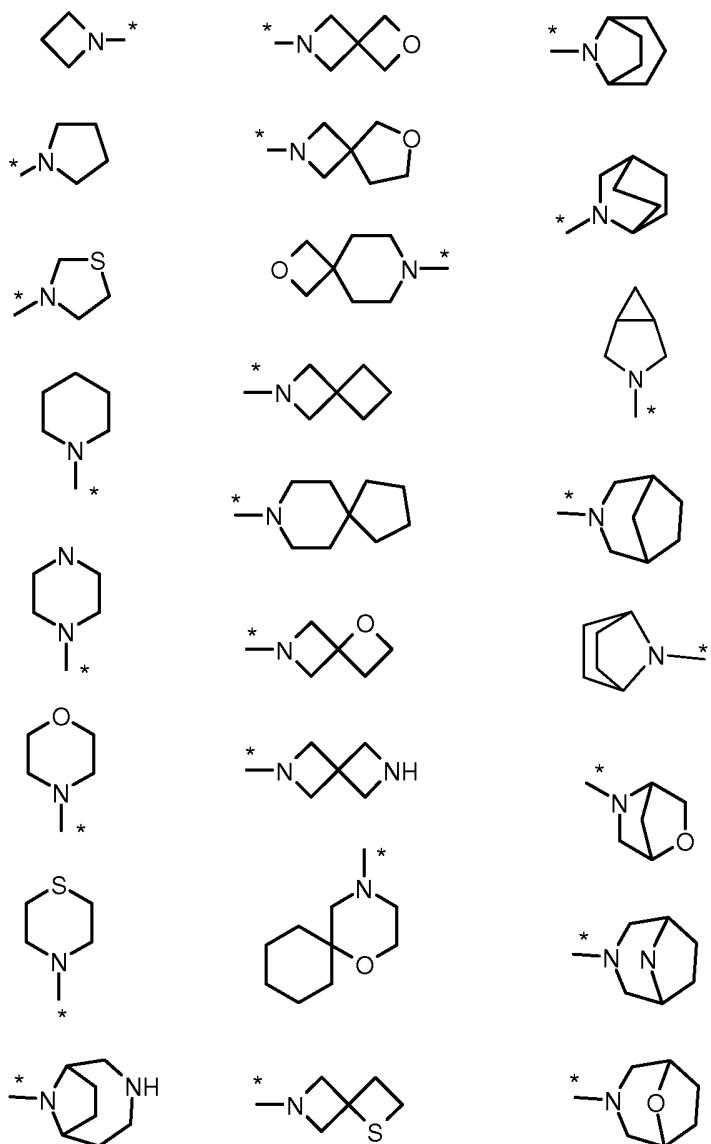
- R¹ für Wasserstoff,
 10 R² für Methyl,
 R³ für eine Gruppe -C(O)OR⁸, -C(O)R⁹ oder -C(O)NR⁶R⁷, oder steht oder für ein 5gliedriges aromatisches Ringsystem, enthaltend 1-3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S steht, welches wahlweise weitere Reste R⁵ tragen kann,
 R⁴ für Chlor steht,
 15 R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo steht,
 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₆-C₁₂-Bizykloalkyl oder C₅-C₁₁- Spirozykloalkyl steht, welche weitere Susbtituenten aus der Gruppe C₁-C₃-Alkyl, Halogen-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Halogen-C₁-C₃-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Heteroaryl oder Aryl tragen kann, oder für die Gruppe
 20

 25 steht, in der
 R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen 5- bis 6-gliedrigen Zykloalkyl- oder 5- bis 6-gliedrigen Heterozykloalkyl-Ring mit 1-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S bilden, der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, Cyano, Oxo, Nitro und/oder mit einem

- 25 -

C₁-C₃-Alkyl, Halogen-, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Alkyl, und/oder C₁-C₆-Alkylcarbonylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann und im Ring eine -C(O) oder -S(O)₂ Gruppe enthalten sein kann,

5 R⁸ für Ethyl oder tert.-Butyl steht,

R⁹ für einen mono- oder bizyklischen Heterozyklus, einen Spiroheterozyklus oder einen überbrückten Heterozyklus der Gruppe

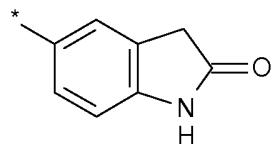


- 26 -

- und die gegebenfalls ein- oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Halogen- C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Aryloxy, -C₁-C₂-Alkylaryl, -C(O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo substituiert sein kann,
- 5 sowie deren Diastereomere, Razemate, Metaboliten und physiologisch verträglichen Salze.

Noch interessanter sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- R¹ für Wasserstoff,
R² für Methyl,
10 R³ für eine Gruppe -C(O)OR⁸, -C(O)R⁹ oder -C(O)NR⁶R⁷, oder steht oder für ein 5gliedriges aromatisches Ringsystem, enthaltend 1-3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S steht, welches wahlweise weitere Reste R⁵ tragen kann,
R⁴ für Chlor steht,
R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl,
15 Halogen-C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo steht,
R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Ethyl oder die Gruppe

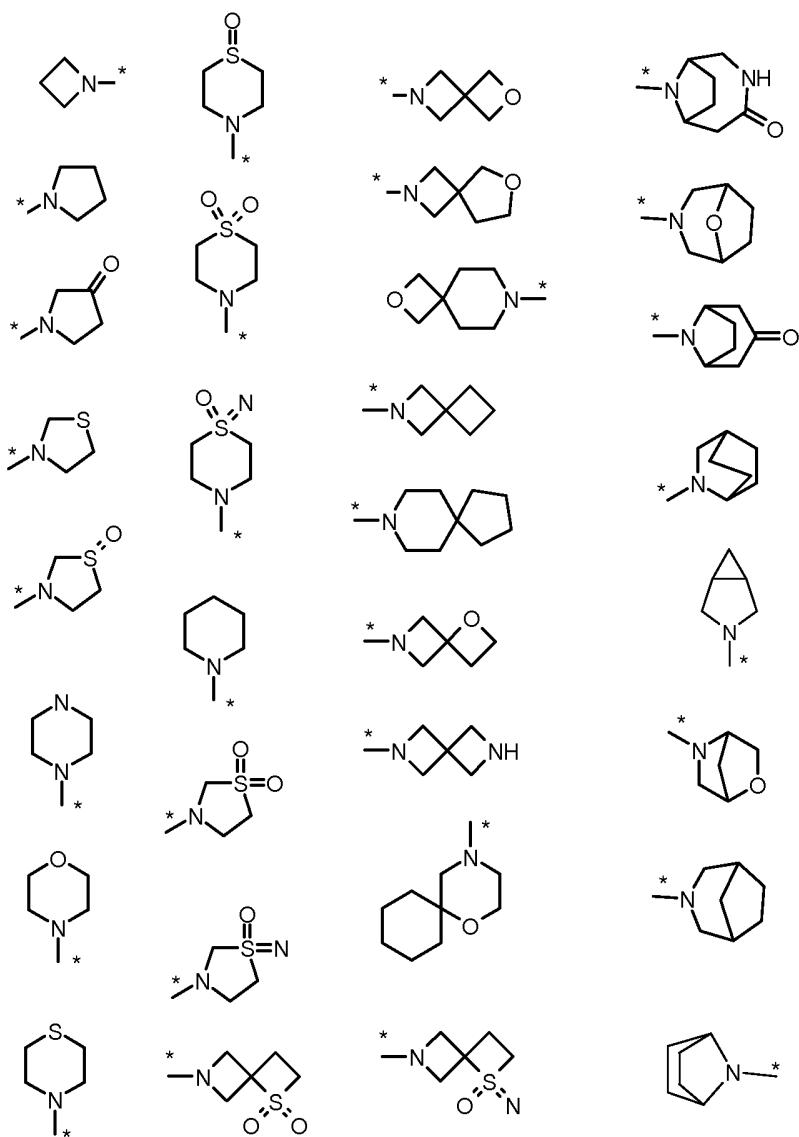


- stehen,
20 R⁸ für Ethyl oder tert.-Butyl steht,

- 27 -

R⁹

für einen mono- oder bizyklischen Heterozyklus, einen Spiroheterozyklus oder einen überbrückten Heterozyklus der Gruppe



steht, und die gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-

- 5 Heterozykloalkyl, Halogen- C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Phenoxy, -C₁-C₂-Alkylaryl, -C(O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo substituiert sein kann,
- sowie deren Diastereomere, Razemate, Metaboliten und physiologisch verträglichen Salze.

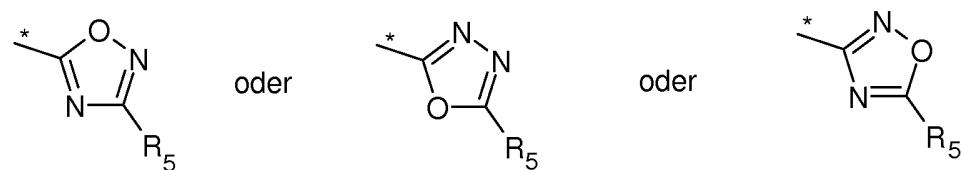
- 28 -

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

R¹ für Wasserstoff,

R² für Methyl,

5 R³ für eine Gruppe -C(O)OR⁸, -C(O)R⁹ oder -C(O)NR⁶R⁷ steht oder für ein 5
gliedriges Ringsystem, enthaltend 2- 3 Heteroatome und einem weiteren Rest R⁵
der Struktur

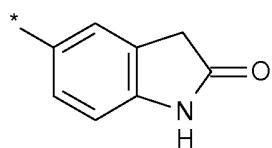


10 steht,

R⁴ für Chlor steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Zyklopropyl oder tert-Butyl
steht,

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Ethyl oder die Gruppe



15

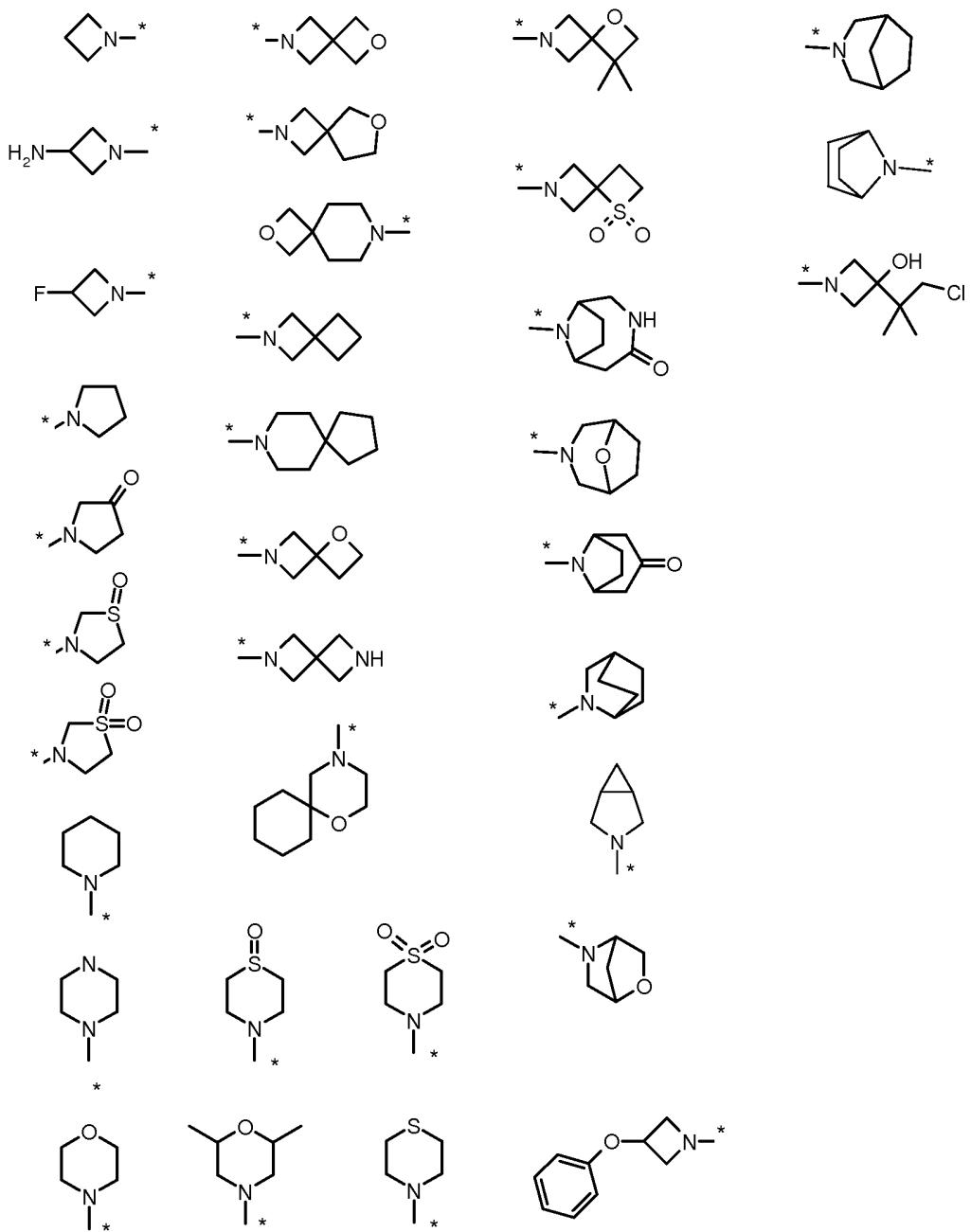
stehen,

R⁸ für Ethyl oder tert.-Butyl steht,

R⁹ für die Gruppe

20

- 29 -



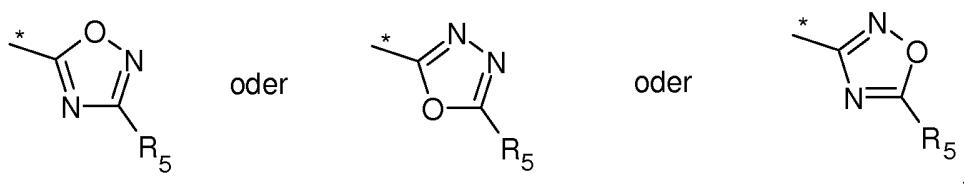
steht,

sowie deren Diastereomere, Razemate, Metaboliten und physiologisch verträglichen Salze.

- 30 -

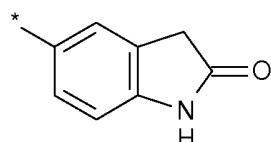
Besonders interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- R^1 für Wasserstoff,
- R^2 für Methyl,
- R^3 für eine Gruppe $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^9$ oder $-C(O)NR^6R^7$ steht oder für ein 5
gliedriges Ringsystem mit 3 Heteroatomen und einem weiteren Rest R^5 der
Struktur



steht

- R^4 für Chlor steht,
- R^5 für Methyl, iso-Propyl oder Cylopropyl steht,
- R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Ethyl oder die Gruppe

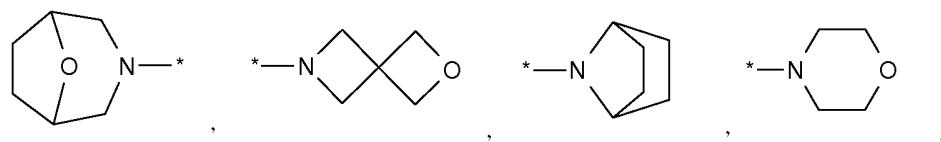


15

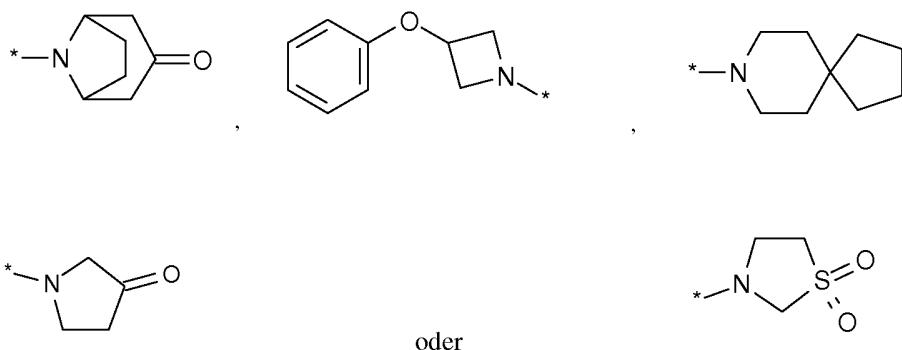
stehen,

- R^8 für Ethyl oder tert.-Butyl steht,
- R^9 für die Gruppe

20



25



5

steht sowie deren Diastereomere, Razemate, Metaboliten und physiologisch verträglichen Salze.

- 10 In der allgemeinen Formel (I) kann R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Cyano stehen, oder für C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Zykloalkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Heteroaryl oder Aryl, oder für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-NR¹²R¹³, -C(=O)-R¹⁴, -S(=O)₂-C₁-C₆-Alkyl, -S(=O)₂-OR⁸ oder -S(=O)₂-NR¹²R¹³.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R¹ bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Cyano, oder
- 20 für C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Zykloalkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Heteroaryl oder Aryl.
 - 25 In der allgemeinen Formel (I) steht R¹ besonders bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, oder für Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, Halogen oder Cyano.
 - 30 In der allgemeinen Formel (I) steht R¹ ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, oder

für Heteroaryl mit 5 Ringatomen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy.

In der allgemeinen Formel (I) steht R¹ noch mehr bevorzugt für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkoxy oder

- 5 Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, oder für Oxazolyl oder Isoxazolyl, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy.

In der allgemeinen Formel (I) steht R¹ überaus bevorzugt für Wasserstoff, Methoxy,

Trifluormethoxy oder für 3,5-Dimethylisoxazol-4-yl.

10

In der allgemeinen Formel (I) steht R¹ ferner überaus bevorzugt für Wasserstoff.

In der allgemeinen Formel (I) steht R¹ ferner überaus bevorzugt für Methoxy.

- 15 In der allgemeinen Formel (I) steht R¹ ferner überaus bevorzugt für Trifluormethoxy.

In der allgemeinen Formel (I) steht R¹ ferner überaus bevorzugt für 3,5-Dimethylisoxazol-4-yl.

In der allgemeinen Formel (I) kann R² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder für -NR⁶R⁷ stehen.

20

In der allgemeinen Formel (I) steht R² auch für C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkyl-Amino-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R² auch für C₁-C₃-Alkyl.

- 25 In der allgemeinen Formel (I) steht R² bevorzugt für Methyl oder Methylamino-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R² besonders bevorzugt für Methyl.

In der allgemeinen Formel (I) kann R³ für Cyano, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷

- 30 stehen, oder für ein 5- oder 6- gliedriges Ringsystem, enthaltend 0, 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, welches wahlweise aromatisch oder auch nicht-aromatisch sein kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit R⁵ substituiert sein kann.

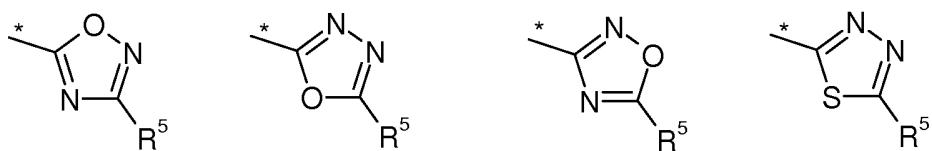
- 35 In der allgemeinen Formel (I) steht R³ bevorzugt für Cyano, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷, oder für ein 5- oder 6- gliedriges Ringsystem, enthaltend 0, 1, 2 oder 3 Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, welches wahlweise aromatisch

- 33 -

oder auch nicht-aromatisch sein kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit R⁵ substituiert sein kann.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R³ besonders bevorzugt für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹
 5 oder -C(=O)-NR⁶R⁷ steht, oder für ein 5- gliedriges aromatisches Ringsystem, enthaltend 1, 2 oder
 3 Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, welches
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit R⁵ substituiert sein kann.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R³ ganz besonders bevorzugt für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -
 10 C(=O)-NR⁶R⁷, oder für eines der folgenden Ringsysteme



worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

- 15 In der allgemeinen Formel (I) steht R³ ganz besonders bevorzugt für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R³ ganz besonders bevorzugt für -C(=O)-OR⁸.
 20 In der allgemeinen Formel (I) steht R³ ganz besonders bevorzugt für -C(=O)-R⁹.

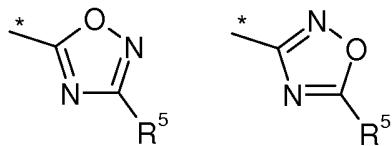
- In der allgemeinen Formel (I) steht R³ ganz besonders bevorzugt für -C(=O)-NR⁶R⁷.
 25 In der allgemeinen Formel (I) steht R³ ganz besonders bevorzugt für eines der folgenden Ringsysteme



- 30 worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

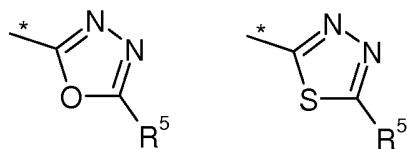
In der allgemeinen Formel (I) steht R³ ganz besonders bevorzugt für eines der folgenden

Ringsysteme



worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) steht R^3 ganz besonders bevorzugt für eines der folgenden Ringsysteme



worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

- 10 In der allgemeinen Formel (I) kann R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano stehen.

In der allgemeinen Formel (I) kann R^4 auch für Wasserstoff, Fluor oder Chlor stehen.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^4 besonders bevorzugt für Chlor.

15

In der allgemeinen Formel (I) kann R^5 für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Aryloxy-C₁-C₃-Alkyl, Aryl-C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo stehen.

20

In der allgemeinen Formel (I) steht R^5 bevorzugt für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Aryloxy-C₁-C₃-Alkyl, Aryl-C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo.

25

In der allgemeinen Formel (I) steht R^5 besonders bevorzugt für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Zykloalkyl, C₃-C₆-Heterozykloalkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Aryloxy-C₁-C₃-Alkyl, Aryl-C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, Halogen, oder Cyano.

30

In der allgemeinen Formel (I) steht R^5 ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Zykloalkyl, C₃-C₆-Heterozykloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-

- 35 -

C₃-Alkyl-, Phenoxy-C₁-C₃-Alkyl- oder Benzyloxy-C₁-C₃-Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁵ noch mehr bevorzugt für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Zykloalkyl, Pyridinyl oder Benzyloxy-C₁-C₃-Alkyl-.

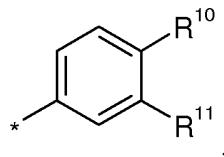
5

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁵ noch mehr bevorzugt für C₁-C₃-Alkyl-.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁵ überaus bevorzugt für Methyl, *iso*-Propyl, Zyklpropyl, Pyridin-3-yl oder Benzyloxymethyl.

10

In der allgemeinen Formel (I) können R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen, oder für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₆-C₁₂-Bizykloalkyl, C₅-C₁₁-Spirozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizykloalkyl oder C₅-C₁₁-Heterospirozykloalkyl, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Heteroaryl oder Aryl, oder für die Gruppe



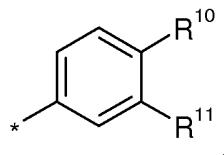
20

in welcher R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam für C₃-C₆-Alkylen oder C₃-C₆-Heteroalkylen stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

25

In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁶ und R⁷ bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵, oder für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₆-C₁₂-Bizykloalkyl, C₅-C₁₁-Spirozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizykloalkyl oder C₅-C₁₁-Heterospirozykloalkyl, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Heteroaryl oder Aryl, oder für die Gruppe

- 36 -

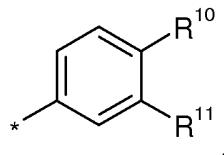


in welcher R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam für C₃-C₆-Alkylen oder C₃-C₆-Heteroalkylen stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy,

5 C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkylcarbonyl,

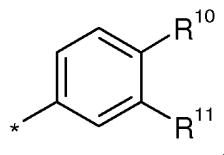
und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

- In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁶ und R⁷ ganz besonders bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵, oder für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Phenyl, Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen, oder C₃-C₈-Zykloalkyl, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl, oder für die Gruppe



- 15 in welcher R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen oder C₃-C₄-Heteroalkylen stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylcarbonyl, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

- 20 In der allgemeinen Formel (I) steht ferner R⁷ ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, und R⁶ steht ganz besondes bevorzugt für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Phenyl, Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen, oder für C₃-C₈-Zykloalkyl, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl, oder für die Gruppe

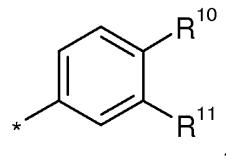


in welcher R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen oder C₃-C₄-Heteroalkylen stehen, die

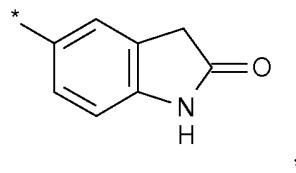
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylcarbonyl, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) steht ferner R⁷ ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, und R⁶ steht ganz besondes bevorzugt für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Phenyl, Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen, oder für C₃-C₈-Zykloalkyl, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, 5- oder 6-gliedriges
10 Heteroaryl oder Phenyl.

In der allgemeinen Formel (I) steht ferner R⁷ ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, und R⁶ steht ganz besondes bevorzugt für die Gruppe



- 15 in welcher R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen oder C₃-C₄-Heteroalkylen stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylcarbonyl, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.
- 20 In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁶ und R⁷ noch mehr bevorzugt und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵, oder für C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C₃-C₈-Heterozykloalkyl, oder für die Gruppe



- 25 worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ noch mehr bevorzugt für Wasserstoff und R⁶ steht noch mehr bevorzugt für C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C₃-C₈-Heterozykloalkyl,

- 30 oder für die Gruppe

- 38 -

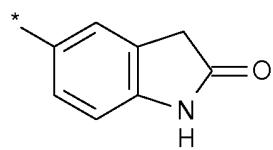


worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ noch mehr bevorzugt für Wasserstoff und R⁶ steht noch

- 5 mehr bevorzugt für C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C₃-C₈-Heterozykloalkyl.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁷ noch mehr bevorzugt für Wasserstoff und R⁶ steht noch mehr bevorzugt für die Gruppe



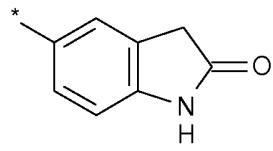
10

worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) stehen R⁶ und R⁷ überaus bevorzugt und unabhängig voneinander für

Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen, oder für Ethyl, das gegebenenfalls einfach substituiert

- 15 sein kann mit Morpholinyl,
oder für die Gruppe



worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

20

In der allgemeinen Formel (I) kann R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Nitro, Heteroaryl oder Aryl.

25

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁸ bevorzugt für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert

- 39 -

sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Nitro, Heteroaryl oder Aryl.

- In der allgemeinen Formel (I) steht R⁸ auch bevorzugt für Wasserstoff oder für C₁-C₆-Alkyl, das
5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Fluor, Cyano, Nitro, Heteroaryl oder Aryl.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁸ besonders bevorzugt für C₁-C₆-Alkyl.

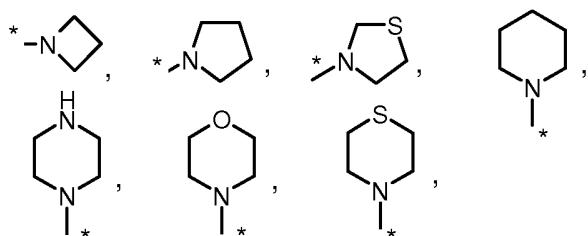
- 10 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁸ ganz besonders bevorzugt für C₁-C₄-Alkyl.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁸ noch mehr bevorzugt für Ethyl oder *tert*-Butyl.

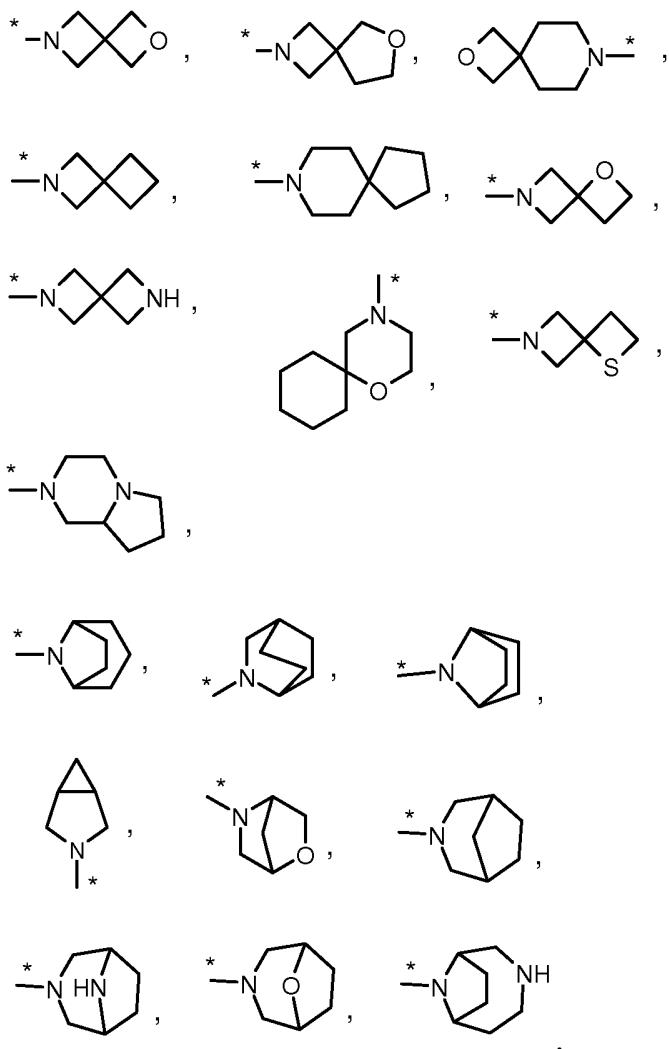
- In der allgemeinen Formel (I) kann R⁹ für C₃-C₈-Heterozykloalkyl, C₅-C₁₁-Spiroheterozykloalkyl,
15 C₆-C₁₂-Heterobizykloalkyl oder für einen überbrückten Heterozyklus, bestehend aus 7 bis 15 Ringatomen, stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₂-Alkyl, -C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo.

- 20 In der allgemeinen Formel (I) steht R⁹ bevorzugt für C₃-C₈-Heterozykloalkyl, C₅-C₁₁-Spiroheterozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizykloalkyl oder für einen überbrückten Heterozyklus, bestehend aus 7 bis 15 Ringatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₂-Alkyl, -C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo.

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁹ besonders bevorzugt für eine der folgenden Gruppen



- 40 -

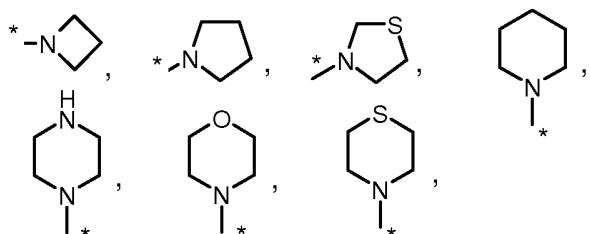


die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₂-

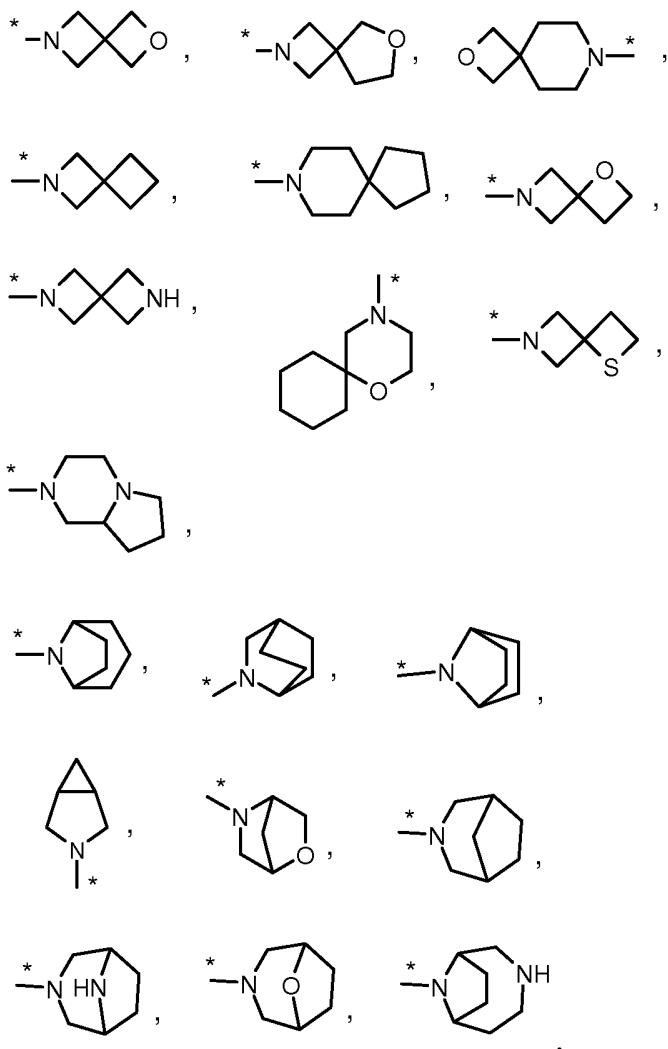
- 5 Alkyl, -C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo,

und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^9 ganz besonders bevorzugt für eine der folgenden Gruppen



- 41 -

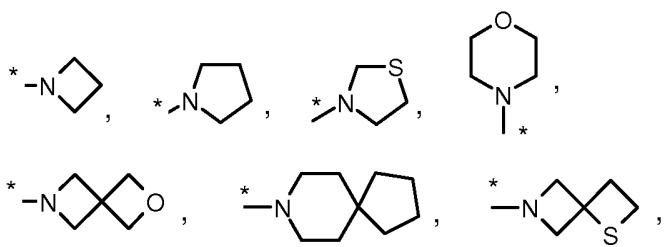


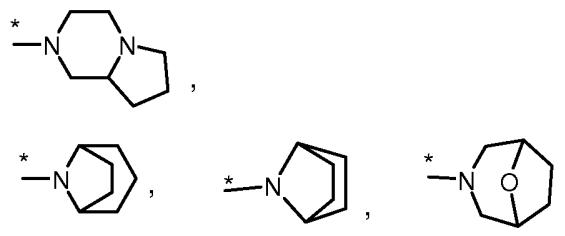
die gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, -C(=O)-O-C₁-C₄-Alkyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy,

5 C₁-C₄-Alkoxy, Fluor, Cyano oder Oxo,

und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) steht R^9 noch mehr bevorzugt für eine der folgenden Gruppen

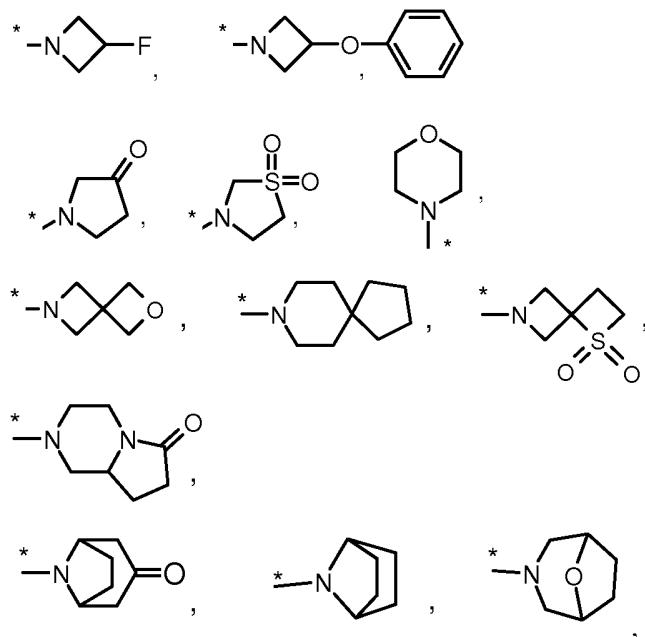




die gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, Phenoxy, Benzyl, -C(=O)-O-C₁-C₄-Alkyl, Fluor oder Oxo, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

5

In der allgemeinen Formel (I) steht R⁹ überaus bevorzugt für eine der folgenden Gruppen



10 worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet.

In der allgemeinen Formel (I) können R¹² und R¹³ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl.

15 In der allgemeinen Formel (I) können R¹² und R¹³ auch unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff oder Methyl.

In der allgemeinen Formel (I) kann R¹⁴ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Amino, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Nitro, Heteroaryl oder

- 43 -

Aryl.

In der allgemeinen Formel (I) kann R¹⁴ auch für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, Aryl oder

Heteroaryl stehen, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-

- 5 C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano oder Nitro.

In der allgemeinen Formel (I) kann R¹⁵ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder Aryl-C₁-C₂-Alkyl stehen, worin das Aryl und das in Aryl-C₁-C₂-Alkyl enthaltene Aryl

- 10 ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Trifluormethyl.

In der allgemeinen Formel (I) steht R¹⁵ bevorzugt für C₁-C₆-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, Phenyl oder

Phenyl-C₁-C₂-Alkyl, worin das Phenyl und das in Phenyl-C₁-C₂-Alkyl enthaltene Phenyl ihrerseits

- 15 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Trifluormethyl.

In der allgemeinen Formel (I) steht R¹⁵ besonders bevorzugt für C₁-C₃-Alkyl, Trifluormethyl,

Phenyl oder Benzyl, worin das Phenyl und das in Benzyl enthaltene Phenyl ihrerseits

- 20 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Methoxy.

In der allgemeinen Formel (I) steht R¹⁵ ganz besonders bevorzugt für C₁-C₃-Alkyl.

- 25 In der allgemeinen Formel (I) steht R¹⁵ überaus besonders bevorzugt für Methyl.

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

30

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

35

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

- [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester;
- 5 (-)-(4R)-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-
yl]essigsäureethylester;
- 10 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-
azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;
- (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-
azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;
- 15 1-(7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-
a][1]benzazepin-4-yl]ethanon;
- (-)-1-(7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[(4R)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-
a][1]benzazepin-4-yl]ethanon;
- 20 [6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester;
- [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-
butylester;
- 25 (-)-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-
butylester;
- 30 2-[6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-
azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;
- (-)-2-[(4R)-6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-
azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;
- 35 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid;
- (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-
ethylacetamid;

- 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1] benzazepin-4-yl]-1-(morpholin-4-yl)ethanon;
- 5 (-)-2- [(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(morpholin-4-yl)ethanon;
- 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethanon;
- 10 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethanon;
- 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;
- 15 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;
- 20 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)acetamid;
- (-)-2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)acetamid;
- 25 3-{[(6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on;
- (-)-3-{[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on;
- 30 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-phenoxyazetidin-1-yl)ethanon;
- 35 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-phenoxyazetidin-1-yl)ethanon;

- 46 -

- 1-{[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-3-on;
- 5 (-)-1-{[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-3-on;
- 10 1-(8-Azaspido[4.5]dec-8-yl)-2-[6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon;
- 15 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1,3-thiazolidin-3-yl)ethanon;
- 20 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1,3-thiazolidin-3-yl)ethanon;
- 25 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethanon;
- 30 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethanon;
- 35 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- (-)-6-[(4*R*)-4-Chlorphenyl]-1-methyl-4-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- (-)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- (-)-6-(4*R*)-(4-Chlorphenyl)-4-[(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin
- (-)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin

- 47 -

[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

5

N'-Acetyl-2-[(4R)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetohydrazid;

6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

10 (+)-(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

15 6-(4-Chlorphenyl)-4-[(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

20

(-)-(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

25 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

6-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

30 6-(4-Chlorphenyl)-8-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester;

35

(-)-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester;

- 2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;
- 5 2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid;
- 10 2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]acetamid;
- 15 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- 20 (4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- 25 2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on;
- 30 (4*R*)-4-((5-[(Benzyl)oxy]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.
- Definitionen**
- 35 Unter C₁-C₆-Alkyl, bzw. einer C₁-C₆-Alkyl-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, gesättigter, monovalenter Kohlenwasserstoffrest zu verstehen, wie z.B. ein Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, *iso*-Propyl-, *iso*-Butyl-, *sec*-Butyl-, *tert*-Butyl-, *iso*-Pentyl-, 2-Methylbutyl-, 1-Methylbutyl-, 1-Ethylpropyl-, 1,2-Dimethylpropyl, *neo*-Pentyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, 4-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 1-Methylpentyl-, 2-Ethylbutyl-, 1-Ethylbutyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 1,3-Dimethylbutyl- oder 1,2-Dimethylbutyl-Rest.
- 40 Vorzugsweise ist unter C₁-C₆-Alkyl bzw. einer C₁-C₆-Alkyl-Gruppe ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropyl-Rest zu verstehen.

- Unter C₃-C₆-Alkylen, bzw. einer C₃-C₆-Alkylen-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, gesättigter, bivalenter Kohlenwasserstoffrest zu verstehen, wie z.B. ein Propylen-, Butylen-, Pentylen-, Hexylen-, *iso*-Propylen-, *iso*-Butylen-, *sec*-Butylen-, *tert*-Butylen-, *iso*-Pentylen-, 2-Methylbutylen-, 1-Methylbutylen-, 1-Ethylpropylen-, 1,2-Dimethylpropylen, *neo*-Pentylen-, 1,1-Dimethylpropylen-, 5 4-Methylpentylen-, 3-Methylpentylen-, 2-Methylpentylen-, 1-Methylpentylen-, 2-Ethylbutylen-, 1-Ethylbutylen-, 3,3-Dimethylbutylen-, 2,2-Dimethylbutylen-, 1,1-Dimethylbutylen-, 2,3-Dimethylbutylen-, 1,3-Dimethylbutylen- oder 1,2-Dimethylbutylen-Rest.
- Vorzugsweise ist unter C₃-C₆-Alkylen bzw. einer C₃-C₆-Alkylen-Gruppe C₃-C₄-Alkylen, insbesondere ein Propylen- oder Butylen-Rest zu verstehen.
- 10 Unter C₃-C₆-Heteroalkylen ist eine C₃-C₆-Alkylen-Gruppe wie voranstehend definiert zu verstehen, in welcher 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome, durch Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, ersetzt ist. Bevorzugt ist C₃-C₄-Heteroalkylen.
- 15 Unter C₁-C₆-Alkoxy, bzw. einer C₁-C₆-Alkoxy-Gruppe ist ein linearer oder verzweigter, gesättigter Alkyletherrest –O-Alkyl zu verstehen, wie z.B. ein Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, *tert*-Butoxy-, n-Pentoxy- oder n-Hexaoxy-Rest.
- Vorzugsweise ist unter C₁-C₆-Alkoxy, bzw. einer C₁-C₆-Alkoxy-Gruppe ein Methoxy-, Ethoxy- oder 20 *tert*-Butoxy-Rest zu verstehen.
- Unter einem Heteroatom ist ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Atom zu verstehen. Bevorzugt sind ein Sauerstoff- oder ein Stickstoffatom.
- 25 Unter Halogen, bzw. Hal ist Fluor, Chlor oder Brom zu verstehen, welches am Phenylring in ortho-, meta- oder para-Stellung stehen kann. Bevorzugt ist Fluor oder Chlor. Die bevorzugte Position ist die meta- oder para-Position.
- Unter Oxo, einer Oxogruppe oder einem Oxo-Substituenten ist ein doppelt gebundenes Sauerstoff-30 Atom =O zu verstehen. Oxo kann an Atome geeigneter Valenz gebunden sein, beispielsweise an ein gesättigtes Kohlenstoff-Atom oder an Schwefel. Bevorzugt ist die Bindung an Kohlenstoff unter Bildung einer Carbonyl-Gruppe -C(=O)-. Bevorzugt ist weiterhin die Bindung zweier doppelt gebundenener Sauerstoffatome an ein Schwefelatom unter Bildung einer Sulfonyl-Gruppe -S(=O)₂-.
- 35 Unter einem Halogen-C₁-C₆-Alkylrest ist ein C₁-C₆-Alkylrest mit mindestens einem Halogensubstituenten zu verstehen.

- 50 -

Bevorzugt sind Fluoralkylreste wie Fluor-C₁-C₆-Alkyl oder Fluor-C₁-C₃-Alkyl, beispielsweise Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl oder 5,5,5,4,4,3,3-Heptafluorpentyl.

Besonders bevorzugt sind perfluorierte Alkylreste wie Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

5

Unter einem Halogen-C₁-C₆-Alkoxyrest ist ein C₁-C₆-Alkoxyrest mit mindestens einem Halogensubstituenten zu verstehen.

Bevorzugt sind Fluoralkoxyreste wie Fluor-C₁-C₆-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, beispielsweise Difluorethoxy-, Trifluomethoxy- oder 2,2,2-Trifluorethoxyreste.

10

Unter einem C₁-C₆-Alkylcarbonylrest ist eine C₁-C₆-(O=)C-Gruppe zu verstehen. Bevorzugt ist hierbei eine C₁-C₄-(O=)C-Gruppe. Besonders bevorzugt ist hier eine C₁-C₃-(O=)C-Gruppe, wie z.B. Acetyl- oder Propanoyl.

15

Alkyl-Amino- steht für einen Aminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten mit in der Regel 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C₁-C₃-Alkyl-Amino-). (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.

20

Beispielhaft seien genannt:

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

25

Unter einem C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkylrest ist ein mit C₁-C₆-Alkoxy substituierter C₁-C₆-Alkylrest zu verstehen, wie z. B. Methoxymethyl, Methoxyethyl, Ethoxymethyl und Ethoxyethyl. Bevorzugt ist C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl.

30

Unter einem Aryloxy-C₁-C₃-Alkylrest ist ein mit Aryloxy wie nachstehend definiert substituierter C₁-C₃-Alkylrest zu verstehen, wie z. B. Phenoxyethyl, Phenoxyethyl und Naphthyoxyethyl.

Bevorzugt ist Phenoxy-C₁-C₃-Alkyl.

Unter einem Aryl-C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkylrest ist ein mit Aryl wie nachstehend definiert substituierter C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkylrest zu verstehen, wie z. B. Benzyloxymethyl, Phenethyloxymethyl oder Benzyloxypropyl. Bevorzugt ist Benzyloxy-C₁-C₃-Alkyl.

35

Unter einem Aryl-C₁-C₂-Alkylrest ist ein mit Aryl wie nachstehend definiert substituierter C₁-C₂-Alkylrest zu verstehen, wie z. B. Naphthylmethyl, Phenethyl, 1-Phenylethyl oder Benzyl.

Bevorzugt ist Phenyl-C₁-C₂-Alkyl, besonders bevorzugt ist Benzyl.

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.

- 5 Phenyl, Naphthyl oder Phenantryl. Bevorzugt ist Phenyl.

Unter Aryloxy ist ein wie voranstehend definierter Alkylrest zu verstehen, der über ein Sauerstoff-Atom an den Rest des Moleküls gebunden ist, wie z.B. Phenoxy, Naphthyloxy oder Phenantryloxy. Bevorzugt ist Phenoxy.

10

Unter Heteroaryl sind Ringsysteme zu verstehen, die über ein aromatisch konjugiertes Ringsystem verfügen. Diese können über 5, 6 oder 7 Ringatome verfügen, oder im Fall von kondensierten Ringsystemen auch eine Kombination aus 5 und 6 Ringsystemen, 5 und 5 Ringsystemen oder auch 6 und 6 Ringsystemen verfügen. Ebenso können sie über 1 bis 5 Heteroatomen aus der Gruppe N,

- 15 O und S verfügen. Als Beispiel seien aufgeführt Ringsysteme wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Oxazinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Imidazopyridinyl oder auch Benzoxazinyl.

- 20 Bevorzugt ist Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen, das 1, 2 oder 3 Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt aus O, N und S, enthält.

Unter C₃-C₈-Zykloalkyl, bzw. einem 5- bis 8-gliedrigen Zykloalkyl ist eine aus Kohlenstoffatomen aufgebautes Ringsystem mit 3-8 Atomen, bzw. 5 bis 8 Atomen wie z.B. Zyklopropyl, Zyklobutyl,

- 25 Zyklopentyl, Zyklohexyl, Zykloheptyl oder Zyklooctyl zu verstehen.

Unter C₃-C₈-Zykloalkoxy ist eine C₃-C₈-Zykloalkylgruppe gemäß voriger Definition zu verstehen, die über ein Sauerstoffatom an die jeweilig definierte Position angebunden ist. Beispielsweise Zyklopropyloxy, Zyklobutyloxy, Zyklopentyloxy, Zyklohexyloxy, Zykloheptyloxy oder

- 30 Zyklooctyloxy.

Unter C₃-C₈-Heterozykloalkyl ist ein 3- bis 8-gliedriges, monozyklisches und gesättigtes Ringsystem zu verstehen, in welchem 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome durch Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S in beliebiger Kombination ersetzt sind. Beispielhaft zu nennen sind Pyrrolidin,

- 35 Piperidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Oxetan, Azetidin, Azepan, Morpholin, Thiomorpholin oder Piperazin.

- 52 -

Unter 5-6 gliedriges Ringsystem ist ein aromatisches oder auch nicht-aromatisches Ringsystem bestehend aus 5-6 Atomen zu verstehen, welches 0-4 Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S in jeder möglichen Kombination tragen kann. Bevorzugt sind aromatische Ringsysteme, besonders bevorzugt solche mit 5 Atomen und davon 2-3 Heteroatomen. Besonders bevorzugt sind

- 5 Ringsysteme wie z.B. 1,2,4-Oxadiazol, 1,3,4-Oxadiazol, 1,3-Thiazol und 1,3-Oxazol. Unter nicht-aromatisches Ringsystem sind sowohl gesättigte als auch ein- oder mehrfach ungesättigte, aber nicht aromatische Ringsysteme zu verstehen.

Unter Heterozykloalkoxy ist eine Heterozykloalkylgruppe gemäss voriger Definition zu verstehen,
10 die über ein Sauerstoffatom an die jeweilig definierte Position angebunden ist.

Unter C₅-C₁₁ -Spirozykloalkyl bzw. Heterospirozykloalkyl mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, einschließlich seiner beiden oxidierten Formen S(=O) oder S(=O)₂ und seiner als Sulfoximin abgewandelter Derivate, ist eine
15 Fusion aus zwei Ringsystemen zu verstehen, die sich ein gemeinsames Atom teilen. (Beispiele sind Spiro[2.2]pentyl, Spiro[2.3]hexyl, Azaspiro[2.3]hexyl, Spiro[3.3]heptyl, Azaspiro[3.3]heptyl, Oxaazaspiro[3.3]heptyl, Thiaazaspiro[3.3]heptyl, Oxaspiro[3.3]heptyl, Oxazaspiro[5.3]nonyl, Oxazaspiro[4.3]oktyl, Oxazaspiro[5.5]undekyl, Diazaspiro[3.3]heptyl, Thiazaspiro[3.3]heptyl, Thiazaspiro[4.3]oktyl, Azaspiro[5.5]deky, sowie die weiteren homologen Spiro[3.4]-, Spiro[4.4]-,
20 Spiro[5.5]-, Spiro[6.6]-, Spiro[2.4]-, Spiro[2.5]-, Spiro[2.6]-, Spiro[3.5]-, Spiro[3.6]-, Spiro[4.5]-, Spiro[4.6]- und Spiro[5.6]-Systeme inklusive der durch Heteroatome modifizierten Varianten gemäss Definition.

Unter C₆-C₁₂-Bizykloalkyl bzw. Heterobizykloalkyl mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen
25 durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, einschließlich seiner beiden oxidierten Formen S(=O) oder S(=O)₂ und seiner als Sulfoximin abgewandelter Derivate, ist eine Fusion aus zwei Ringsystemen zu verstehen, die sich gemeinsam zwei direkt benachbarte Atome teilen. (Beispiele sind Bizyklo[2.2.0]hexyl, Bizyklo[3.3.0]oktyl, Bizyklo[4.4.0]deky, Bizyklo[5.4.0]undekyl, Bizyklo[3.2.0]heptyl, Bizyklo[4.2.0]oktyl, Bizyklo[5.2.0]nonyl, Bizyklo[6.2.0]deky,
30 Bizyklo[4.3.0]nonyl, Bizyklo[5.3.0]deky, Bizyklo[6.3.0]undekyl und Bizyklo[5.4.0]undekyl, inklusive der durch Heteroatome modifizierten Varianten wie z.B. Azabizyklo[3.3.0]oktyl, Azabicyclo[4.3.0]nonyl, Diazabicyclo[4.3.0]nonyl, Oxazabizyklo[4.3.0]nonyl, Thiazabizyklo[4.3.0]nonyl oder Azabizyklo[4.4.0]deky sowie die weiteren möglichen Kombinationen gemäss Definition.

35

Unter einem überbrückten Ringsystem ist eine Fusion aus mindestens zwei Ringen zu verstehen, die sich 2 Atome teilen, die nicht direkt benachbart zueinander sind. Dabei kann sowohl ein

- überbrückter Zyklus als auch ein überbrückter Heterozyklus mit einem Ersatz von 1-4 Kohlenstoffatomen durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, einschließlich seiner beiden oxidierten Formen S(=O) oder S(=O)₂ und seiner als Sulfoximin abgewandelter Derivate, entstehen. Beispiele sind Bizyklo[2.2.1]heptyl, Azabizyklo[2.2.1]heptyl,
- 5 Oxazabizyklo[2.2.1]heptyl, Thiazabizyklo[2.2.1]heptyl, Diazabizyklo[2.2.1]heptyl, Bizyklo[2.2.2]oktyl, Azabizyklo[2.2.2]oktyl, Diazabizyklo[2.2.2]oktyl, Oxazabizyklo[2.2.2]oktyl, Thiazabizyklo[2.2.2]oktyl, Bizyklo[3.2.1]oktyl, Azabizyklo[3.2.1]oktyl, Diazabizyklo[3.2.1]oktyl, Oxazabizyklo[3.2.1]oktyl, Thiazabizyklo[3.2.1]oktyl, Bizyklo[3.3.1]nonyl, Azabizyklo[3.3.1]nonyl, Diazabizyklo[3.3.1]nonyl, Oxazabizyklo[3.3.1]nonyl,
- 10 Thiazabizyklo[3.3.1]nonyl, Bizyklo[4.2.1]nonyl, Azabizyklo[4.2.1]nonyl, Diazabizyklo[4.2.1]nonyl, Oxazabizyklo[4.2.1]nonyl, Thiazabizyklo[4.2.1]nonyl, Bizyklo[3.3.2]dekyl, Azabizyklo[3.3.2]dekyl, Diazabizyklo[3.3.2]dekyl, Oxazabizyklo[3.3.2]dekyl, Thiazabizyklo[3.3.2]dekyl oder Azabizyklo[4.2.2]dekyl sowie die weiteren möglichen Kombinationen gemäss Definition.
- 15 Unter einer Abgangsgruppe ist ein Atom oder eine Gruppe von Atomen zu verstehen, die in einer chemischen Reaktion als stabile Spezies aus dem Substratmolekül austritt und dabei die Bindungselektronen mit sich nimmt. Beispiele für Abgangsgruppen sind Halogen, Methansulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, Trifluormethansulfonyloxy, Nonafuorbutansulfonyloxy,
- 20 (4-Bromphenyl)sulfonyloxy, (4-Nitrophenyl)sulfonyloxy, (2-Nitrophenyl)-sulfonyloxy, (4-Isopropylphenyl)sulfonyloxy, (2,4,6-Tri-isopropylphenyl)-sulfonyloxy, (2,4,6-Trimethylphenyl)sulfonyloxy, (4-*tert*-Butylphenyl)sulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy, und (4-Methoxyphenyl)sulfonyloxy. Bevorzugt ist Halogen, besonders bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom.
- 25 Erfnungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von der allgemeinen Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von der allgemeinen Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten 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.
- 30 Ebenfalls als von der vorliegenden Erfindung als umfasst anzusehen ist die Verwendung der Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen.
- 35 Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische

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

- Physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen umfassen Säure-
- 5 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.
- 10 Die vorliegende Erfindung betrifft auch Arzneimittel enthaltend die erfundungsgemäßen Verbindungen zusammen mit mindestens einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.
- 15 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfundungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.
- 20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen kristallinen und polymorphen Formen der erfundungsgemäßen Verbindungen, wobei die Polymorphe entweder als einzelne Polymorphe oder als Gemisch mehrerer Polymorphe in allen Konzentrationsbereichen vorliegen können.
- 25 Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere. Die erfundungsgemäßen Verbindungen weisen an der Position 4 des Benzazepin-Ringes, die jenen Ringkohlenstoff bezeichnet, der über eine Methylengruppe an R³ gebunden ist, ein einheitlich konfiguriertes Asymmetriezentrum auf. Sie können daher als reine
- 30 Diastereomere oder deren Gemische vorliegen, wenn einer oder mehrere der in der Formel (I) beschriebenen Substituenten ein weiteres Asymmetrieelement enthält, beispielsweise ein chirales Kohlenstoffatom. Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb auch Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen lassen sich die reinen Diastereomere stereoisomer in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische
- 35 Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiraler bzw. chiraler Phase.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Enantiomerengemische der (4R)-

konfigurierten erfindungsgemäßen Verbindungen mit ihren (4S)-Enantiomeren, insbesondere die entsprechenden Razemate sowie Enantiomerengemische, in denen die (4R)-Form überwiegt.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die

- 5 vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der

- 10 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), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{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
- 20 erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.
- 25 Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).
- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw.
- 35

Stent.

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

- 5 Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die
- 10 Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.
- 15 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder
- 20 sterilen Pulvern.

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

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

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

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

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

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

Die pharmazeutischen Formulierungen können 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, gutartige Prostathyperplasien (BPH), solide Tumore und hämatologische Tumore.

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

5

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

Als Brusstumore sind beispielsweise behandelbar Mammakarzinome mit positivem

- 10 Hormonrezeptorstatus, Mammakarzinome mit negativem Hormonrezeptorstatus, Her-2 positive Mammakarzinome, Hormonrezeptor- und Her-2 negative Mammakarzinome, BRCA –assoziierte Mammakarzinome und entzündliches Mammakarzinom.

Als Tumore des Respirationstraktes sind beispielsweise behandelbar nicht-kleinzelige

- 15 Bronchialkarzinome und kleinzelige Bronchialkarzinome.

Als Tumore des Gehirns sind beispielsweise behandelbar Gliome, Glioblastome, Astrozytome,

Meningiome und Medulloblastome.

- 20 Als Tumore der männlichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar Prostatakarzinome, Maligne Nebenhodentumore, Maligne Hodentumore und Peniskarzinome.

Als Tumore der weiblichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar

Endometriumkarzinome, Zervixkarzinome, Ovarialkarzinome, Vaginalkarzinome und

- 25 Vulvarkarzinome.

Als Tumore des Magen- Darm-Traktes sind beispielsweise behandelbar Kolorektale Karzinome,

Analkarzinome, Magenkarzinome, Pankreaskarzinome, Ösophaguskarzinome,

Gallenblasenkarzinome, Dünndarmkarzinome, Speicheldrüsenkarzinome, Neuroendokrine Tumore

- 30 und Gastrointestinale Stromatumore.

Als Tumore des Urogenital-Traktes sind beispielsweise behandelbar Harnblasenkarzinome,

Nierenzellkarzinome, und Karzinome des Nierenbeckens und der ableitenden Harnwege.

- 35 Als Tumore des Auges sind beispielsweise behandelbar Retinoblastome und Intraokulare Melanome

- 59 -

Als Tumore der Leber sind beispielsweise behandelbar Hepatozelluläre Karzinome und Cholangiozelluläre Karzinome.

Als Tumore der Haut sind beispielsweise behandelbar Maligne Melanome, Basaliome,

- 5 Spinaliome, Kaposi-Sarkome und Merkelzellkarzinome.

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

- 10 Als Sarkome sind beispielsweise behandelbar Weichteilsarkome und Osteosarkome.

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

- 15 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
20 und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myelischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren,
25 Nicht-Kleinzeligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

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

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

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen

- 60 -

zur Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen

- 5 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-assozierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und
10 anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzeligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

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

- 15 Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere Estrogen-alpha-positiven und Estrogen-alpha-negativen Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen oder Melanomen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen

- 20 Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen

Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

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

Prostatkarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere Estrogen-alpha-positiven und Estrogen-alpha-negativen Mammakarzinomen, Prostatkarzinomen oder Melanomen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindung zur

- 5 Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von Leukämien, insbesondere akuten myelischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven

- 10 Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assozierten Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Endometriumkarzinomen und Kolorektalen Karzinomen.

15

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

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

30

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Formulierungen in Form von Tabletten enthaltend eine der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Therapie von akuten myeloischen Leukämien, Prostatakarzinomen, insbesondere Androgenrezeptor-positiven Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen, Mammakarzinomen, 35 insbesondere Estrogen-alpha-positiven und Estrogen-alpha-negativen Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen oder Melanomen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie von hyperproliferativen Erkrankungen, insbesondere von Tumoren.

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

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

- Lungenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale; Bronchitis unterschiedlicher Genese; alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis; alle Formen des Lungenödems, vor allem 15 toxisches Lungenödem; Sarkoidosen und Granulomatosen, insbesondere Morbus Boeck
- Rheumatische Erkrankungen/Autoimmunerkrankungen/Gelenkerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica; reaktive Arthritis; entzündliche Weichteilerkrankungen sonstiger Genese;
- 20 arthritische Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen); traumatische Arthritiden; Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis, Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom
- Allergien, die mit entzündlichen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: alle Formen allergischer Reaktionen, z.B. Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektstich, allergische 25 Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Kontaktdermatitis
- Gefäßentzündungen (Vaskulitiden): Panarteritis nodosa, Arteritis temporalis, Erythema nodosum
- Dermatologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder 30 proliferativen Prozessen einhergehen: atopische Dermatitis; Psoriasis; Pityriasis rubra pilaris; erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedliche Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.; bullöse Dermatosen; Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises; Pruritus; Seborrhoisches Ekzem; Rosacea; Pemphigus vulgaris; Erythema exsudativum multiforme; Balanitis; Vulvitis; Haarausfall wie Alopecia areata; kutane T-Zell Lymphome
- 35 - Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: nephrotisches Syndrom; alle Nephritiden

- Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: akuter Leberzellzerfall; akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, z.B. viral, toxisch, arneimittelinduziert; chronisch aggressive und/oder chronisch intermittierende Hepatitis
- Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: regionale Enteritis (Morbus Crohn); Colitis ulcerosa; Gastritis; Refluxoesophagitis; Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue
- Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: Analekzem; Fissuren; Hämorrhoiden; idiopathische Proktitis
- Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: allergische Keratitis, Uveitis, Iritis; Konjunktivitis; Blepharitis; Neuritis nervi optici; Chlorioditis; Ophthalmia sympathica
- Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: allergische Rhinitis, Heuschnupfen; Otitis externa, z.B. bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.; Otitis media
- 15 - 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, z.B. BNS-Krämpfe
- Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: erworbene hämolytische Anämie; idiopathische Thrombozytopenie
- 20 - Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: akute lymphatische Leukämie; maligne Lymphome; Lymphogranulomatosen; Lymphosarkome; ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinom
- Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen: endokrine Orbitopathie; thyreotoxische Krise; Thyreoditis de Quervain; Hashimoto Thyreoditis; Morbus Basedow
- 25 - Organ- und Gewebstransplantationen, Graft-versus-Host disease
- Schwere Schockzustände, z.B. anaphylaktischer Schock, systemic inflammatory response syndrome (SIRS)
- 30 - Substitutionstherapie bei: angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom; erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenalitis, postinfektiös, Tumoren, Metastasen, etc; angeborene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitaler Hypopituitarismus; erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren, etc
- 35 - Emesis, die mit entzündlichen, allergischen und/oder proliferativen Prozessen einhergehen, z.B. in Kombination mit einem 5-HT3-Antagonisten bei Zytostatika-bedingten Erbrechen
- Schmerzen bei entzündlicher Genese, z.B. Lumbago

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch für die Behandlung von viralen Erkrankungen, wie zum Beispiel Infektionen die verursacht sind durch Papilloma-Viren, Herpes-Viren, Epstein-Barr-Viren, Hepatitis B- oder C-Viren, und humane Immunschwäche-Viren.
- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch für die Behandlung von Atherosklerose, Dyslipidemie, Hypercholesterolemie, Hypertriglyceridämie, perifere Gefäßerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Angina, pectoris, Ischemie, Schlaganfall, Myokardinfarkt, angioplastische Restenose, Bluthochdruck, Thrombose, Adipositas, Endotoxemie.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch für die Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten wie zum Beispiel multiple Sklerose, Alzheimer's Krankheit und Parkinson's Krankheit.
- 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 vorliegende Erfindung betrifft somit auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/ oder Therapie von viralen Infektionen, neurodegenerativen Erkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle und auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/ oder Therapie von viralen Infektionen, neurodegenerativen Erkrankungen, inflammatorischen Erkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen und in der männlichen Fertilitätskontrolle.
- 20
- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit einer oder mit 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 der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie der zuvor genannten Erkrankungen.
- Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten anti-hyperproliferativen, zytostatischen oder zytotoxischen Substanzen zur Behandlung von Krebserkrankungen kombiniert werden. Die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen für die Krebstherapie gebräuchlichen Substanzen oder auch mit der Strahlentherapie ist besonders angezeigt.
- 30
- 35

Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft genannt:

Afinitor, Aldesleukin, Alendronsäure, Alfaferon, Alitretinoin, Allopurinol, Aloprim, Aloxi,
Altretamin, Aminoglutethimid, Amifostin, Amrubicin, Amsacrin, Anastrozol, Anzmet, Aranesp,
5 Arglabin, Arsentrioxid, Aromasin, 5-Azacytidin, Azathioprin, BCG oder tice-BCG, Bestatin, Beta-methason-Acetat, Betamethason-Natriumphosphat, Bexaroten, Bleomycin-Sulfat, Broxuridin, Bortezomib, Busulfan, Calcitonin, Campath, Capecitabin, Carboplatin, Casodex, Cefeson, Celmoleukin, Cerubidin, Chlorambucil, Cisplatin, Cladribin, Clodronsäure, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dacarbazine, Dactinomycin, DaunoXome, Decadron, Decadron-Phosphat, Delestrogen,
10 Denileukin Diftitox, Depomedrol, Deslorelin, Dexrazoxan, Diethylstilbestrol, Diflucan, Docetaxel, Doxifluridin, Doxorubicin, Dronabinol, DW-166HC, Eligard, Elitek, Ellence, Emend, Epirubicin, Epoetin-alfa, Erogen, Eptaplatin, Ergamisol, Estrace, Estradiol, Estramustin-Natriumphosphat, Ethinylestradiol, Ethyol, Etidronsäure, Etopophos, Etoposid, Fadrozol, Farston, Filgrastim, Finasterid, Fligrastim, Floxuridin, Fluconazol, Fludarabin, 5-Fluorodeoxyuridin-Monophosphat, 5-
15 Fluoruracil (5-FU), Fluoxymesteron, Flutamid, Formestan, Fosteabin, Fotemustin, Fulvestrant, Gammagard, Gemcitabin, Gemtuzumab, Gleevec, Gliadel, Goserelin, Granisetron-Hydrochlorid, Histrelin, Hycamtin, Hydrocorton, erythro-Hydroxynonyladenin, Hydroxyharnstoff, Ibritumomab Tiuxetan, Idarubicin, Ifosfamid, Interferon-alpha, Interferon-alpha-2, Interferon-alpha-2 α , Interferon-alpha-2 β , Interferon-alpha-n1, Interferon-alpha-n3, Interferon-beta, Interferon-gamma-
20 1 α , Interleukin-2, Intron A, Iressa, Irinotecan, Kytril, Lapatinib, Lentinan-Sulfat, Letrozol, Leucovorin, Leuprolid, Leuprolid-Acetat, Levamisol, Levofolinsäure-Calciumsalz, Levothroid, Levoxyl, Lomustin, Lonidamin, Marinol, Mechlorethamin, Mecobalamin, Medroxyprogesteron-Acetat, Megestrol-Acetat, Melphalan, Menest, 6-Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Metvix, Miltefosin, Minocyclin, Mitomycin C, Mitotan, Mitoxantron, Modrenal, Myocet, Nedaplatin,
25 Neulasta, Neumega, Neupogen, Nilutamid, Nolvadex, NSC-631570, OCT-43, Octreotid, Ondansetron-Hydrochlorid, Orapred, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pediapred, Pegaspargase, Pegasys, Pentostatin, Picibanil, Pilocarpin-Hydrochlorid, Pirarubicin, Plicamycin, Porfimer-Natrium, Prednimustin, Prednisolon, Prednison, Premarin, Procarbazin, Procrit, Raltitrexed, RDEA119, Rebif, Regorafenib, Rhenium-186-Etidronat, Rituximab, Roferon-A, Romurtid, Salagen,
30 Sandostatin, Sargramostim, Semustin, Sizofiran, Sobuzoxan, Solu-Medrol, Streptozocin, Strontium-89-chlorid, Synthroid, Tamoxifen, Tamsulosin, Tasonermin, Tastolacton, Taxoter, Teceleukin, Temozolomid, Teniposid, Testosteron-Propionat, Testred, Thioguanin, Thiotepa, Thiotropin, Tiludronsäure, Topotecan, Toremifene, Tositumomab, Tastuzumab, Teosulfan, Tretinoin, Trexall, Trimethylmelamin, Trimetrexat, Triptorelin-Acetat, Triptorelin-Pamoat, UFT, Uridin,
35 Valrubicin, Vesnarinon, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbine, Virulizin, Zinecard, Zinostatin-Stimalamer, Zofran; ABI-007, Acolbifen, Actimmun, Affinitak, Aminopterin, Arzoxifen, Asoprisnil, Atamestan, Atrasentan, BAY 43-9006 (Sorafenib), Avastin, CCI-779, CDC-501,

Celebrex, Cetuximab, Crisnatol, Cyproteron-Acetat, Decitabin, DN-101, Doxorubicin-MTC, dSLIM, Dutasterid, Edotecarin, Eflornithin, Exatecan, Fenretinid, Histamin-Dihydrochlorid, Histrelin-Hydrogel-Implant, Holmium-166-DOTMP, Ibandronsäure, Interferon-gamma, Intron-PEG, Ixabepilon, Keyhole Limpet-Hemocyanin, L-651582, Lanreotid, Lasofoxifen, Libra, Lona-
5 farnib, Miproxifen, Minodronat, MS-209, liposomales MTP-PE, MX-6, Nafarelin, Nemorubicin, Neovastat, Nolatrexed, Oblimersen, Onko-TCS, Osidem, Paclitaxel-Polyglutamat, Pamidronat-
Dinatrium, PN-401, QS-21, Quazepam, R-1549, Raloxifen, Ranpirnas, 13-cis-Retinsäure, Satraplatin, Seocalcitol, T-138067, Tarceva, Taxoprexin, Thymosin-alpha-1, Tiazofurin, Tipifarnib, Tirapazamin, TLK-286, Toremifén, TransMID-107R, Valspodar, Vapreotid, Vatalanib, Verte-
10 porfin, Vinflunin, Z-100, Zoledronsäure, sowie Kombinationen hiervon.

In einer bevorzugten Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit anti-hyperproliferativen Agentien kombiniert werden, welche beispielhaft – ohne dass diese Aufzählung abschließend wäre – sein können:

15 Aminoglutethimid, L-Asparaginase, Azathioprin, 5-Azacytidin, Bleomycin, Busulfan, Carboplatin, Carmustin, Chlorambucil, Cisplatin, Colaspase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dacarbazine, Dactinomycin, Daunorubicin, Diethylstilbestrol, 2',2'-Difluorodeoxycytidin, Docetaxel, Doxorubicin (Adriamycin), Epirubicin, Epothilon und seine Derivate, erythro-Hydroxynonyladenin, Ethinylestradiol, Etoposid, Fludarabin-Phosphat, 5-Fluorodeoxyuridin, 5-Fluorodeoxyuridin-Monophosphat, 20 5-Fluoruracil, Fluoxymesteron, Flutamid, Hexamethylmelamin, Hydroxyharnstoff, Hydroxyprogesteron-Caproat, Idarubicin, Ifosfamid, Interferon, Irinotecan, Leucovorin, Lomustine, Mechlorethamin, Medroxyprogesteron-Acetat, Megestrol-Acetat, Melphalan, 6-Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Mitomycin C, Mitotan, Mitoxantron, Paclitaxel, Pentostatin, N-Phosphono-
25 acetyl-L-aspartat (PALA), Plicamycin, Prednisolon, Prednison, Procarbazine, Raloxifen, Semustine, Streptozocin, Tamoxifen, Teniposid, Testosteron-Propionat, Thioguanin, Thiotepa, Topotecan, Trimethylmelamin, Uridin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Vinorelbine.

In viel versprechender Weise lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch mit biologischen Therapeutika wie Antikörpern (z.B. Avastin, Rituxan, Erbitux, Herceptin) und rekombinanten Proteinen kombinieren.
30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen, gegen die Angiogenese gerichteten Therapien positive Effekte erzielen, wie zum Beispiel mit Avastin, Axitinib, Regorafenib, Recentin, Sorafenib oder Sunitinib. Kombinationen mit Inhibitoren des
35 Proteasoms und von mTOR sowie Antihormone und steroidale metabolische Enzyminhibitoren sind wegen ihres günstigen Nebenwirkungsprofils besonders geeignet.

- 67 -

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

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

In der vorliegenden Beschreibung bedeuten:

	ACN	Acetonitril
	CDCl ₃	Deuterochloroform
5	CHAPS	3-{Dimethyl[3-(4-{5,9,16-trihydroxy-2,15-dimethyltetracyclo[8.7.0.0 ^{2,7} .0 ^{11,15}]heptadecan-14-yl}pentanamido)propyl]-azaniumyl}propan-1-sulfonat
	DEA	Diethylamin
	DMF	N,N-Dimethylformamid
10	DMSO-d6	deuteriertes Dimethylsulfoxid
	DMSO	Dimethylsulfoxid
	EE	Ethylacetat
	EtOH	Ethanol
	ges.	gesättigt
15	HATU	(7-Aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphat
	HBTU	O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluor-phosphat
	HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
	KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
	KOtBu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
20	LCMS	Flüssigchromatographie gekoppelt mit Massenspektronmetrie
	LDA	Lithium-di- <i>iso</i> -propylamid
	LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
	MeCl	Methylenchlorid, Dichlormethan
	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether

- 69 -

PyBOB	(Benzotriazol-1-yl)-oxytrypyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat)
RP-HPLC	Reversed Phase Hochdruckflüssigkeitschromatographie
RT	Raumtemperatur
sept	Septett
5 T3P	2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I**Allgemeine Beschreibung der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der****allgemeinen Formel I**

Die in diesem Abschnitt in den Schemata 4, 5, 6, 7a und 7b gezeigten erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) sowie (II) lassen sich herstellen über Synthesewege, die im Folgenden beschrieben werden. Die genannten Formeln stellen 10 verschiedene Teilmengen der allgemeinen Formel (I) dar, in denen R¹, R², R³ und R⁴, sofern im Zusammenhang mit den genannten Schemata nicht anderslautend beschrieben, definiert sind wie für die allgemeine Formel (I). Zusätzlich zu den nachfolgend besprochenen Synthesequenzen können, entsprechend den 15 allgemeinen Kenntnissen des Fachmannes in der Organischen Chemie, auch weitere Synthesewege für die Synthese von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beschritten 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 R¹, R², R³ oder R⁴ vor oder nach den gezeigten Synthesestufen durchgeführt werden. 20 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. Als explizites Beispiel sei an dieser Stelle die Umwandlung von R¹ von Brom in Dimethylisooxazolyl- durch Suzuki-Kupplung genannt, wie sie im Experimentalteil für die 25 Synthese von Beispiel 48 beschrieben ist.

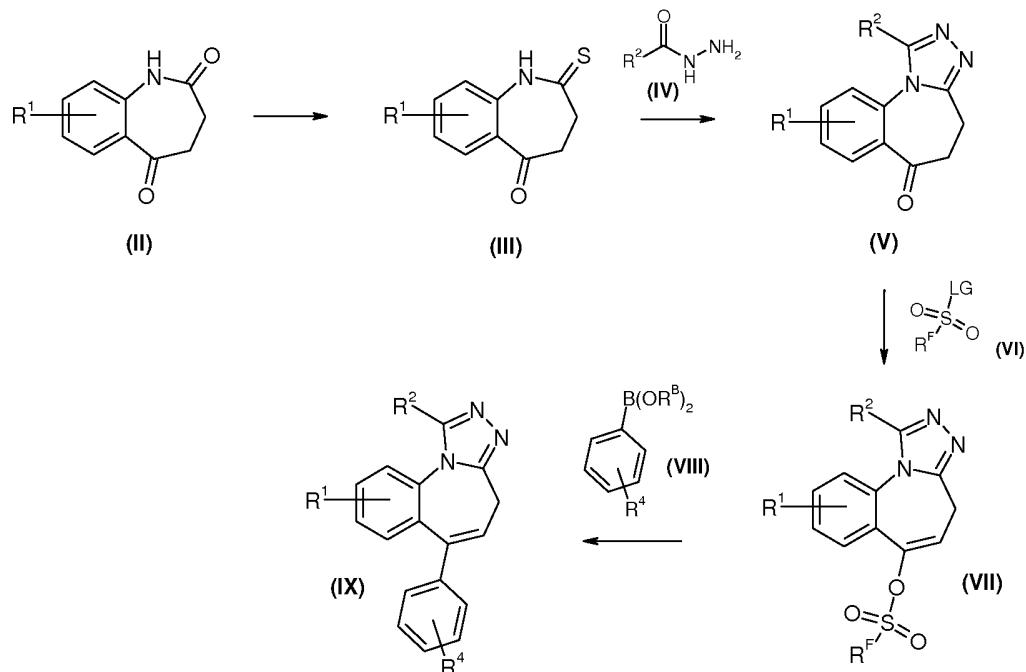
Diese Reaktionen schließen Umsetzungen ein, welche eine funktionelle Gruppe einführen, die weitere Umwandlung von Substituenten ermöglicht. Geeignete Schutzgruppen sowie Methoden zu ihrer Einführung und Abspaltung sind dem Fachmann bekannt (siehe z.B. T.W. Greene und P.G.M. Wuts in: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage, Wiley 1999). Weiterhin ist die 30 Zusammenfassung zweier oder mehrerer Reaktionsschritte ohne zwischenzeitliche Aufarbeitung in einer dem Fachmann bekannten Weise möglich (z.B. in sogenannten "Eintopf"-Reaktionen).

Schema 1 zeigt die Synthese von Zwischenprodukten der Formel (IX) aus Benzazepindionen der Formel (II), in denen R¹ definiert ist wie in der allgemeinen Formel (I). Diese werden mit einem für 35 die Überführung des Lactams in ein Thiolactam geeigneten Reagens, beispielsweise Lawesson's Reagenz (2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid, CAS# 19172-47-5), in Verbindungen der Formel (III) überführt (z.B. US 5,696,111, 1997, Beispiel 9.A, Schritt A).

- 71 -

Diese werden mit Acylhydrazinen der Formel (IV), in denen R² definiert ist wie in der allgemeinen Formel (I), und vorzugsweise für Methyl steht, unter Aufbau eines Triazolringes zu tricyclischen Zwischenprodukten der Formel (V) umgesetzt (Nature 2010, Vol 468, p1067ff, SI, p33-36; Filippakopoulos et al.). Dabei wird intermedial aus der Carbonylgruppe ein Acylhydrazone gebildet, 5 welches durch saure Hydrolyse unter Rückbildung der Carbonylgruppe zerstört wird. Die Carbonylgruppe in (V) wird nachfolgend in dem Fachmann bekannter Weise (siehe z.B. J. Org. Chem. 58, (1993), S. 600-10, W. Okamura; Org. Lett. 9, (2007), S. 517-20, A. de Meijere, Eur. J. Org. Chem. 8, (1998), S. 1521-34, K. Voigt et al.) durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel 10 (VI), in denen LG für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, steht und R^F für einen perfluorierten C₁-C₆-Alkylrest, bevorzugt Trifluormethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluoroethyl oder 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluoro-n-butyl- steht, und einer geeigneten Base wie Lithiumhexamethyldisilazid, in ein Enolsulfonat unter Bildung von Verbindungen der Formel (VII) überführt. Dieses wird in einer Suzuki-Kupplung mit Boronsäurederivaten der Formel (VIII) umgesetzt, in denen R⁴ definiert ist wie in der allgemeinen Formel (I), und worin R^B für C₁-C₄-Alkyl steht, oder beide R^B gemeinsam mit den Sauerstoff-Atomen, an die sie gebunden sind, einen cyclischen Boronsäureester, vorzugsweise ein Pinakolat, bilden. Dabei wird ein Palladium-Katalysator verwendet, beispielsweise Pd(0)-Katalysatoren wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) [Pd(PPh₃)₄], Tris(dibenzylidenacetone)di-palladium(0) [Pd₂(dba)₃], oder Pd(II)-Katalysatoren wie Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], Palladium(II)-acetat in Kombination mit Triphenylphosphin, oder [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladiumdichlorid [Pd(dppf)Cl₂], und es entstehen die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IX). Boronsäurederivate der Formel (VIII) sind vielfach käuflich oder können mit dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden (für eine Übersicht siehe D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8, und die darin zitierte Literatur). Suzuki-Kupplungen sind dem Fachmann bekannt (für einige Beispiele siehe z. B. Eur. J. Chem 13, 2007, S. 2410-20, H.-U. Reissig et al., Tetrahedron 52, (1996), S. 1529-42, A. Cleve et al.). Die Umsetzung erfolgt bevorzugt unter erhöhter Temperatur, z.B. in der Siedehitze eines entsprechenden Lösungsmittels wie Toluol.

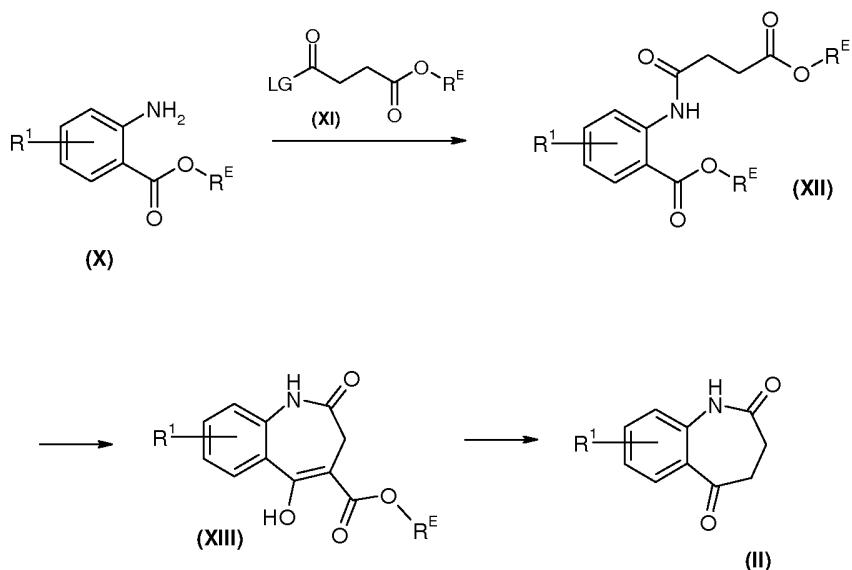
- 72 -



Schema 1: Herstellung von Zwischenprodukten der Formel (XI) aus Benzazepindionen der Formel (II).

- 5 Die als Einsatzstoffe verwendeten Benzazepindione der Formel (II) sind literaturbekannt (siehe beispielsweise Arch. Pharm. **324**, (1991), p. 579-81, C. Kunick; Arch. Pharm. **335**, (2002), S. 311-317, K. Wiekig et al.,) oder können alternativ auch aus Aminobenzoesäure-Estern der Formel (X), in der R¹ definiert ist wie in der allgemeinen Formel (I), und worin R^E für C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl steht, hergestellt werden. Dabei werden die Verbindungen (X) mit Succinat-Reagentien der Formel (XI), in denen LG für eine Abgangsgruppe, beispielsweise Halogen und bevorzugt Chlor steht, und worin R^E für C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl steht, in Gegenwart einer geeigneten Base wie beispielsweise Pyridin umgesetzt, wobei Benzamide der Formel (XII) gebildet werden. Diese können in einer Dieckmann-Zyklisierung in Gegenwart von DMSO und einer geeigneten Base, beispielsweise eines Alkalimetall-Alkoholates wie Kalium-*tert*-butylat, zu Enoestern der Formel (XIII) transformiert werden; Decarboxylierung in DMSO bei erhöhter Temperatur führt dann zu den Benzazepindionen der Formel (II); siehe dazu auch Arch. Pharm. **324**, (1991), p. 579-81, C. Kunick; Arch. Pharm. **335**, (2002), S. 311-317, K. Wiekig et al.
- 10 Die Aminobenzoesäure-Ester der Formel (X) sowie die Succinat-Reagentien der Formel (XI) sind dem Fachmann bekannt und vielfach kommerziell erhältlich.
- 15 Die Aminobenzoesäure-Ester der Formel (X) sowie die Succinat-Reagentien der Formel (XI) sind dem Fachmann bekannt und vielfach kommerziell erhältlich.

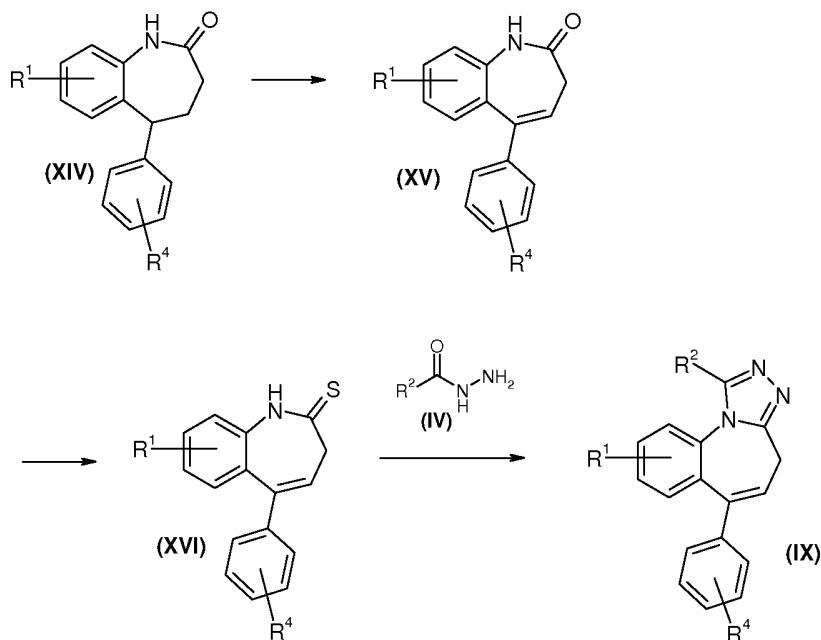
- 73 -



Schema 2: Herstellung von Benzazepindionen der Formel (II).

- 5 Alternativ können die Zwischenprodukte der Formel (IX) auch, wie in Schema 3 gezeigt, hergestellt werden aus Phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-onen der Formel (XIV), deren Herstellung beispielsweise beschrieben ist in US 5,484,917 sowie in J. Med. Chem. 37, (1994), S. 3789ff, J. Lowe et al., und in denen R¹ und R⁴ definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), die unter Reaktion mit Brom in Anwesenheit einer Lichtquelle, z.B. einer Glühlampe, umgesetzt werden (US4464300A1, 1984, Beispiel 5.f). Dabei entstehen unter nachfolgender Eliminierung von Bromwasserstoff die Verbindungen der Formel (XV). Diese werden wie in Schema 1 für Verbindungen der Formel (II) gezeigt, mit einem Sulfurierungsreagens, beispielsweise Lawesson's Reagens, zu Thiolactamen der Formel (XVI) umgesetzt. Abschließend werden diese, in analoger Weise wie in Schema 1 für die Umsetzung von Verbindungen der Formel (III) zu (V) beschrieben, 10 mit Acylhydrazinen der Formel (IV) unter Aufbau des Triazol-Ringes in die Zwischenprodukte der Formel (IX) überführt umgesetzt (Nature 2010, Vol 468, p1067ff, SI, p33-36; Filippakopoulos et al.). Eine saure Hydrolyse intermediärer Acylhydrazone wie oben beschrieben ist in diesem Fall mangels einer Carbonylgruppe im Substrat (XVI) aber entbehrlich.
- 15

- 74 -



Schema 3: Alternative Herstellung von Zwischenprodukten der Formal (XI) aus Benzazepinonen der Formel (XIV).

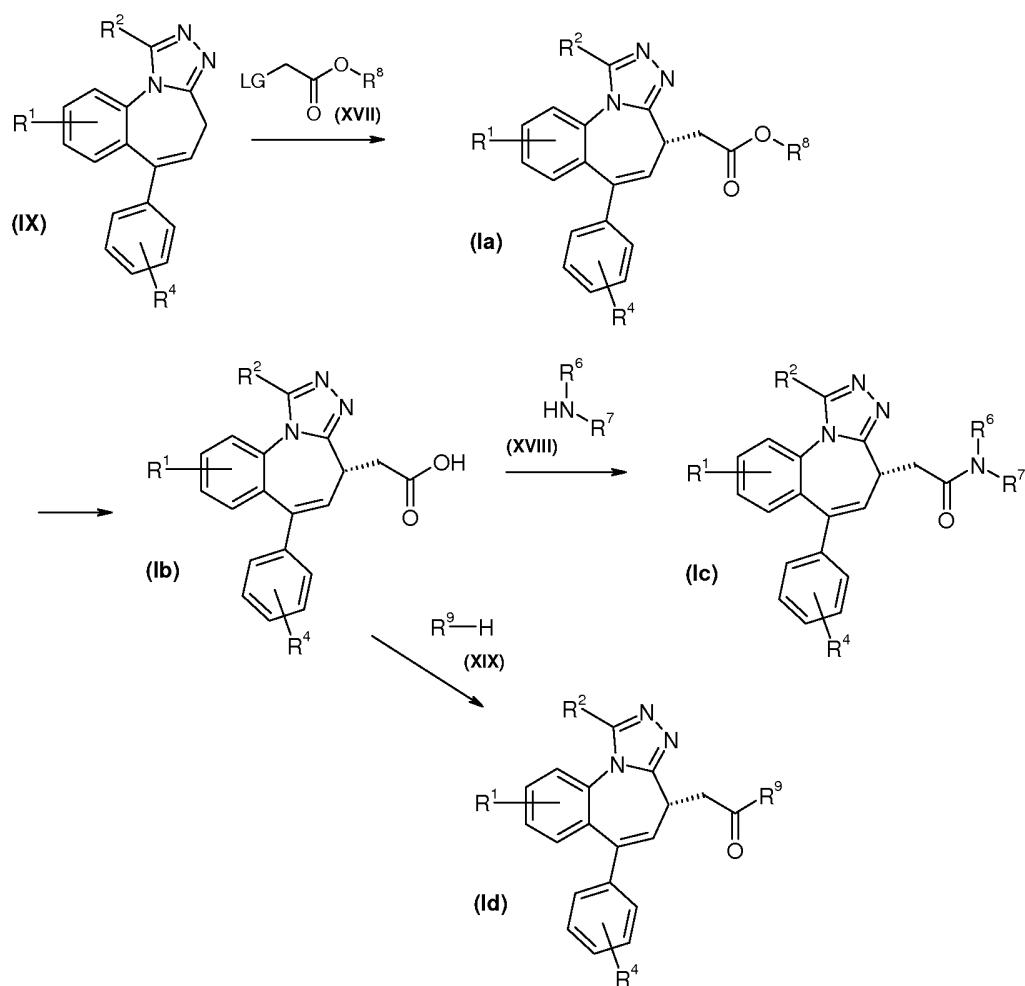
5

- Wie in Schema 4 illustriert, können die Zwischenprodukte der Formel (IX), in denen R¹, R² und R⁴ definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), weiter zu den erfundungsgemäßen Verbindungen der Formeln (Ia), (Ib), (Ic) und (Id), die sämtlich Untergruppen der allgemeinen Formel (I)
- 10 darstellen, umgesetzt werden. Die Isolierung des (R)-Enantiomers kann dabei auf verschiedenen Stufen mit dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise chiraler präparativer HPLC, erfolgen. Dazu werden die Zwischenprodukte der Formel (IX) mit Essigsäurederivaten der Formel (XVII), in denen R⁸ definiert wie in der allgemeinen Formel (I), aber von Wasserstoff verschieden ist, und worin LG für eine Abgangsgruppe, beispielsweise Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht, in Gegenwart einer geeigneten Base, beispielsweise Lithiumdiisopropylamin, Kalium-*tert*-butylat, Lithiumhexamethyldisilazid, Natriumhexamethyldisilazid oder Natriumhydrid, zu Estern der Formel (Ia) umgesetzt. An in chemischer Hinsicht ähnlichen Systemen ist die Einführung einer kohlenstoffhaltigen Seitenkette in ähnlicher Weise beschrieben, siehe beispielsweise H. Tabata et al., Org. Lett. 2008, **10**, S. 4871ff. Die genannten Ester der Formel (Ia) können durch dem
- 15 Fachmann geläufige Methoden, beispielsweise durch basische Hydrolyse mit beispielsweise mit wäßrigen Alkylihydroxiden oder durch saure Hydrolyse beispielsweise mit Chlorwasserstoff in Dioxan oder Trifluoressigsäure, in die Carbonsäuren (Ib) überführt werden. Diese lassen sich durch Kupplung mit Aminen der Formel (XVIII), in denen R⁶ und R⁷ definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), oder mit cyclischen Aminen der Formel (XIX), in denen R⁹ definiert ist
- 20

- 75 -

wie in der allgemeinen Formel (I) mit der Maßgabe, dass die Verknüpfung an das in Formel (XIX) gezeichnete Wasserstoffatom über ein Stickstoffatom erfolgt, in Gegenwart eines geeigneten Kupplungsreagenz in die erfundungsgemäßen Carboxamide der Formeln (Ic) und (Id) überführen. Kupplungsreagentien und Methoden für derartige Synthesen von Carboxamiden aus Carbonsäuren und Aminen sind dem Fachmann bekannt. Als Beispiele seien hier genannt die Verwendung von HATU, HBTU, PyBOB oder T3P unter Zusatz einer geeigneten Base. Die Umwandlung der Carbonsäuren in ihre Amide wird allgemein beschrieben in Referenzbüchern wie „Compendium of Organic Synthetic Methods“, Band I-VI (Wiley Interscience) oder „The Practice of Peptide Synthesis“, Bodansky (Springer Verlag).

10

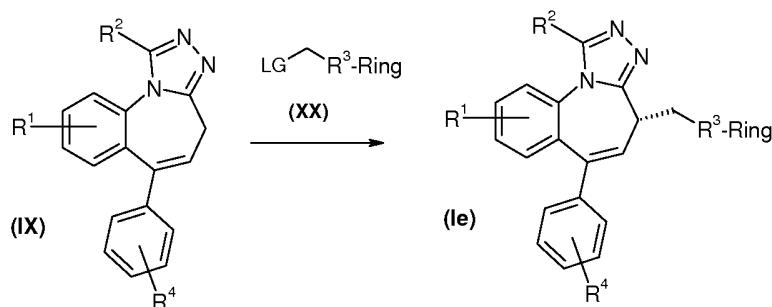


Schema 4: Synthese erfundungsgemäßer Ester der Formel (Ia), Carbonsäuren der Formel (Ib) sowie Carboxamiden der Formeln (Ic) und (Id) aus Zwischenprodukten der Formel (IX).

15

Wie in Schema 5 gezeigt, können die Zwischenprodukte der Formel (IX), in denen R¹, R² und R⁴ definiert sind wie in der allgemeinen Formel (I), weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (Ie), die eine Untergruppe der allgemeinen Formel (I) darstellen, umgesetzt werden. Dazu werden die Verbindungen der Formel (IX) mit Verbindungen der Formel (XX), in denen LG für eine Abgangsgruppe, beispielsweise Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, und worin "R³-Ring" für ein Ringsystem steht, wie in für R³ in der allgemeinen Formel (I) definiert, in Gegenwart einer geeigneten Base, beispielsweise *sec*-Butyllithium oder Lithiumhexamethyldisilazid, und bei Temperaturen unter 0°C umgesetzt (siehe zu dieser Methode auch beispielsweise H. Tabata et al., Org. Lett. 2008, **10**, S. 4871ff.). Aus dem dabei anfallenden racemischen Produkt wird mit einer dem Fachmann bekannten Methode, beispielsweise chiraler präparativer HPLC, das (R)-Enantiomer (Ie) erhalten. Verbindungen der Formel (XX) sind dem Fachmann bekannt und in zahlreichen Fällen käuflich. Gegebenenfalls kann die Abgangsgruppe LG aus geeigneten Vorläufern (wie beispielsweise durch Halogenierung einer Hydroxymethylgruppe am R³-Ring) mit dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt werden.

15

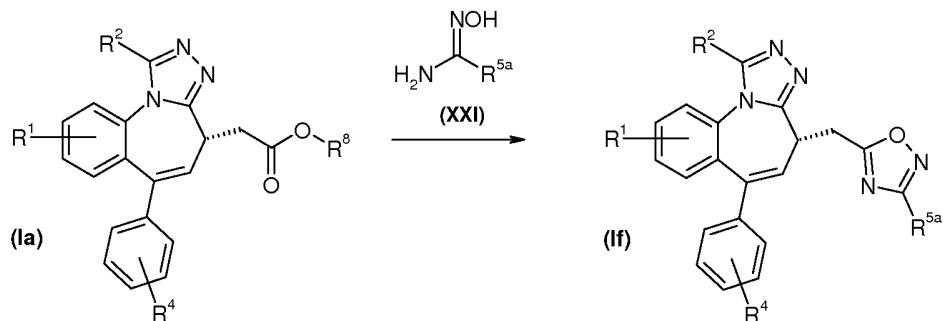


Schema 5: Synthese erfindungsgemäßer Verbindungen der Formel (Ie) aus Zwischenprodukten der Formel (IX)

20

Schema 6 illustriert eine Methode zur Synthese von erfindungsgemäßen Oxadiazol-Derivaten der Formel (If). Hierzu werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ia), in denen R¹, R², R⁴ und R⁸ definiert sind wie für die allgemeine Formel (I) mit der Maßgabe, dass R⁸ verschieden von Wasserstoff ist, in Gegenwart eines Alkalimetall-Alkoholates, wie beispielsweise Natriummethylat, mit Imidoximen der Formel (XXI), in denen R^{5a} für C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Aryloxy-C₁-C₃-Alkyl oder Aryl-C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl- steht, direkt zu erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (If) umgesetzt (Tetrahedron Lett. **47**, (2006), S.4271ff, W. Du et al.). Die Ester der Formel (Ia) können auch in racemischer Form eingesetzt werden und nachfolgend kann aus dem dabei anfallenden racemischen Produkt mit einer dem Fachmann bekannten Methode,

beispielsweise chiraler präparativer HPLC, das (*R*)-Enantiomer (If) erhalten werden. Die einfachen Imidoxime sind üblicherweise kommerziell erhältlich.

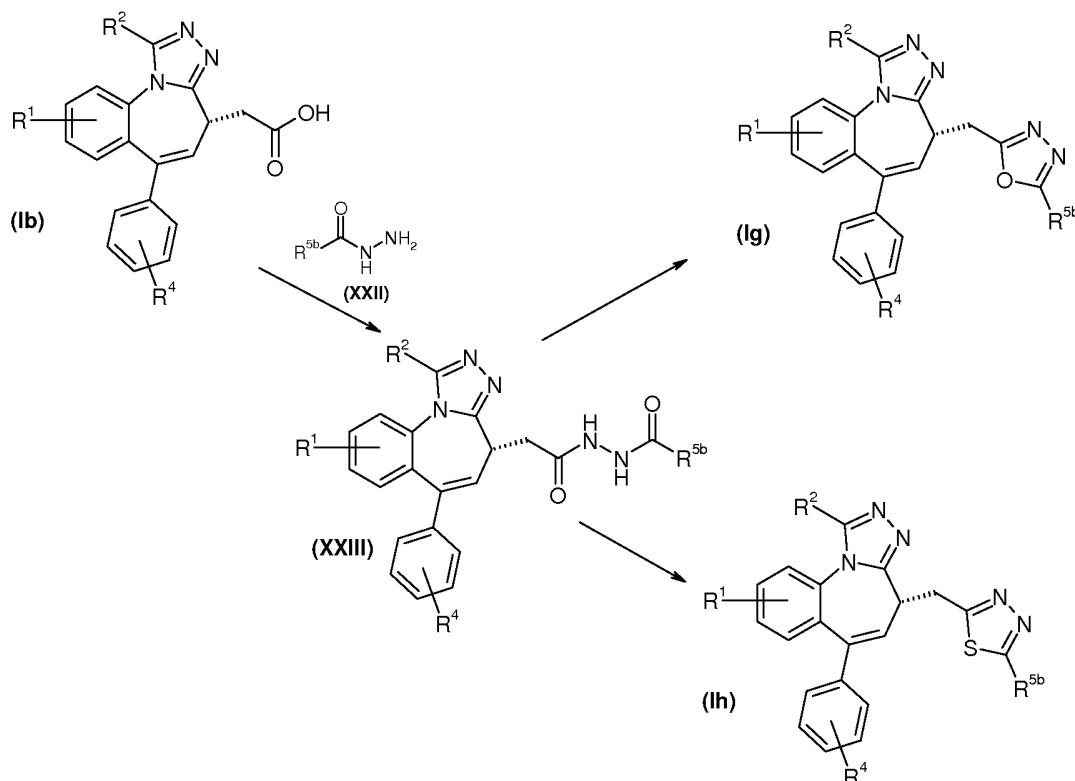


5

Schema 6: Synthese erfindungsgemäßer Verbindungen der Formel (If) aus erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ia).

- Die Synthese weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen der Formeln (Ig), (Ih) und (Ii) wird in Schemata 7a und 7b aufgezeigt. Als Ausgangsmaterial werden erfindungsgemäße Carbonsäuren der Formel (Ib) oder auch deren Racemate eingesetzt. In diesem Fall können aus den dabei anfallenden racemischen Produkten mit einer dem Fachmann bekannten Methode, beispielsweise chiraler präparativer HPLC, die jeweiligen (*R*)-Enantiomere der Formeln (Ig), (Ih) und (Ii) erhalten werden.
- Zur Synthese von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ig) werden Carbonsäuren der Formel (Ib), in denen R¹, R² und R⁴ definiert sind wie für die allgemeine Formel (I), mit Acylhydrazinen der Formel (XXII), in denen R^{5b} für C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Aryloxy-C₁-C₃-Alkyl oder Aryl-C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl- steht, in Gegenwart eines geeigneten Amidkupplungs-Reagenz, beispielsweise T3P oder HATU, zu Acylhydraziden der Formel (XXIII) umgesetzt, die nachfolgend in Gegenwart eines geeigneten Reagenz, beispielsweise eines anorganischen Säurechlorides wie Phosphorylchlorid POCl₃, zu den erfindungsgemäßen Verbindungen zyklisiert werden können (Org. Lett. **7**, (2005), S.1039ff, J. Balsells et al.). Die Acylhydrazide der Formel (XXIII) können weiterhin in Gegenwart eines geeigneten Sulfurierungsreagenz, beispielsweise Lawesson's Reagens oder P₄S₁₀, zu erfindungsgemäßen Thiadiazol-Derivaten der Formel (Ih) zyklisiert werden (Bioorg. Med. Chem. Lett. **20**, (2010), S. 5909ff, G. Le et al.).

- 78 -

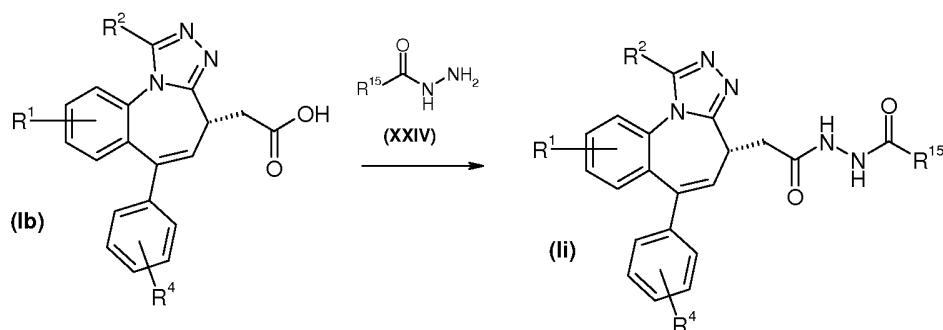


Schema 7a: Synthese erfindungsgemäßer Verbindungen der Formeln (Ig) und (Ih) aus Carbonsäuren der Formel (Ib).

5

Wie in Schema 7b gezeigt, können in analoger Weise auch die oben genannten Carbonsäuren (Ib), in denen R¹, R² und R⁴ definiert sind wie für die allgemeine Formel (I), mit Acylhydrazinen der Formel (XXIV), in denen R¹⁵ definiert ist wie für die allgemeine Formel (I), unter Bildung erfindungsgemäßer Acylhydrazid-Derivate der allgemeinen Formel (Ii) umgesetzt werden.

10



Schema 7b: Synthese erfindungsgemäßer Acylhydrazid-Derivate der Formel (Ii) aus Carbonsäuren der Formel (Ib).

- 79 -

Ausführungsbeispiele

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

- 5 Optische Rotation angegeben in der Konzentration g/L. Multiplizität der NMR Signale s = singulett, d = dublett, t = triplet, q = quartett, qi = quintett, b = breites signal, m = multiplett. NMR-Signale: Verschiebung in ppm. Die Multiplizitäten sind entsprechend der im Spektrum erscheinenden Signalform angegeben, NMR-spektroskopische Effekte höherer Ordnung wurden nicht berücksichtigt.

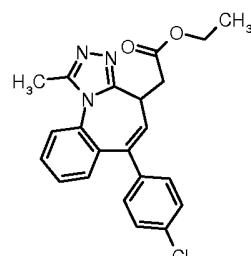
10

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.

15

Beispiel 1

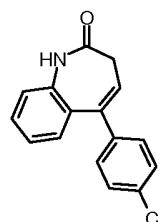
Herstellung von [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester



20

Beispiel 1A

Herstellung von 5-(4-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepin-2-on



25

Eine Lösung von 8.1 g 5-(4-Chlorphenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (US5484917)

- 80 -

in 1.77 L Tetrachlorkohlenstoff wurde mit 5.3 g Brom versetzt und in der Siedehitze mit einer 500W Glühlampe bestrahlt. Nach 10 Stunden wurde der Ansatz vollständig eingeengt, in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung 30 min. gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und 5 eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Hexan / Ethylacetat Gradient 0% - 20%) aufgereinigt.

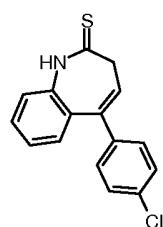
Ausbeute: 5,6 g 5-(4-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepin-2-on.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, RT, CDCl_3): $\delta = 3.01$ (d, 2H); 6.18 (t, 1H); 7.10-7.18 (m, 3H), 7.20 (d, 2H); 7.33 (d, 2H); 7.38 (dt, 1H); 8.38 (bs, 1H).

Beispiel 1B

Herstellung von 5-(4-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepin-2-thion

15



Eine Lösung von 1.1 g 5-(4-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepin-2-on (Beispiel 1A) und 0.99 g 2,4-Bis-[4-methoxyphenyl]-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid (Lawesson's Reagenz) 20 in 27 ml Tetrahydrofuran wurde 2 Stunden auf Siedehitze erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie (Kieselgel, Hexan / Ethylacetat Gradient 0% - 20%) gereinigt.

Ausbeute: 1.1 g 5-(4-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepine-2-thion.

25

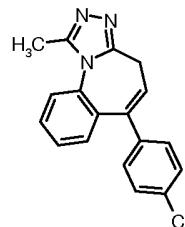
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, RT, CDCl_3): $\delta = 3.45$ (d, 2H); 6.19 (t, 1H); 7.13-7.22 (m, 5H); 7.28-7.41 (m, 3H); 9.74 (bs, 1H).

30

- 81 -

Beispiel 1C

Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin



5

Eine Lösung von 1.1 g 5-(4-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepin-2-thion (Beispiel 1B) und 342 mg Acetylhydrazin in 22 ml 1-Butanol wurde 36 Stunden in der Siedehitze gerührt. Dann wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

10

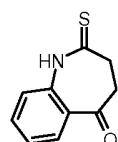
Ausbeute: 620 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

¹H-NMR (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2.61 (s, 3H); 3.02 (dd, 1H); 3.88 (dd, 1H); 6.35 (dd, 1H); 7.13 (d, 2H); 7.23-7.33 (m, 3H); 7.37 (dt, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.50 (dt, 1H).

15

Beispiel 1D (Alternativer Zugang zu Beispiel 1C)

2-Thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on



20

Eine Lösung von 40 g 3,4-Dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (Arch. Pharm. **324**, (1991), p. 579-81, C. Kunick) und 61.4 g Lawesson's Reagenz in 1.2 L THF wurde 2 Stunden bei 70°C gerührt. Der Ansatz wurde auf 2 L 50%ige Sole gegeben und 3 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit ca. 400 ml Dichlormethan aufgenommen. Dabei löste sich ein Teil der Substanz nicht auf. Dieser Teil wurde abfiltriert und noch einmal mit 100 ml MTBE in der Siedehitze gerührt und nach Abkühlung abgesaugt. Man erhielt einen ersten Rückstand der Zielverbindung von 24 g. Die

- 82 -

Dichlormethan Mutterlauge wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol-Gradient) gereinigt. Man erhielt weitere 6 g der Titelverbindung.

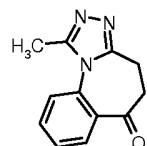
Ausbeute: 30 g 2-Thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on

5

¹H-NMR (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 3.04-3.10 (m, 2H); 3.29-3.36 (m, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.33 (dt, 1H); 7.58 (dt, 1H); 8.01 (dd, 1H); 9.65 (bs, 1H).

10 **Beispiel 1E (Alternativer Zugang zu Beispiel 1C)**

1-Methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on



15 Eine Lösung von 24 g 2-Thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on (Beispiel 1D) und 27.9 g Acetylhydrazin in 670 ml 1-Butanol wurde zunächst 1 Stunde bei 60°C gerührt. Dann wurde auf 150°C erhitzt und 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 670 ml Dioxan aufgenommen. Es wurde 32 ml Wasser zugegeben und anschließend vorsichtig 103.8 ml konzentrierte Salzsäure zugetropft. Der Ansatz wurde 16 Stunden bei RT 20 gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und der Ansatz durch Zugabe von Kaliumcarbonat auf einen basischen pH eingestellt. Der Ansatz wurde erneut filtriert und der Rückstand mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinten Phasen wurde getrennt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

25

Ausbeute: 11.7 g 1-Methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on

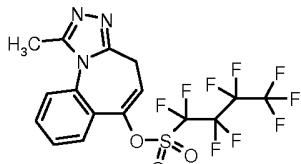
¹H-NMR (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2.54 (s, 3H); 3.01-3.09 (m, 2H); 3.20-3.28 (m, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.54 (dt, 1H); 7.71 (dt, 1H); 7.82 (dd, 1H).

30

- 83 -

Beispiel 1F (Alternativer Zugang zu Beispiel 1C)

1-Methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat



5

Eine Lösung von 11.7 g 1-Methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on (Beispiel 1E) in 500 ml THF wurde bei -70°C innerhalb von 30 min. mit 78.1 ml Lithiumhexamethyldisilazid-Lösung (1M in Toluol) versetzt. Es wurde weitere 45 min. bei -70°C gerührt. Dazu wurden 23.6 g Nonafluorbutansulfonsäurefluorid (CAS 375-72-4) getropft und 16 Stunden unter Erwärmung auf RT gerührt. Der Ansatz wurde auf halbgesättigte Natriumhydrogensulfat Lösung gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

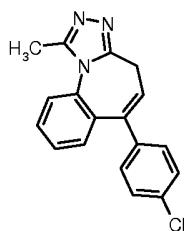
Ausbeute: 26.5 g 1-Methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, RT, CDCl_3): $\delta = 2.52$ (s, 3H); 3.00-3.11 (m, 2H); 3.81-3.92 (m, 2H); 6.35 (dd, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.59 (dt, 1H); 7.65 (dt, 1H); 7.79 (dd, 1H).

Beispiel 1C (Alternativer Zugang)

6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin

25



Eine Lösung von 26.5 g 1-Methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-

- 84 -

nonafluorobutan-1-sulfonat (Beispiel 1F), 10.33 g 4-Chlorphenylboronsäure (CAS 1679-18-1), 4.31 g Lithiumchlorid, 10.77 g Natriumcarbonat und 5.87 g Tetrakis-triphenylphosphin palladium in 830 ml Toluol und 207 ml Ethanol wurde unter Argonatmosphäre für 3 Stunden bei 95°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bis auf ca. 200 ml im Vakuum entfernt. Es wurde über Nacht stehen gelassen. Dabei schied sich die gewünschte Zielverbindung als ein Niederschlag ab, der abfiltriert wurde (8.0 g). Die Mutterlauge wurde weiter eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt. Man erhielt weitere 3.5 g der Zielverbindung.

10

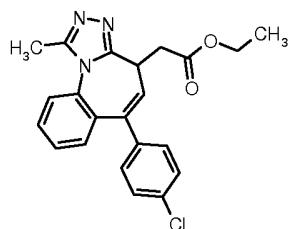
Ausbeute: 11.5 g 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin

¹H-NMR (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2.62 (s, 3H); 3.03 (dd, 1H); 3.89 (dd, 1H); 6.36 (dd, 1H); 7.14 (d, 2H); 7.23-7.34 (m, 3H); 7.34-7.45 (m, 2H); 7.52 (dt, 1H).

15

Beispiel 1G

Herstellung von [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester



20

180 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 1C) in 5 ml THF wurden bei -78°C mit 0.32 ml einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (2M in THF/Heptan/Ethylbenzol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 90 min. bei -78°C gerührt. Dann wurden 0.065 ml Bromessigsäureethylester (CAS 105-36-2) zugegeben und langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Der Ansatz wurde zwischen verdünnter Salzsäure (0.1M) und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt, die Wasserphase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

30

Ausbeute: 100 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-

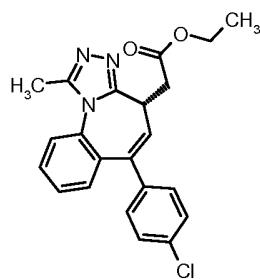
- 85 -

yl]essigsäureethylester.

¹H-NMR (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 1.30 (t, 3H); 2.59 (s, 3H); 3.16 (dd, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.60-3.69 (m, 1H); 4.21 (q, 2H); 6.06 (dd, 1H); 7.04-7.18 (m, 2H); 7.23-7.33 (m, 3H); 7.34-7.44
5 (m, 2H); 7.51 (dt, 1H).

Beispiel 2

Herstellung von (-)-(4R)- [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester



190 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-
15 yl]essigsäureethylester wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IC 5μm 250x30 mm, Ethanol / Methanol 50:50 (v/v), 30 mL/min) in die Enantiomere getrennt.

Ausbeute: 22 mg (-)-(4R)-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester.

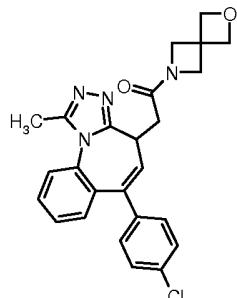
20

Optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -140.3^\circ \pm 0.12^\circ$ (c=10.3, CHCl₃).

- 86 -

Beispiel 3

Herstellung von 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon

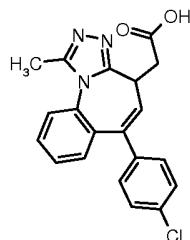


5

Beispiel 3A

Herstellung von [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure

10

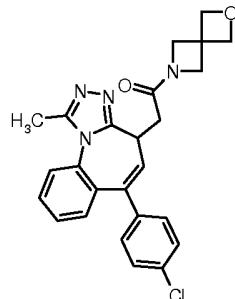


Eine Lösung von 215 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester und 0.6 ml Natronlauge (1M) in 18 ml Methanol wurden 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum vollständig eingeengt und der Rückstand wurde durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 200 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure.

¹H-NMR (400 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2.61 (s, 3H); 3.24 (dd, 1H); 3.48 (dd, 1H); 3.65-3.73 (m, 1H); 6.08 (d, 1H); 7.13 (d, 2H); 7.25-7.33 (m, 5H); 7.37-7.46 (m, 2H); 7.52 (dt, 1H).

25

Beispiel 3B**Herstellung von 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon**

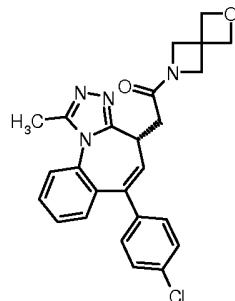
5

- Eine Lösung von 200 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 312 mg HATU, 0.3 ml Triethylamin und 158 mg 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan Oxalat (2:1) (CAS 174-78-7 der freien Base) in 10 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde zwischen halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 200 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon.
- 1H-NMR (400 MHz, RT, DMSO-d6): δ = 2.50 (s, 3H); 2.82 (dd, 1H); 3.05 (dd, 1H); 3.44 (q, 1H); 4.01 (d, 1H); 4.05 (d, 1H); 4.43 (d, 1H); 4.49 (d, 1H); 4.65-4.75 (m, 4H); 6.19 (d, 1H); 7.13-7.29 (m, 3H); 7.41 (d, 2H); 7.47 (dt, 1H); 7.60 (dt, 1H); 7.74 (d, 1H).

- 88 -

Beispiel 4

Herstellung von (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon



5

200 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm, Ethanol / Methanol 50:50 (v/v), 30 mL/min) in die Enantiomere getrennt.

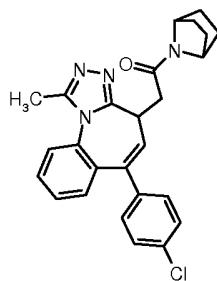
10

Ausbeute: 50 mg (-)-2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon.

15 Optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -151.2^\circ \pm 0.12^\circ$ ($c=10.6, \text{CHCl}_3$).

Beispiel 5

Herstellung von 1-(7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon



Eine Lösung von 200 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-

- 89 -

yl]essigsäure (Beispiel 3A), 312 mg HATU, 0.3 ml Triethylamin und 53 mg 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan Hydrochlorid (Zerenex ZX-IP016134) in 10 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde zwischen halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 210 mg 1-(7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon.

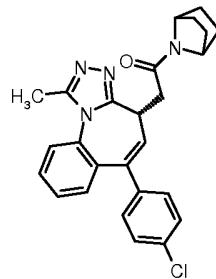
¹H-NMR (400 MHz, RT, CDCl₃): δ = 1.40-1.63 (m, 1H); 1.70-2.02 (m, 3H); 2.59 (s, 3H); 3.12 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.76 (dt, 1H); 4.47 (t, 1H); 4.66 (t, 1H); 6.03 (d, 1H); 7.13 (d, 2H); 7.21-7.31 (m, 3H); 7.31-7.42 (m, 2H); 7.48 (dt, 1H).

15

Beispiel 6

Herstellung von (-)-1-(7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[(4R)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon

20



210 mg 1-(7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IC 5μm 250x30 mm, 25 Ethanol / Methanol 50:50 (v/v), 30 mL/min) in die Enantiomere getrennt.

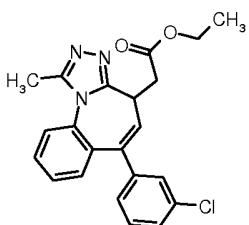
Ausbeute: 50 mg (-)-1-(7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[(4R)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon.

30 Optische Rotation: [α]_D²⁰ = -120.2° +/- 0.14° (c=9.8, CHCl₃).

- 90 -

Beispiel 7

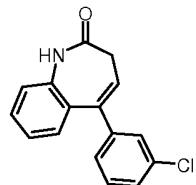
Herstellung von [6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester



5

Beispiel 7A

5-(3-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepin-2-on



10

- Eine Lösung von 8.1 g 5-(3-Chlorphenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (J. Med Chem. 37, (1994), p. 3789ff, J. A. Lowe et al.) in 1.77 L Tetrachlorkohlenstoff wurde mit 5.3 g Brom versetzt und in der Siedehitze mit einer 500W Glühlampe bestrahlt. Nach 10 Stunden wurde der
- 15 Ansatz vollständig eingeengt, in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung 30 min. gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Hexan / Ethylacetat Gradient 0% - 20%) aufgereinigt.
- 20 Ausbeute: Man erhielt 5,6 g 5-(4-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepin-2-on.

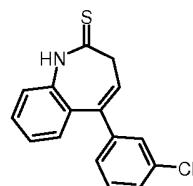
¹H-NMR (400 MHz, RT, CDCl₃): δ = 3.01 (d, 2H); 6.20 (t, 1H); 7.12-7.24 (m, 4H), 7.27-7.28 (m, 1H); 7.30-7.44 m, 3H); 7.87(bs, 1H).

25

- 91 -

Beispiel 7B

Herstellung von 5-(3-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepine-2-thion



5

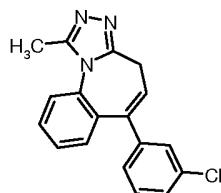
Eine Lösung von 730 mg 5-(3-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepin-2-on (Beispiel 7A) und 657 mg 2,4-Bis-[4-methoxyphenyl]-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid (Lawesson's Reagenz) in 18.1 ml Tetrahydrofuran wurde 2 Stunden auf Siedehitze erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie (Kieselgel, Hexan / 10 Essigester Gradient 0% - 20%) gereinigt.

Ausbeute: 670 mg 5-(3-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepin-2-thion.

¹H-NMR (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 3.46 (d, 2H); 6.22 (t, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.16-7.26 (m, 4H); 15 7.28 7.42 (m, 3H); 9.64 (bs, 1H).

Beispiel 7C

20 Herstellung von 6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin



Eine Lösung von 670 mg 5-(3-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1-benzazepin-2-thion (Beispiel 7B) und 208 mg Acetylhydrazin in 13.4 ml 1-Butanol wurde 36 Stunden in der Siedehitze gerührt. Dann wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 440 mg 6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

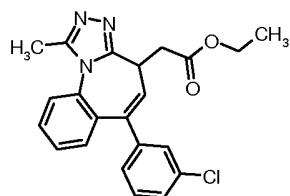
- 92 -

¹H-NMR (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2.61 (s, 3H); 3.03 (dd, 1H); 3.89 (dd, 1H); 6.37 (dd, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.18 (bs, 1H); 7.22-7.33 (m, 3H); 7.34-7.44 (m, 2H); 7.51 (dt, 1H).

5

Beispiel 7D

Herstellung von [6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester



10

440 mg 6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 7C) in 22 ml THF wurden bei -78°C mit 0.79 ml einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (2M in THF/Heptan/Ethylbenzol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 90 min. bei -78°C 15 gerührt. Dann wurden 0.16 ml Bromessigsäureethylester zugegeben und langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Der Ansatz wurde zwischen gesättigter Ammoniumchlorid Lösung und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt, die Wasserphase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, 20 Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

Ausbeute 220 mg [6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester.

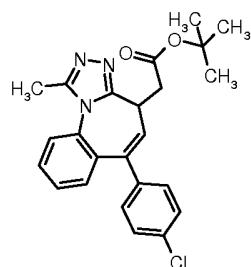
25 ¹H-NMR (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 1.30 (t, 3H); 2.60 (s, 3H); 3.16 (dd, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.65 (dt, 1H); 4.21 (q, 2H); 6.07 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.21-7.32 (m, 3H); 7.35-7.44 (m, 2H); 7.52 (dt, 1H).

30

- 93 -

Beispiel 8

Herstellung von [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester



5

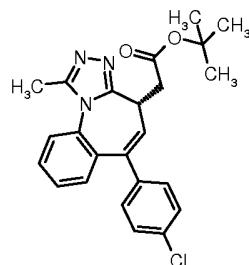
- 200 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 1C) in 10 ml THF wurden bei -78°C mit 0.36 ml einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (2M in THF/Heptan/Ethylbenzol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 90 min. bei -78°C gerührt. Dann wurden 0.095 ml Bromessigsäure-*tert*-butylester zugegeben und langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Der Ansatz wurde zwischen gesättigter Ammoniumchlorid Lösung und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt, die Wasserphase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

- Ausbeute: 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester.
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, RT, CDCl_3): δ = 1.48 (s, 9H); 2.59 (s, 3H); 3.09 (dd, 1H); 3.38 (dd, 1H); 3.59 (dt, 1H); 6.04 (d, 1H); 7.24-7.32 (m, 3H); 7.37 (dt, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.50 (dt, 1H).

- 94 -

Beispiel 9

Herstellung von (-)-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester



5

210 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester wurden durch chirale HPLC (Chiraldpak IC 5µm 250x30 mm, Ethanol / Methanol 50:50 (v/v), 30 mL/min) in die Enantiomere getrennt.

10

Ausbeute: 33 mg (-)-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester.

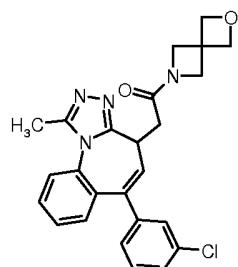
Optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -109.1^\circ \pm 0.14^\circ$ ($c=10.0$, CHCl₃).

15

Beispiel 10

Herstellung von 2-[6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon

20



Eine Lösung von 215 mg [6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester (Beispiel 7) und 0.6 ml Natronlauge (1M) in 36 ml THF wurden 18 Stunden 25 bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum vollständig eingeengt. Man erhielt 199 mg [6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure.

- 95 -

- Diese wurde in 10 ml DMF gelöst und mit 310 mg HATU, 0.3 ml Triethylamin und 157 mg 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan Oxalat (2:1) versetzt und bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde zwischen halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen
- 5 Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 190 mg 2-[6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-

10 (2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon.

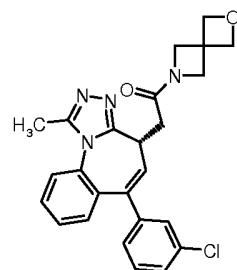
¹H-NMR (400 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2.59 (s, 3H); 2.78 (dd, 1H); 3.24 (dd, 1H); 3.75 (dt, 1H); 4.18 (bs, 2H); 4.42 (d, 1H); 4.74-4.89 (m, 5H); 6.01 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.18 (bs, 1H); 7.21-7.31 (m, 3H); 7.34-7.42 (m, 2H); 7.50 (dt, 1H).

15

Beispiel 11

Herstellung von (-)-2-[(4R)-6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon

20

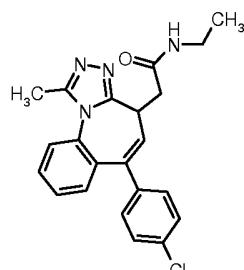


190 mg 2-[6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon wurden durch chirale HPLC (Chiraldak IA 5μm 250x20 mm,

25 Methanol / Ethanol 1:1 (v/v) +0,1% DEA, 15 mL/min) in die Enantiomere getrennt.

Ausbeute: 70 mg (-)-2-[(4R)-6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon.

30 Optische Rotation: [α]_D²⁰ = -129.9° +/- 0.14° (c=9.8, CHCl₃).

Beispiel 12**Herstellung von 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid**

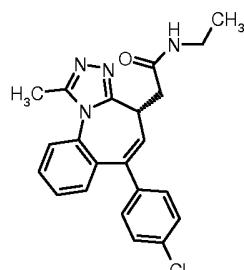
5

- Eine Lösung von 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 171 mg HATU, 0.17 ml Triethylamin und 0.165 ml Ethylamin in 3 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde zwischen
- 10 halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 80 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid.
- 1H-NMR (400 MHz, RT, CDCl₃): δ = 1.18 (t, 3H); 2.65 (s, 3H); 2.98 (dd, 1H); 3.22-3.43 (m, 3H); 3.72 (dt, 1H); 6.07 (d, 1H); 6.84 (bs, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.29-7.35 (m, 3H); 7.39-7.47 (m, 2H); 7.55
20 (dt, 1H).

- 97 -

Beispiel 13

Herstellung von (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid



5

80 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm, Hexan/ Ethanol 75:25 (v/v)) in die Enantiomere getrennt.

10

Ausbeute: 31 mg (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid.

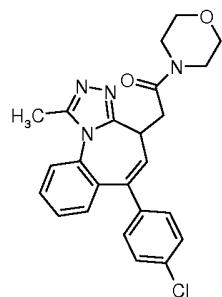
Optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -153.6^\circ \pm 0.13^\circ$ ($c=10.6$, CHCl₃).

15

Beispiel 14

Herstellung von 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(morpholin-4-yl)ethanon

20



Eine Lösung von 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure Beispiel 3A), 171 mg HATU, 0.17 ml Triethylamin und 0.03 ml Morphin in 3 ml
25 DMF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde zwischen

- 98 -

halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

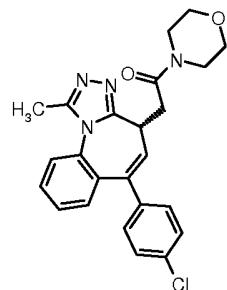
5

Ausbeute: 85 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(morpholin-4-yl)ethanon.

¹H-NMR (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2.59 (s, 3H); 3.11 (dd, 1H); 3.52 (dd, 1H); 3.58-3.84 (m, 10 9H); 6.02 (d, 1H); 7.13 (d, 2H); 2.25-7.31 (m, 3H (+CDCl₃)); 7.33-7.42 (m, 2H); 7.49 (dt, 1H).

Beispiel 15

Herstellung von (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(morpholin-4-yl)ethanon
15 a][1]benzazepin-4-yl]-1-(morpholin-4-yl)ethanon



85 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(morpholin-4-yl)ethanon wurden durch chirale HPLC (Chiraldak ID 5μm 250x20 mm, Methanol / Ethanol 1:1 (v/v)) in die Enantiomere getrennt.
20

Ausbeute: 35 mg (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(morpholin-4-yl)ethanon.

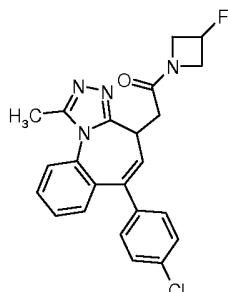
25

Optische Rotation: [α]_D²⁰ = -102.5° +/- 0.13° (c=10.9, Methanol).

- 99 -

Beispiel 16

Herstellung von 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-fluorazetidin-1-yl)ethanon



5

Eine Lösung von 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 171 mg HATU, 0.17 ml Triethylamin und 37 mg 3-Fluorazetidin Hydrochlorid (CAS 617718-46-4) in 3 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden
10 gerührt. Der Ansatz wurde zwischen halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

15

Ausbeute: 80 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-fluorazetidin-1-yl)ethanon.

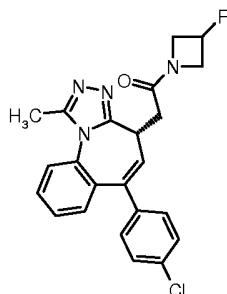
¹H-NMR (300 MHz, RT, CDCl₃, Spektrum beinhaltet Signale diastereotoper Protonen): δ = 2.59 +
20 2.59 (2s, 3H); 2.79 + 2.88 (2dd, 1H); 3.19-3.11 (m, 1H); 3.67-3.82 (m, 1H); 4.04-4.23 (m, 1H);
4.24-4.70 (2H); 4.89-5.05 (m, 1/2 H); 5.35 (dm, 1H); 6.00 + 6.03 (2d, 1H); 7.12 (d, 2H); 7.22-7.32
(m+CDCl₃, 3H); 7.33-7.42 (m, 2H); 7.49 (dt, 1H).

25

- 100 -

Beispiel 17

Herstellung von (-)-2-[*(4R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-fluorazetidin-1-yl)ethanon



5

80 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-fluorazetidin-1-yl)ethanon wurden durch chirale HPLC (Chiralpak ID 5µm 250x20 mm, Methanol / Ethanol 1:1 (v/v), 22 mL/min) in die Enantiomere getrennt.

10

Ausbeute: 25 mg (-)-2-[*(4R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-fluorazetidin-1-yl)ethanon.

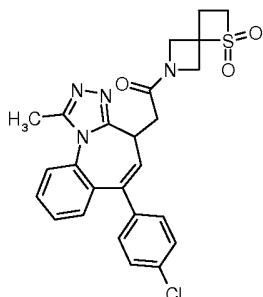
Optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -87.8^\circ \pm 0.21^\circ$ ($c=10.0$, Methanol).

15

Beispiel 18

Herstellung von 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon

20



Eine Lösung von 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 171 mg HATU, 0.17 ml Triethylamin und 48.7 mg 1,1-Dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]heptan TFA Salz (CAS 1352546-75-8 der greien Base) in 3 ml DMF wurden bei

25

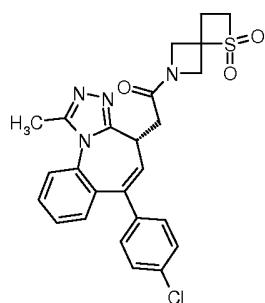
- 101 -

- Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde zwischen halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel,
- 5 Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

- Ausbeute: 90 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, RT, DMSO-d6, charakteristische Signale): $\delta = 2.83\text{-}2.99$ (m, 1H); 3.04-3.18 (m, 1H); 3.46 (q, 1H); 4.08-4.19 (m, 3H); 4.24 (t, 1H); 4.60 (dd, 1H); 4.73 (t, 1H); 6.22 (d, 1H); 7.17-7.26 (m, 3H); 7.42 (d, 2H); 7.47 (t, 1H); 7.60 (dt, 1H); 7.75 (dd, 1H).

Beispiel 19

- 15 **Herstellung von (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon**



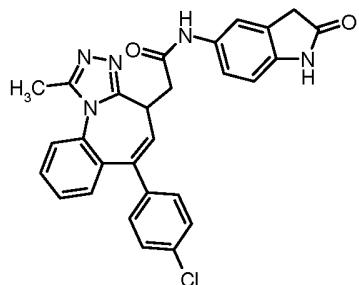
- 20 90 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm, CO₂ / 2-Propanol (v/v) +0,2% DEA 60:40, 80 mL/min, 150bar, 40°C) in die Enantiomere getrennt.
- 25 Ausbeute: 32 mg (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon.

Optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -85.7^\circ \pm 0.13^\circ$ (c=10.4, Methanol).

- 102 -

Beispiel 20

Herstellung von 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)acetamid



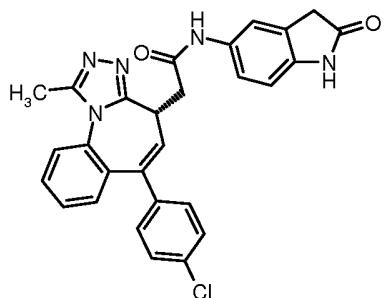
5

- Eine Lösung von 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 171 mg HATU, 0.17 ml Triethylamin und 49 mg 5-Amino-indol-2-on in 2 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde zwischen
 10 halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 95 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)acetamid.
- 1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.62 (s, 3H); 3.16 (dd, 1H); 3.46 (s, 2H); 3.49 (dd, 1H); 3.67-3.77 (m, 1H); 6.08 (d, 1H); 6.74 (d, 1H); 7.12 (d, 2H); 7.23-7.39 (m, 4H+CDCD₃); 7.41 (d, 2H); 7.48-
 20 7.57 (m, 2H), 7.74 (bs, 1H); 9.63 (bs, 1H).

- 103 -

Beispiel 21

Herstellung von (-)-2-[*(4R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)acetamid



5

90 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)acetamid wurden durch chirale HPLC (Chiraldak IA 5µm 250x20 mm, CO₂ / 2-Propanol (v/v) +0,2% DEA 60:40, 80 mL/min, 150bar, 40°C) in die Enantiomere getrennt.

10

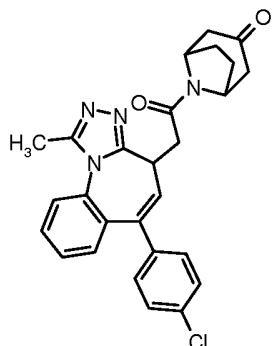
Ausbeute: 30 mg (-)-2-[*(4R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)acetamid.

Optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -128.3^\circ \pm 0.18^\circ$ (c=10.0, Methanol).

15

Beispiel 22

Herstellung von 3-{[(-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on



20

Eine Lösung von 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 171 mg HATU, 0.17 ml Triethylamin und 53 mg Nortropinon Hydrochlorid (CAS 25602-68-0) in 3 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt.

- 104 -

Der Ansatz wurde zwischen halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

5 gereinigt.

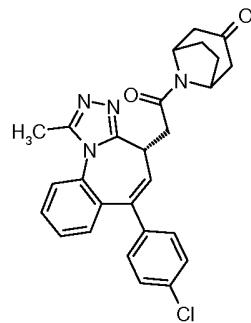
Ausbeute: 95 mg 3-{-[(-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-on.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, Signale diastereotoper Protonen enthalten): δ = 1.66-1.78 (m, 1H); 1.80-1.91 (m, 2H); 2.02-2.16 (m, 1H); 2.32-2.49 (m, 2H); 2.59-2.70 (m+s, 4H); 2.73-2.84 (m, 1H); 2.99 + 3.07 (2dd, 1H); 3.45 + 3.61 (2dd, 1H); 3.85 (q, 1H); 3.89-3.98 (m, 2H); 4.0-4.1 (m, 1H); 4.35-4.45 (m, 1H); 6.04 + 6.05 (2d, 1H); 7.13 (d, 2H); 7.25-7.33 (m, 3H+CDCl₃); 7.36-7.44 (m, 2H); 7.51 (dt, 1H).

15

Beispiel 23

Herstellung von (-)-3-{-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-on



20

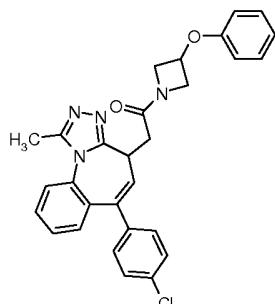
90 mg 3-{-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IA 5μm 250x20 mm, Ethanol / Methanol (v/v) 50:50, 20 mL/min, RT°C) in die Enantiomere getrennt.

25

Ausbeute: 38 mg (-)-3-{-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-on.

Optische Rotation: [α]_D²⁰ = -98.7° +/- 0.09° (c=10.0, Methanol).

30

Beispiel 24**Herstellung von 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-phenoxyazetidin-1-yl)ethanon**

5

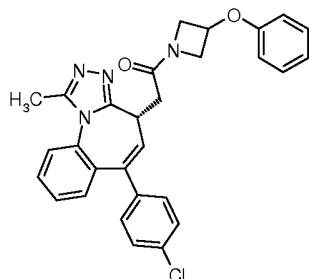
- Eine Lösung von 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 171 mg HATU, 0.17 ml Triethylamin und 61.4 mg 3-Phenoxyazetidin Hydrochlorid in 3 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde zwischen halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase 2 Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 100 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-phenoxyazetidin-1-yl)ethanon.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 2.90 (ddd, 1H); 3.14 (ddd, 1H); 3.48 (dq, 1H); 3.80 (dt, 1H); 4.23-4.33 (m, 2H); 4.77 (ddd, 1H); 5.04-5.13 (m, 1H); 6.21 (d, 1H); 6.88 (d, 2H); 7.0 (t, 1H); 7.17-7.24 (m, 3H); 7.33 (dd, 2H); 7.42 (dd, 2H); 7.47 (t, 1H); 7.60 (t, 1H); 7.75 (d, 1H).

- 106 -

Beispiel 25

Herstellung von (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-phenoxyazetidin-1-yl)ethanon



5

95 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-phenoxyazetidin-1-yl)ethanon wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IB 5 μ m 250x20 mm, CO₂ / Methanol (v/v) 70:30, 150 bar, 80 mL/min, 40°C) in die Enantiomere getrennt.

10

Ausbeute: 39 mg (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-phenoxyazetidin-1-yl)ethanon.

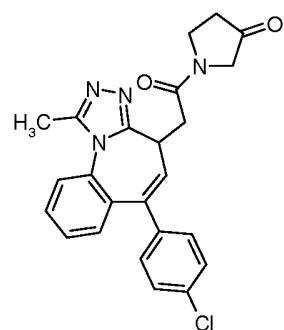
Optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -100.7^\circ \pm 0.14^\circ$ (c=10.0, Methanol).

15

Beispiel 26

Herstellung von 1-{[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-3-on

20



Eine Lösung von 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 171 mg HATU, 0.17 ml Triethylamin und 40.2 mg Pyrrolidin-3-on

- 107 -

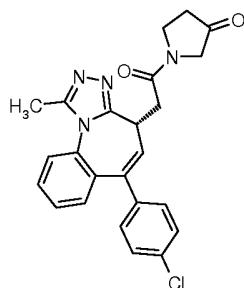
Hydrochlorid in 3 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde zwischen halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde 5 durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 60 mg 1-{[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-3-on.

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, Signale diastereotoper Protonen enthalten): δ = 2.61+2.62 (2s, 3H); 2.61-2.69 (m, 1H); 2.75-2.84 (m, 1H); 3.00+ 3.07 (2dd, 1H); 3.46+3.62 (2dd, 1H); 3.86 (q, 1H); 3.90-3.98 (m, 2H); 4.01-4.11 (m, 1H); 4.36-4.47 (m, 1H); 6.05+6.06 (2d, 1H); 7.14 (d, 2H); 7.26-7.33 (m, 3H); 7.37-7.45 (m, 2H); 7.52 (dt, 1H).

15 **Beispiel 27**

Herstellung von (-)-1-{[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-3-on



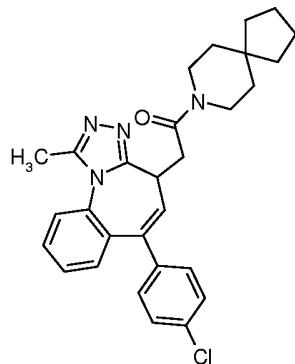
20

60 mg 1-{[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-3-on wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IB 5μm 250x20 mm, CO₂ / Ethanol (v/v) 70:30, 150 bar, 60 mL/min, 40°C) in die Enantiomere getrennt.

25 Ausbeute: 19 mg (-)-1-{[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-3-on.

Optische Rotation: [α]_D²⁰ = -82.9° +/- 0.29° (c=10.0, Methanol).

30

Beispiel 28**Herstellung von 1-(8-Azaspido[4.5]dec-8-yl)-2-[6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon**

5

Eine Lösung von 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 171 mg HATU, 0.17 ml Triethylamin und 46.1 mg 8-Azaspido[4.5]decan (CAS 176-64-7) in 3 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden
10 gerührt. Der Ansatz wurde zwischen halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengegt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan /
Methanol Gradient) gereinigt.

15

Ausbeute: 55 mg 1-(8-Azaspido[4.5]dec-8-yl)-2-[6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon.

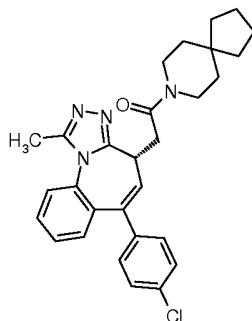
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 1.33 (t, 2H); 1.42-1.47 (m, 4H); 1.49 (q, 2H); 1.58-1.62 (m,
20 4H); 3.08 (dd, 1H); 3.38-3.47 (m, 3H); 3.25-3.55 (m, 3H); 6.20 (d, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.22 (d,
2H); 7.41 (d, 2H); 7.47 (dt, 1H); 7.60 (dt, 1H); 7.75 (dd, 1H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.43-1.56 (m, 6H); 1.61-1.72 (m, 6H); 2.61 (s, 3H); 3.20 (dd,
25 1H); 3.48 (dd, 1H); 3.56-3.65 (m, 4H); 3.76-3.83 (m, 1H); 6.04 (d, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.25-7.33 (m,
3H+CHCl₃); 7.34-7.43 (m, 2H); 7.49 (dt, 1H).

- 109 -

Beispiel 29

Herstellung von (-)-1-(8-Azaspido[4.5]dec-8-yl)-2-[(4R)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon



5

55 mg 1-(8-Azaspido[4.5]dec-8-yl)-2-[(4R)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm, CO₂ / 2-Propanol (v/v) 60:40, 150 bar, 60 mL/min, 40°C) in die Enantiomere getrennt.

10

Ausbeute: 32 mg (-)-1-(8-Azaspido[4.5]dec-8-yl)-2-[(4R)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon.

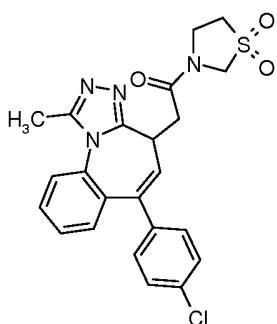
Optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -97.3^\circ \pm 0.16^\circ$ (c=10.0, Methanol).

15

Beispiel 30

Herstellung von 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1,3-thiazolidin-3-yl)ethanon

20



Eine Lösung von 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 171 mg HATU, 0.17 ml Triethylamin und 40.1 mg 1,1-Dioxido-1,3-

- 110 -

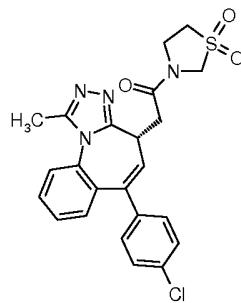
thiazolidin in 3 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde zwischen halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde 5 durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 65 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1,3-thiazolidin-3-yl)ethanon.

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6, Signale diastereotoper Protonen enthalten, ausgewählte Signale): δ = ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 3.1-3.24 (m, 1H); 3.45 (t, 1H); 3.53 (dd, 1H); 3.60 (t, 1H); 3.75-3.95 (m, 1H); 4.16-4.25 (m, 1H); 4.43-4.55 (m, 1H); 4.89 (s, 1H); 6.18+6.22 (2d, 1H); 7.18-7.27 (m, 3H); 7.42 (d, 1H); 7.48 (dt, 1H); 7.61 (dt, 1H); 7.76 (dd, 1H).

15 **Beispiel 31**

Herstellung von (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1,3-thiazolidin-3-yl)ethanon



20

65 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1,3-thiazolidin-3-yl)ethanon wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IA 5μm 250x20 mm, CO₂ / Methanol (v/v) 60:40, 150 bar, 80 mL/min, 40°C) in die Enantiomere getrennt.

25 Ausbeute: 23 mg (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1,3-thiazolidin-3-yl)ethanon.

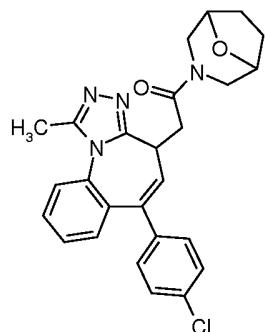
Optische Rotation: [α]_D²⁰ = -97.8° +/- 0.20° (c=10.0, Methanol).

- 111 -

Beispiel 32

Herstellung von 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethanon

5



- Eine Lösung von 110 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 171 mg HATU, 0.17 ml Triethylamin und 49.5 mg 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan Hydrochlorid (CAS 54745-74-3) in 3 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde zwischen halbkonzentrierter Sole und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 95 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethanon.

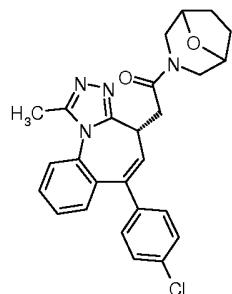
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d6, ausgewählte Signale): $\delta = 1.46\text{-}1.60$ (m, 1H); 1.73-2.03 2m, 3H); ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 2.72-2.85 (m, 1H); 2.88-3.00 (m, 1/2H); 3.14-3.41 (m+Wasser); 3.48 (t, 1/2H); 3.52-3.59 (m, 1H); 3.75 (dd, 1H); 3.95 (dd, 1H); 3.28-3.39 (m, 2H); 6.17-6.24 (m, 1H); 7.17-7.26 (m, 3H); 7.38-7.46 (m, 2H); 7.47 dt, 1H); 7.60 (dt, 1H); 7.75 (bd, 1H).

25

- 112 -

Beispiel 33

Herstellung von (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethanon



5

65 mg 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethanon wurden durch chirale HPLC (Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm, CO₂ / Ethanol (v/v) 60:40, 150 bar, 80 mL/min, 40°C) in die Enantiomere getrennt.

10

Ausbeute: 33 mg (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethanon.

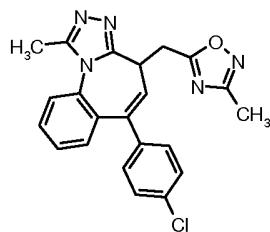
Optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -93.9^\circ \pm 0.10^\circ$ (c=10.0, Methanol).

15

Beispiel 34

Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin

20



108 mg Acetamidoxim (CAS 22059-22-9) in 0.46 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis sich eine homogene Lösung bildete. Dazu wurde eine Lösung von 25 130 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-tert-butylester (Beispiel 8) in 0.46 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon gegeben und langsam 63 mg

- 113 -

Natriummethylat zugegeben. Es wurde 3 Stunden bei 70°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

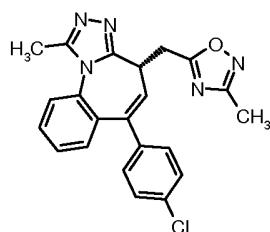
5

Ausbeute: 36 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2.29 (s, 3H); ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt);
10 3.69-3.77 (m, 2H); 3.86 (dd, 1H); 6.35 (d, 1H); 7.20-7.28 (m, 3H); 7.43 (d, 2H); 7.49 (dt, 1H); 7.62 (dt, 1H); 7.79 (d, 1H).

Beispiel 35

15 **Herstellung von (-)-6-[(4R)-4-Chlorphenyl]-1-methyl-4-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin**



20 27 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IA 5μm 250x20 mm, CO₂ / 2-Propanol (v/v) 75:25, 150 bar, 80 mL/min, 40°C) in die Enantiomere getrennt.

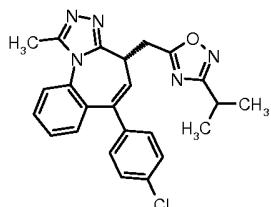
25 Ausbeute: 4 mg (-)-6-[(4R)-4-Chlorphenyl]-1-methyl-4-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

Optische Rotation: [α]_D²⁰ = -141.7° (c=10.0, Methanol).

30

Beispiel 36

Herstellung von (-)-(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin



5

- 344 mg 2-Methylpropylimidoxim (CAS 35613-84-4) in 0.53 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis sich eine homogene Lösung bildete. Dazu wurde eine Lösung von 150 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester (Beispiel 8) in 0.53 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon gegeben und langsam 73 mg Natriummethylat zugegeben. Es wurde 3 Stunden bei 70°C gerührt. Es wurden weitere 73 mg Natriummethylat zugegeben und 10 Stunden bei 90°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt. Es wurden 74 mg des Racemates erhalten, welche durch chirale HPLC (Chiralpak IA 5µm 250x20 mm, CO₂ / 2-Propanol+0.4 % Diethylamin (v/v) 78:22, 150 bar, 80 mL/min, 40°C) in die Enantiomere getrennt wurden.
- Ausbeute: 6 mg (-)-(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

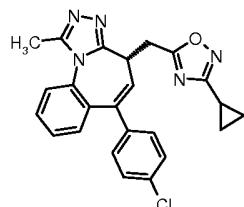
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6, z.T. diastereotope Signalsätze): δ = 1.22 und 1.24 (2d, 6H); ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 3.02 (sept, 1H); 3.70-3.89 (m, 3H); 6.33 (d, 1H); 7.19-7.27 (m, 3H); 7.43 (d, 2H); 7.49 (dt, 1H); 7.62 (dt, 1H); 7.78 (d, 1H).

Optische Rotation: [α]_D²⁰ = -48.0° (c=10.0, Methanol).

- 115 -

Beispiel 37

Herstellung von (-)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-4-[(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin



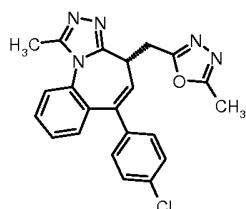
5

- 338 mg N'-Hydroxycyclopropancarboximidamid (CAS 51285-13-3) in 0.53 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis sich eine homogene Lösung bildete. Dazu wurde eine Lösung von 150 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester (Beispiel 8) in 0.53 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon gegeben und langsam 73 mg Natriummethylat zugegeben. Es wurde 3 Stunden bei 70°C gerührt. Es wurden weitere 73 mg Natriummethylat zugegeben und 3 Stunden bei 90°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und 3-mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeengt.
- 10 15 Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt. Es wurden 66 mg des Racemates erhalten, welche durch chirale HPLC (Chiralpak IA 5µm 250x20 mm, CO₂ / 2-Propanol+0.2 % Diethylamin (v/v) 75:25, 150 bar, 80 mL/min, 40°C) in die Enantiomere getrennt wurden.
- 20 25 Ausbeute: 11 mg (-)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-4-[(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

- 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0.80-0.87 (m, 2H); 0.99-1.07 (m, 2H); 2.02-2.12 (m, 1H); ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 3.65-3.87 (m, 3H); 6.32 (d, 1H); 7.19-7.26 (m, 3H); 7.43 (d, 2H); 7.48 (dt, 1H); 7.62 (dt, 1H); 7.78 (d, 1H).

Optische Rotation: [α]_D²⁰ = -75.9° (c=10.0, Methanol).

30

Beispiel 38**Herstellung von (-)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin**

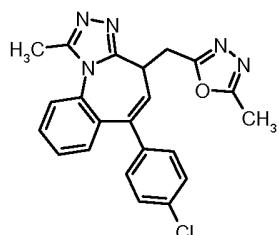
5

- Eine Lösung von 150 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 57 mg Acetylhydrazin, 0.27 ml Triethylamin und 1.24 g 1-Propanphosphonsäure cyclisches Anhydrid (T3P, CAS 68957-94-8) in 1.2 ml Ethylacetat wurde 4 Stunden bei 90°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Sole gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeengt. Der Rückstand wurde in 1 ml Acetonitril gelöst und es wurde 0.06 ml Phosphoroxychlorid bei Eisbadkühlung zugegeben. Es wurde auf 80°C erhitzt und 3 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde auf Sole gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt. Es wurden 32 mg des Racemates erhalten, welche durch chirale HPLC (Chiralpak IA 5µm 250x20 mm, CO₂ / 2-Propanol+0.2 % Diethylamin (v/v) 75:25, 150 bar, 80 mL/min, 40°C) in die Enantiomere getrennt wurden.
- Ausbeute: 10 mg (-)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.47 (s, 3H); ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 3.65-3.80 (m, 3H); 6.32 (d, 1H); 7.19-7.27 (m, 3H); 7.42 (d, 2H); 7.49 (dt, 1H); 7.62 (dt, 1H); 7.77 (d, 1H).

Optische Rotation: [α]_D²⁰ = -95.7° (c=10.0, Methanol).

- Die absolute Stereochemie des Kohlenstoffatoms C4 wurde durch Röntgenstrukturanalyse in der (*R*)-Konfiguration bestätigt.

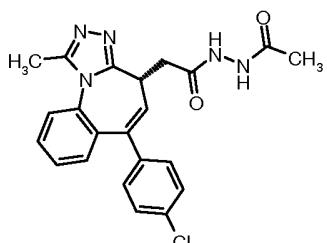
Beispiel 39**Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin**

5

- Eine Lösung von 10.1 g 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 1C) in 1 L THF wurde bei -70°C langsam mit 36 ml Lithiumhexamethyldisilazid-Lösung (1M in Toluol) versetzt. Es wurde 90 min. bei -70°C gerührt und dann eine Lösung von 4.35 g 2-
- 10 2-(Chlormethyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol (CAS 3914-42-9) in 15 ml THF zugetropft. Unter Erwärmung auf RT wurde 16 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde auf gesättigte Ammoniumchlorid Lösung gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 50%iger Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan /
- 15 Methanol Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 9.2 g 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.47 (s, 3H); ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 3.65-3.80 (m, 3H); 6.32 (d, 1H); 7.19-7.27 (m, 3H); 7.42 (d, 2H); 7.49 (dt, 1H); 7.62 (dt, 1H); 7.77 (d, 1H).

Beispiel 40**Herstellung von N'-Acetyl-2-[(4*R*)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetohydrazid**

5

Eine Lösung von 1 g [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 148 mg HATU, 1.5 ml Triethylamin und 212 mg Acetylhydrazin in 14 ml DMF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde auf ges.

- 10 Natriumhydrogencarbonat Lösung gegeben und 3 Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt. Das erhaltene Racemat (210 mg) der Titelverbindung wurde durch chirale HPLC (Chiralpak IA 5µm 250x20 mm, CO₂ / Ethanol+0.4 % Diethylamin (v/v) 60:40, 150 bar, 80 mL/min, 40°C) in die Enantiomere getrennt.
- 15

Ausbeute: 20 mg N'-Acetyl-2-[(4*R*)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetohydrazid.

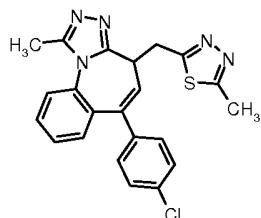
- 20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.86 (s, 3H); ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 3.02 (d, 2H); 3.45 (q, 1H); 6.22 (d, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.28 (d, 2H); 7.40 (d, 2H); 7.46 (dt, 1H); 7.59 (dt, 1H); 7.73 (dd, 1H); 9.79 (bs, 1H); 10.03 (bs, 1H).

25

- 119 -

Beispiel 41

Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin



5

Eine Lösung von 50 mg N'-Acetyl-2-[6-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetohydrazid (Beispiel 40, Racemat) und 45 mg Lawesson's Reagenz in 2 ml THF wurde 2 Stunden bei 65°C gerührt. Es wurde auf Natronlauge (1N) gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

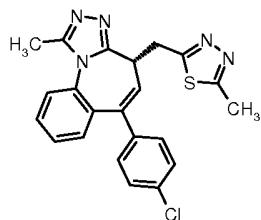
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 2.67 (s, 3H); 3.65 (dd, 1H); 3.85 (dd, 1H); 3.99 (dd, 1H); 6.29 (d, 1H); 7.17-7.25 (m, 3H); 7.42 (d, 2H); 7.47 (dt, 1H); 7.61 (dt, 1H); 7.76 (dd, 1H).

20

Beispiel 42

Herstellung von (+)-(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin

25



80 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]-4H-

- 120 -

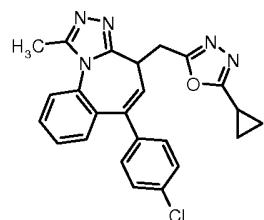
[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IC 5µm 250x20 mm, Acetonitril / Ethanol 90:10, 31 mL/min, RT) in die Enantiomere getrennt.

Ausbeute: 30 mg (+)-(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]-
5 4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 2.67 (s, 3H);
3.65 (dd, 1H); 3.85 (dd, 1H); 3.99 (dd, 1H); 6.29 (d, 1H); 7.17-7.25 (m, 3H); 7.42 (d, 2H); 7.47 (dt,
1H); 7.61 (dt, 1H); 7.76 (dd, 1H).
10 Optische Rotation: [α]_D²⁰ = +105.3° (c=10.0, Methanol).

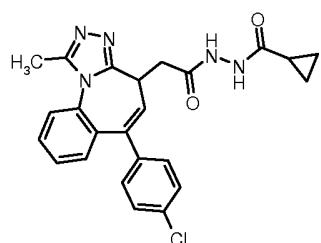
Beispiel 43

Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-4-[(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-1-
15 methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin



20 Beispiel 43A

Herstellung von N'-{2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}cyclopropanecarbohydrazid



25

Eine Lösung von 50 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 3A), 23 mg 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid, 18 mg 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat und 12 mg Cyclopropancarbonsäurehydrazid (CAS

6952-93-8) in 0.6 ml THF wurden bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonat Lösung gegeben und 3 Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan /

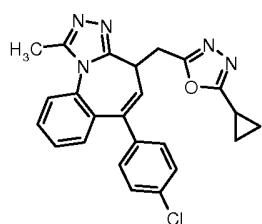
- 5 Methanol Gradient) gereinigt. Man erhielt 29 mg N'-{2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}cyclopropanecarbohydrazid.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0.67-0.79 (m, 4H); 1.56-1.68 (m, 1H); ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 2.97-3.06 (m, 2H); 3.40-3.52 (m, 1H); 6.22 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.26 (d, 10 2H); 7.40 (d, 2H); 7.46 (t, 1H); 7.60 (t, 1H); 7.73 (d, 1H); 10.02 (s, 1H); 10.04 (s, 1H).

Beispiel 43B

Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-4-[(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin

15



Eine Lösung von 24 mg N'-{2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}cyclopropanecarbohydrazid (Beispiel 43A) in 0.25 ml Acetonitril 20 wurde bei Eisbadkühlung mit 0.028 ml Phosphoroxychlorid versetzt. Es wurde auf 95°C erhitzt und 3 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde auf Sole gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol Gradient) gereinigt.

25

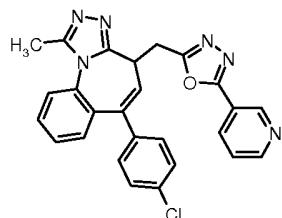
Ausbeute: 13 mg 6-(4-Chlorphenyl)-4-[(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0.94-1.00 (m, 2H); 1.07-1.16 (m, 2H); 2.16-2.25 (m, 1H); ca. 30 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 3.56-3.76 (m, 3H); 6.32 (d, 2H); 7.19-7.27 (m, 3H); 7.43 (d, 2H); 7.48 (dt, 1H); 7.62 (dt, 1H); 7.77 (dd, 1H).

- 122 -

Beispiel 44

Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-{[5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin



5

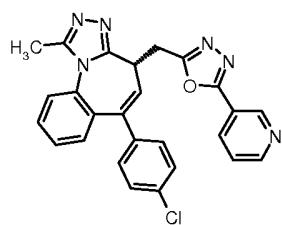
In Analogie zur Herstellung von Beispiel 39 wurde ausgehend von 280 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 1C) und 169 mg 3-[5-(Chlormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin (CAS 677347-79-4) 145 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-{[5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin erhalten.

Ausbeute: 145 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-{[5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.52 (s, 3H); 3.75-3.98 (m, 3H); 6.41 (d, 1H); 7.20-7.30 (m, 3H); 7.43 (d, 2H); 7.49 (dt, 1H); 7.57-7.69 (m, 2H); 7.79 (dd, 1H); 8.36 (dt, 1H); 8.80 (dd, 1H); 9.16 (dd, 1H).

20 **Beispiel 45**

Herstellung von (-)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-{[5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin



25

145 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-{[5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin wurden durch chirale HPLC (Chiraldak IC 5μm 250x20 mm, Acetonitril / Ethanol 90:10, 50 mL/min, RT) in die Enantiomere getrennt.

- 123 -

Ausbeute: 46 mg (-)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta = 2.52$ (s, 3H); 3.75-3.98 (m, 3H); 6.41 (d, 1H); 7.20-7.30 (m, 3H); 7.43 (d, 2H); 7.49 (dt, 1H); 7.57-7.69 (m, 2H); 7.79 (dd, 1H); 8.36 (dt, 1H); 8.80 (dd, 1H); 9.16 (dd, 1H).

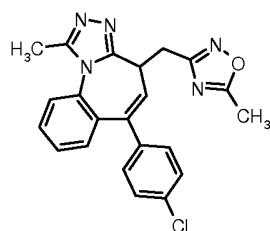
Optische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -152.1^\circ$ (c=8.0, Methanol).

10

Beispiel 46

Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin

15



- In Analogie zur Herstellung von Beispiel 39 wurde ausgehend von 150 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 1C) und 61 mg 3-(Chlormethyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol (CAS 1192-80-9) 12 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin erhalten.

Ausbeute: 12 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

25

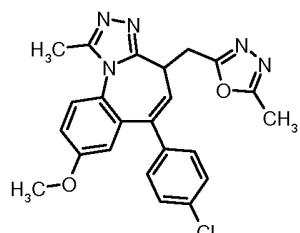
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta =$ ca. 2.50 (s, 3H, Signal durch DMSO verdeckt); 2.55 (s, 3H); 3.51 (dd, 1H); 3.57-3.69 (m, 2H); 6.27 (d, 1H); 7.18-7.25 (m, 3H); 7.42 (d, 2H); 7.47 (dt, 1H); 7.61 (dt, 1H); 7.77 (dd, 1H).

30

- 124 -

Beispiel 47

Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin

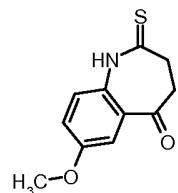


5

Beispiel 47A

Herstellung von 7-Methoxy-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on

10



In Analogie zur Herstellung von 2-Thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on (Beispiel 1D) wurden ausgehend von 50 g 7-Methoxy-3,4-dihydro-1H-1-benzazepine-2,5-dion (Arch. Pharm. 15 2002, 335, S. 311-17, K. Wieking et al.) und 72.9 g Lawesson's Reagenz 40.9 g 7-Methoxy-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on erhalten.

Ausbeute: 40.9 g 7-Methoxy-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on.

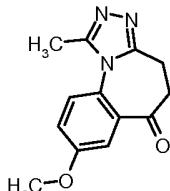
20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2.91-2.98 (m, 2H); 3.08-3.17 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 7.20-7.29 (m, 3H); 11.98 (bs, 1H).

- 125 -

Beispiel 47B

Herstellung von 8-Methoxy-1-methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on

5



In Analogie zur Herstellung von 1-Methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on (Beispiel 1E) wurden ausgehend von 20 g 7-Methoxy-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on und 20.1 g Acetylhydrazin 5.8 g 8-Methoxy-1-methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on erhalten.

10

Ausbeute: 5.8 g 8-Methoxy-1-methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on.

15

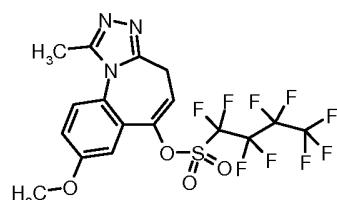
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.50 (s, 3H); 2.99-3.07 (m, 2H); 3.17-3.25 (m, 2H); 3.89 (s, 3H); 7.19 (bs, 2H); 7.26 (bs, 1H).

Beispiel 47C

Herstellung von 8-Methoxy-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat

20



In Analogie zur Herstellung von 1-Methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat (Beispiel 1F) wurden ausgehend von 2 g 8-Methoxy-1-methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on und 1.96 g Nonafluorbutansulfonsäurefluorid 140 mg 8-Methoxy-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat erhalten.

Ausbeute: 140 mg 8-Methoxy-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl

- 126 -

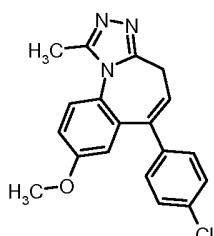
1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.63 (s, 3H); 3.04-3.13 (m, 1H); 3.85-3.96 (m+s, 4H); 6.32-6.39 (m, 1H); 7.16 (dd, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.35 (d, 1H).

5

Beispiel 47 D

Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin



10

In Analogie zur Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 1C, Alternativer Zugang) wurde ausgehend von 125 mg 8-Methoxy-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat (Beispiel 47C) und 46 mg 4-Chlorphenylboronsäure die Titelverbindung erhalten.

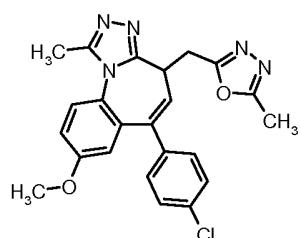
Ausbeute: 60 mg 6-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.59 (s, 3H); 3.04 (dd, 1H); 3.76 (s, 3H); 3.87 (dd, 1H); 6.34 (dd, 1H); 6.70 (d, 1H); 7.04 (dd, 1H); 7.16 (d, 2H); 7.30 (d, 2H); 7.33 (d, 1H).

Beispiel 47E

Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin

25



- 127 -

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 39 wurde ausgehend von 50 mg 6-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 47D) und 19 mg 3-(Chlormethyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol (CAS 3914-42-9) 6 mg 6-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin erhalten.

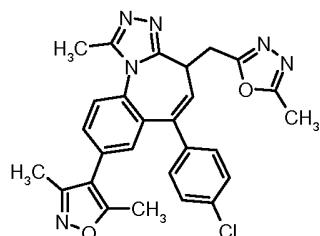
5

Ausbeute: 6 mg 6-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = ca. 2.50 (2s, 6H, Signale durch DMSO verdeckt); 3.61-3.80
10 (m+s, 6H); 6.31 (d, 1H); 6.64 (d, 1H); 7.20 (dd, 1H); 7.24 (d, 2H); 7.42 (d, 2H); 7.72 (d, 1H).

Beispiel 48

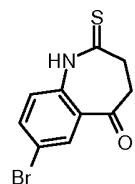
Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-8-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin
15



20

Beispiel 48A

Herstellung von 7-Brom-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on



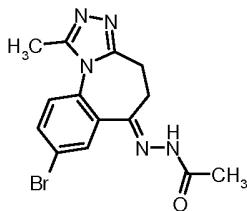
25

23.1 g 7-Brom-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (CAS 137046-58-3) wurden zusammen mit 27.2 g Lawesson's Reagens (CAS 19172-47-5) in 471 ml Tetrahydrofuran 1 h bei 60 °C gerührt. Die Mischung wurde eingeengt, der Rückstand mit Methanol verrieben und das Produkt abgesaugt. Nach Trocknen im Vakuum bei 40 °C wurden 18.7 g erhalten.

¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ = 2.93 - 2.98 (m, 2H), 3.16 - 3.21 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H).

5 **Beispiel 48B**

Herstellung von N'-(8-Brom-1-methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yliden)acetohydrazid

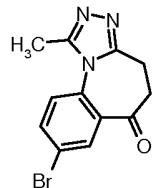


10

15.3 g 7-Brom-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on und 12.6 g Acetylhydrazin (CAS# 1068-57-1) wurden in 1-Butanol 1 h bei 60 °C und 16 h bei 125 °C gerührt. Die Mischung wurde eingeengt und direkt weiter umgesetzt. Man erhielt 30.2 g Rohprodukt.

15 **Beispiel 48C**

Herstellung von 8-Brom-1-methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on



20

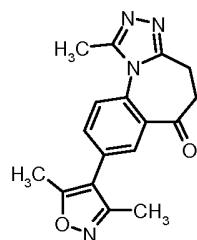
25.04 g N'-(8-Brom-1-methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yliden)acetohydrazid Rohprodukt wurden mit 14.4 ml konz. Salzsäure in 93 ml Dioxan und 4 ml Wasser über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 8 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat und Ethylacetat/Ethanol 99/1 extrahiert. Der Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel mit MeCl/EtOH 100/0 – 90/10 gereinigt. Es wurden 2.82 g Produkt erhalten.

- 129 -

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 2.42 (s, 3H), 2.92 - 2.99 (m, 2H), 3.08 - 3.16 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H).

Beispiel 48D

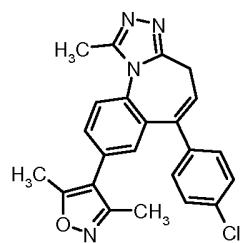
- 5 **Herstellung von 8-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-1-methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on**



- 10 7.5 g 8-Brom-1-methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on, 5.0 g 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäure (CAS 16114-47-9), 2.1 g [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-dichloropalladium (II), Komplex mit Dichlormethan (CAS 95464-05-4) und 5.0 g Natriumhydrogencarbonat wurden mit 73 ml Wasser und 300 ml Dioxan versetzt. Die Mischung wurde im Ultraschall entgast und unter Argon 1 h bei 80 °C gerührt und anschließend eingeengt.
- 15 Der Rückstand wurde mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurden 10 g Rohprodukt erhalten, die durch Säulenchromatographie an 340 g Kieselgel mit MeCl/EtOH 100/0 – 90/10 gereinigt wurden. Es wurden 7.85 g Produkt erhalten.
- 20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.07 - 3.14 (m, 2H), 3.26 - 3.35 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H).

Beispiel 48E

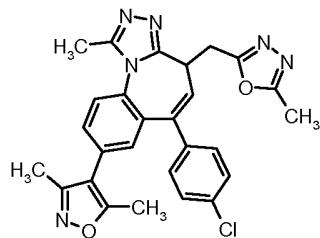
- 25 **Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-8-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin**



- 1) 1.16 g 8-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-1-methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on wurden in 145 ml THF suspendiert und mit 18.8 ml 1.0 M 4-Chlorphenylmagnesiumbromid-Lösung versetzt. Die Mischung wurde unter Stickstoff 17 h bei 60 °C und 18 h bei 70 °C gerührt und anschließend auf circa 50% des Volumens eingeengt. Der Rückstand wurde mit Eis und 1N HCl versetzt (pH 1.5) und mit 250 ml Dichlormethan/i-Propanol (4:1) extrahiert. Der Extrakt wurde mit 30 ml Wasser gewaschen und eingeengt. Es wurden 2.97 g erhalten.
- 2) 1.58 g des Rückstandes wurden mit 134 ml Toluol und 1.94 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 10 2 h bei 110 °C gerührt. Die Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde über 100 g Kieselgel mit MeCl/EtOH 100/0 – 95/5 chromatographiert. Es wurden 190 mg Produkt erhalten.
- 15 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2.20 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H).

Beispiel 48F

- Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-8-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin**



- 25 75 mg 6-(4-Chlorphenyl)-8-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin wurden in 5.7 ml THF vorgelegt. Die Lösung wurde auf -60 °C gekühlt und unter Argon langsam mit 0.40 ml 1.4 M sec.-Butyllithium-Lösung versetzt (Zutropfzeit 1 min). Die Lösung wurde dunkel und 1 h bei -67 - -60 °C nachgerührt. 74 mg 2-(Chlormethyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol (CAS 3914-42-9) in 1.3 ml THF wurden bei -65 °C zugetropft. Das Kältebad 30 wurde entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit 3 ml Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Mischung wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurden 110 mg Rohprodukt

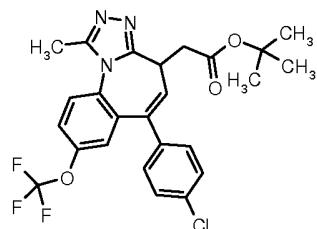
- 131 -

erhalten, die durch Säulenchromatographie an 10 g Kieselgel mit MeCl/EtOH 100/0 – 95/5 gereinigt wurden. Es wurden 16 mg Produkt erhalten, die durch RP-HPLC (Säule: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (0.1 Vol% Ameisensäure)-Gradient, Fluss 50ml/min, RT) aufgereinigt wurden. Es wurden 2.4 mg 6-(4-Chlorphenyl)-8-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin erhalten.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.21 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.64 - 3.77 (m, 1H), 3.86 - 3.99 (m, 2H), 6.19 (d, 1H), 7.13 - 7.17 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H).

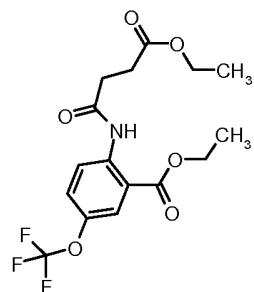
Beispiel 49

¹⁵ Herstellung von [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-tert-butylester



²⁰ Beispiel 49A

Herstellung von 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-(trifluormethoxy)benzoësäureethylester



²⁵

25.8 g Ethylsuccinylchlorid wurden langsam bei RT zu einer Lösung von 23.6 g 2-Amino-5-

- 132 -

- (trifluormethoxy)benzoësäureethylester (CAS 220107-20-0) in 7.6 ml Pyridin und 450 ml THF getropft. Man ließ 16 Stunden bei RT rühren. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2M Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

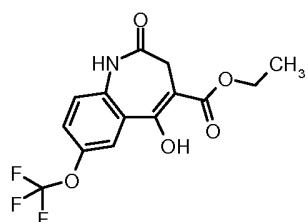
5 Ausbeute: 25.7 g 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-(trifluormethoxy) benzoësäureethylester.

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (t, 3H); 1.44 (t, 3H); 2.71-2.81 (m, 4H); 4.17 (q, 2H); 4.42 (q, 2H); 7.39 (dd, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.77 (d, 1H); 11.15 (bs, 1H).

Beispiel 49B

Herstellung von 5-Hydroxy-2-oxo-7-(trifluormethoxy)-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester

15



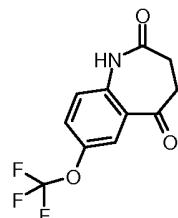
- Zu einer Lösung von 40.5 g Kalium-*tert*-butylat in 477 ml DMF wurden bei RT 35.8 g 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-(trifluormethoxy) benzoësäureethylester (Beispiel 49A) gegeben.
- 20 Wenige Minuten später wurden 176 ml DMSO zugegeben und es wurde 90 min. bei RT gerührt. Der Ansatz wurde auf 2 L Eiswasser gegeben und der pH mit Salzsäure (1N) auf kleiner 4 eingestellt. Dabei fiel ein Feststoff aus. Die Suspension wurde eine Stunde gerührt und danach wurde der Feststoff abgesaugt. Dieser wurde im Trockenschrank unter Vakuum bei 50°C getrocknet.
- 25 Ausbeute: 31.6 g 5-Hydroxy-2-oxo-7-(trifluormethoxy)-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester.

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (t, 3H); 3.14 (s, 2H); 4.36 (q, 2H); 7.13 (d, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.65 (bs, 1H); 12.74 (bs, 1H).

- 133 -

Beispiel 49C

Herstellung von 7-(Trifluormethoxy)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepine-2,5-dion



5

Eine Lösung von 31.6 g 5-Hydroxy-2-oxo-7-(trifluormethoxy)-2,3-dihydro-1H-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester (Beispiel 49B) in 125 ml DMSO wurde 9 Stunden bei 150°C gerührt. Der Ansatz wurde nach Abkühlen auf 1.2 L Eiswasser gegeben und gerührt. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat Gradient) gereinigt.

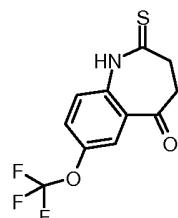
10

Ausbeute: 11.1 g 7-(Trifluormethoxy)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepine-2,5-dion.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d6): δ = 2.66-2.75 (m, 2H); 2.90-2.99 (m, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.69 (d, 1H); 10.28 (bs, 1H).

Beispiel 49D

20 **Herstellung von 2-Thioxo-7-(trifluormethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on**



In Analogie zur Herstellung von 2-Thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on (Beispiel 1D) wurden ausgehend von 11.1 g 7-(Trifluormethoxy)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepine-2,5-dion (Beispiel 49C) und 11.5 g Lawesson's Reagenz 8.5 g 2-Thioxo-7-(trifluormethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on erhalten.

25

- 134 -

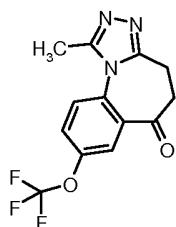
Ausbeute: 8.5 g 2-Thioxo-7-(trifluormethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 3.04-3.14 (m, 2H); 3.29-3.40 (m, 2H); 7.09 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.87 (d, 1H); 9.55 (bs, 1H).

5

Beispiel 49E

Herstellung von 1-Methyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on



10

In Analogie zur Herstellung von 1-Methyl-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on (Beispiel 1E) wurden ausgehend von 8.5 g 2-Thioxo-7-(trifluoromethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-on (Beispiel 49D) und 6.8 g Acetylhydrazin 3.6 g 1-Methyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on erhalten.

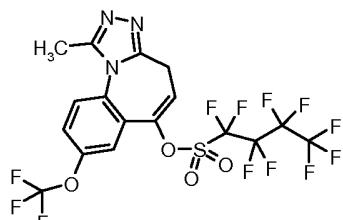
Ausbeute: 3.6 g 1-Methyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on.

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.56 (s, 3H); 3.05-3.12 (m, 2H); 3.23-3.31 (m, 2H); 7.35 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.68 (d, 1H).

- 135 -

Beispiel 49F

Herstellung von 1-Methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat



5

- In Analogie zur Herstellung von 1-Methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat (Beispiel 1F) wurden ausgehend von 3.6 g 1-Methyl-8-(trifluormethoxy)-4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-on (Beispiel 49E) und 10 5.21 g Nonafluorbutansulfonsäurefluorid 4.5 mg 1-Methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonat erhalten.

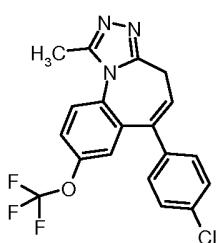
Ausbeute: 4.5 g 1-Methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat.

15

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.56 (s, 3H); 3.05-3.19 (m, 1H); 3.88-4.03 (m, 1H); 6.46 (dd, 1H); 7.50 (bs, 2H); 7.64 (bs, 1H).

Beispiel 49G

- 20 **Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin**



- 25 In Analogie zur Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 1C, Alternativer Zugang) wurde ausgehend von 4.5 g 1-Methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonat (Beispiel 49F) und 1.18 g 4-Chlorphenylboronsäure die Titelverbindung erhalten.

- 136 -

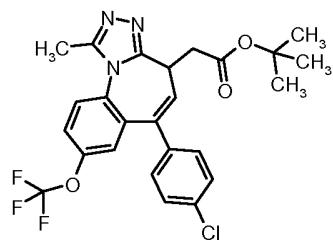
Ausbeute: 1.5 g 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

5

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.62 (s, 3H); 3.05 (dd, 1H); 3.93 (dd, 1H); 6.42 (dd, 1H); 7.09-7.17 (m, 3H); 7.33 (d, 2H); 7.38 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H).

Beispiel 49H

- 10 **Herstellung von [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester**



15

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 39 wurde ausgehend von 1 g 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 49G) und 483 mg Bromessigsäure-*tert*-butylester 690 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester erhalten.

20

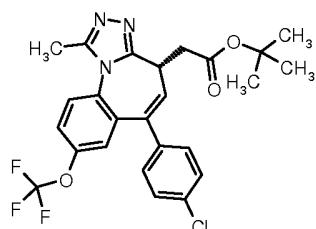
Ausbeute: 690 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester.

25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 9H); 2.60 (s, 3H); 3.10 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.57-3.66 (m, 1H); 6.11 (d, 1H); 7.08-7.15 (m, 3H); 7.32 (d, 2H); 7.37 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H).

- 137 -

Beispiel 50

Herstellung von (-)-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester



5

680 mg [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester (Beispiel 49H) wurden durch chirale HPLC (Chiralpak IC 5µm 250x20 mm, Acetonitril / Ethanol 90:10, 20 mL/min, RT) in die Enantiomere getrennt.

10

Ausbeute: 280 mg (-)-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester.

15

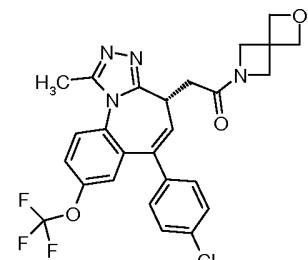
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 9H); 2.60 (s, 3H); 3.10 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.57-3.66 (m, 1H); 6.11 (d, 1H); 7.08-7.15 (m, 3H); 7.32 (d, 2H); 7.37 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H).

Optische Rotation: [α]_D²⁰ = -87.7° (c=10.7, Methanol).

20

Beispiel 51

Herstellung von 2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon

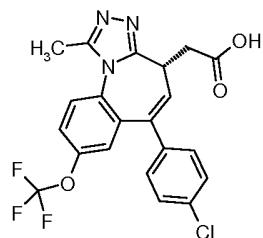


25

- 138 -

Beispiel 51A

Herstellung von [(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure



5

Eine Lösung von 240 mg [(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester (Beispiel 50) in 2.25 ml HCl in Dioxan (4M) wurde 4 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurden anschließend im

10 Vakuum entfernt.

Ausbeute: 240 mg [(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure.

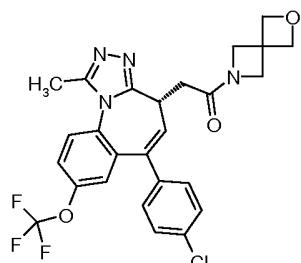
15 Analytik: UPLC-MS: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; Eluent A: Wasser + 0.1% vol. Ameisensäure (99%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; flow 0.8 ml/min; T: 60 °C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210-400 nm

Rt = 1.23 min.

20

Beispiel 51B

Herstellung von 2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon



25

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3B wurde ausgehend von 50 mg [(4R)-6-(4-

- 139 -

Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure
(Beispiel 51A) und 32 mg 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan Oxalat(2:1) die Titelverbindung erhalten.

Ausbeute: 35 mg 2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon.
5

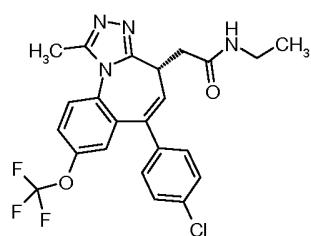
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.60 (s, 3H); 2.80 (dd, 1H); 3.26 (dd, 1H); 3.71-3.80 (m, 1H);
4.19 (bs, 2H); 4.43 (d, 1H); 4.73-4.91 (m, 5H); 6.09 (d, 1H); 7.08-7.17 (m, 3H); 7.27-7.35 (m, 2H);
7.35-7.42 (m, 1H); 7.45 (d, 1H).

10

Beispiel 52

Herstellung von 2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid

15



In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3B wurde ausgehend von 50 mg [(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure
20 (Beispiel 51A) und 6 mg Ethylamin die Titelverbindung erhalten.

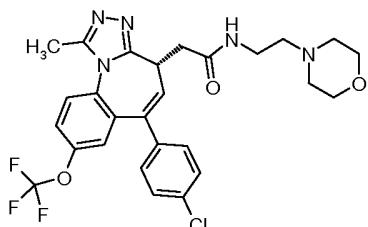
Ausbeute: 40 mg 2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid.

25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (t, 3H); 2.61 (s, 3H); 3.06 (dd, 1H); 3.22-3.44 (m, 3H); 3.73
(q, 1H); 6.13 (d, 1H); 7.08-7.18 (m, 4H); 7.26-7.35 (m, 2H); 7.38 (bd, 1H); 7.47 (d, 1H).

- 140 -

Beispiel 53

Herstellung von 2-[*(4R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]acetamid



5

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3B wurde ausgehend von 50 mg [*(4R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 51A) und 16 mg 4-(2-Aminoethyl)-morpholin die Titelverbindung erhalten.

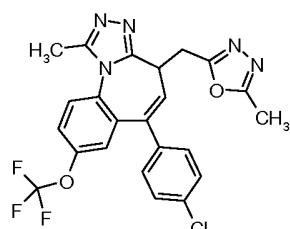
10

Ausbeute: 50 mg 2-[*(4R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]acetamid.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 2.42\text{-}2.56$ (m, 6H); 2.61 (s, 3H); 3.04 (dd, 1H); 3.30-3.45 (m, 3H);
3.67-3.79 (m, 5H); 6.14 (d, 1H); 6.90 (bs, 1H); 7.10-7.19 (m, 3H); 7.32 (d, 2H); 7.38 (bd, 1H); 7.47
(d, 1H).

Beispiel 54

Herstellung von 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin



In Analogie zur Herstellung von Beispiel 39 wurde ausgehend von 100 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 49G) und 33.8 mg 3-(Chlormethyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol (CAS 3914-42-9) 30 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin erhalten.

- 141 -

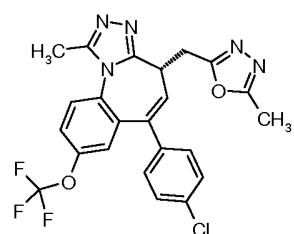
Ausbeute: 30 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.56 (s, 3H); 2.62 (s, 3H); 3.71 (dd, 1H); 3.79-3.87 (m, 1H); 3.91
5 (dd, 1H); 6.21 (d, 1H); 7.08-7.15 (m, 3H); 7.32 (d, 2H); 7.40 (dd, 1H); 7.49 (d, 1H).

Beispiel 55

Herstellung von (4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin

10



30 mg 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin (Beispiel 54) wurden durch chirale
15 HPLC (Chiralpak IB 5μm 250x20 mm, Hexan / Ethanol / Diethylamin 70:30:0.1, 20 mL/min, RT) in die Enantiomere getrennt.

Ausbeute: 8 mg (4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

20

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2.56 (s, 3H); 2.62 (s, 3H); 3.71 (dd, 1H); 3.79-3.87 (m, 1H); 3.91 (dd, 1H); 6.21 (d, 1H); 7.08-7.15 (m, 3H); 7.32 (d, 2H); 7.40 (dd, 1H); 7.49 (d, 1H).

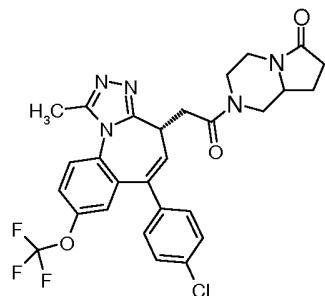
25

- 142 -

Beispiel 56

Herstellung von 2-{[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}hexahdropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on

5



In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3B wurde ausgehend von 50 mg [(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure
10 (Beispiel 51A) und 17 mg (rac)-Hexahdropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-on (CAS 117810-52-3) die Titelverbindung erhalten.

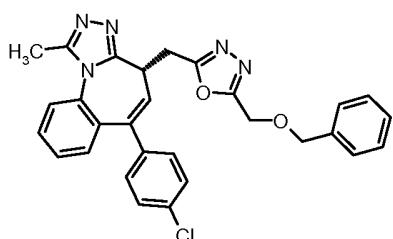
Ausbeute: 50 mg 2-{[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}hexahdropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on.
15

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 1.57-1.80 (m); 2.15-2.54 (m, 4H); 2.61 (s, 3H); 3.02-3.30 (m, 2H); 3.48-3.73 (m, 2H); 4.76 (dd, 1H); 6.02-6.18 (m, 1H); 7.07-7.20 (m, 3H); 7.32 (d, 2H); 7.38 (bd, 1H); 7.47 (d, 1H).

20 **Beispiel 57**

Herstellung von (4R)-4-{[5-[(Benzylxy)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin

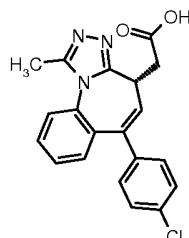
25



- 143 -

Beispiel 57A

Herstellung von (4R)- [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure



5

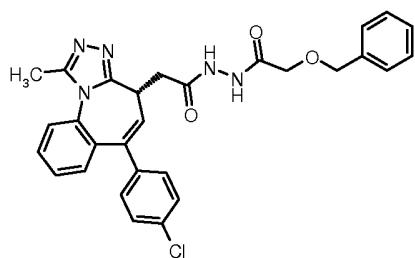
Eine Lösung von 500 mg (−)-(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester (Beispiel 9) in 6 ml Salzsäure in Dioxan Lösung (4M) wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum vollständig
10 eingeengt.

Ausbeute: 420 mg (4R)- [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure.

15 ¹H-NMR (400 MHz, RT, DMSO-d6): δ = 2.67 (s, 3H); 3.14 (dd, 1H); 3.23 (dd, 1H); 3.52 (dd, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.22-7.31 (n, 3H); 7.44 (d, 2H); 7.56 (dt, 1H); 7.67 (dt, 1H); 7.87 (dd, 1H).

Beispiel 57B

20 **Herstellung von 2-(Benzylxy)-N'-{[(4R)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}acetohydrazid**



25 In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 B wurde ausgehend von 420 mg (4R)- [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure (Beispiel 57A) und 228 mg 2-(Benzylxy)-acetohydrazid (CAS 39256-35-4) die Titelverbindung erhalten.

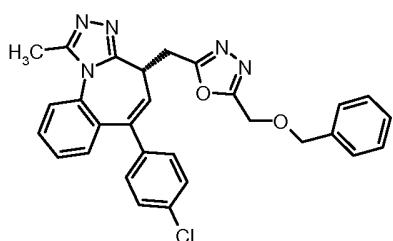
- 144 -

Ausbeute: 520 mg 2-(Benzylxy)-N^t-{[(4*R*)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}acetohydrazid.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.56 (s, 3H); 3.14 (dd, 1H); 3.43 (dd, 1H); 3.66-3.77 (m, 1H);
4.08 (s, 2H); 4.56 (s, 2H); 6.08 (d, 1H); 7.13 (d, 2H); 7.22-7.37 (m, 8H); 7.39 (d, 2H); 7.50 (dt,
1H); 8.67 (s, 1H); 9.78 (bs, 1H).

Beispiel 57C

- 10 **Herstellung von (4*R*)-4-(5-[(Benzylxy)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin**



- 15 In Analogie zur Herstellung von Beispiel 43 B wurde ausgehend von 380 mg 2-(Benzylxy)-N^t-{[(4*R*)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}acetohydrazid und 1.05 g Phosphorylchlorid die Titelverbindung erhalten.

- 20 Ausbeute: 140 mg (4*R*)-4-(5-[(Benzylxy)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.62 (s, 3H); 3.70-3.85 (m, 2H); 3.86-4.01 (m, 1H); 4.66 (s, 2H);
4.73 (s, 2H); 6.14 (d, 1H); 7.10 (d, 2H); 7.23-7.46 (m, 10H); 7.54 (dt, 1H).

Biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen**1. BRD4-Bindungsstärke**

Zur Beurteilung der BRD4-Bindungsstärke der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde deren
5 Fähigkeit quantifiziert, die Wechselwirkung zwischen BRD4 und acetyliertem Histon H4
dosisabhängig zu hemmen.

Zu diesem Zweck wurde ein Zeit-aufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (TR-FRET)
Assay verwendet, der die Bindung zwischen N-terminal His₆-getaggtet BRD4(1) (Aminosäuren
10 44-168) und einem synthetischen acetylierten Histon H4 (Ac-H4) Peptid mit Sequenz
GRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK-Biotin misst. Das nach Filippakopoulos et
al., Cell, 2012, 149:214-231 im Haus produzierte- rekombinante BRD4 Protein wurde in *E. coli*
exprimiert und mittels (Ni-NTA) Affinitäts- und (Sephadex G-75)
Größenausschlusschromatografie gereinigt. Das Ac-H4 Peptid kann von z.B. Biosyntan (Berlin,
15 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 and 20 µM) als
Duplikate auf derselben Mikrotiter-Platte gemessen. Dafür wurden 100-fach konzentrierte
20 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-Lösung
(üblicherweise 10 bis 50 nM Endkonzentration in den 5 µl des Reaktionsvolums) in wässrigem
25 Assaypuffer [50 mM HEPES pH 7,5, 50 mM Natriumchlorid (NaCl), 0,25 mM CHAPS und 0,05%
Rinderserumalbumin (BSA)] zu den Substanzen in der Testplatte. Darauf folgte ein 10-minütiger
Inkubationsschritt bei 22°C für die Voräquilibrierung von putativen Komplexen zwischen BRD4
und den Substanzen. Anschließend wurden 3 µl einer 1,67-fach konzentrierten Lösung (im
Assaypuffer) bestehend aus Ac-H4 Peptid (83,5 nM) und TR-FRET Detektionsreagenzien [16,7
30 nM Anti-6His-XL665 und 3,34 nM Streptavidin-Kryptate (beide von Cisbio Bioassays, Codolet,
France), so wie 668 mM Kaliumfluorid (KF)] zugegeben.

Die Mischung wurde dann im Dunkeln für eine Stunde bei 22°C und anschließend über Nacht bei
4°C inkubiert. Die Bildung von BRD4 / Ac-H4 Komplexen wurde bestimmt durch die Messung
35 des Resonanzenergietransfers von dem Streptavidin-Eu-Kryptat zum anti-6His-XL665 Antikörper
der sich in der Reaktion befindet. Dafür wurden die Fluoreszenzemission bei 620 nm und 665 nm
nach Anregung bei 330-350 nm in einem TR-FRET Messgerät, z.B. ein Rubystar oder Pherastar

(beide von BMG Lab Technologies, Offenburg, Germany) oder ein Viewlux (Perkin-Elmer) gemessen. Das Verhältnis der Emission bei 665 nm und bei 622 nm (Ratio) wurde als Indikator für die Menge der gebildeten BRD4/Ac-H4 Komplexe genommen.

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

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 aufgeführt

15

Tabelle 1

Verbindung Beispiel Nr.	HTRF IC₅₀ (nmol/L)
1	180
2	30
3	220
4	130
5	1400
6	600
7	230
8	350
9	200
10	730
11	300
12	130
13	30
14	310
15	40
16	220

- 147 -

Verbindung Beispiel Nr.	HTRF IC_{50} (nmol/L)
17	90
18	200
19	50
20	240
21	80
22	340
23	450
24	220
25	1400
26	40
27	110
28	1400
29	1800
30	80
31	180
32	390
33	450
34	90
35	30
36	90
37	50
38	20
39	40
40	40
41	100
42	50
43	130
44	90
45	50
46	80
47	50
48	340

- 148 -

Verbindung Beispiel Nr.	HTRF IC_{50} (nmol/L)
50	790
51	220
52	190
53	80
54	130
55	90
56	180
57	270

2. Zellproliferation

5

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

- Die Zellviabilität wurde mittels des alamarBlue® Reagenz (Invitrogen) bestimmt. Die Zellen wurden in unterschiedlichen Dichten (MOLM-13, LAPC-4, MOLP-8 und MDA-MB-231: 4000 Zellen/Well; B16F10: 400 Zellen/Well) in 100µl Wachstumsmedium auf 96-well Microtiterplatten ausgesät. Nach einer Übernachtinkubation bei 37°C, wurden die Fluoreszenzwerte bestimmt (CI Werte). Dann wurden die Platten mit verschiedenen Substanzverdünnungen behandelt und während 96 Stunden (MOLM-13, MDA-MB-231 und B16F10 Zellen), 120 Stunden (MOLP-8 Zellen) bzw. 168 Stunden (LAPC-4 Zellen) 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.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in den Zelllinien der Tabelle 2 untersucht, die beispielhaft die angegebenen Indikationen vertreten:
- 15

Tabelle 2

Zelllinie	Quelle	Indikation
MOLM-13	ATCC	Akute myeloische Leukämie
LAPC-4	ATCC	Prostatakarzinom (Androgenrezeptor-positiv)
MOLP-8	ATCC	Multiples Myelom
MDA-MB-231	ATCC	Mammakarzinom
B16F10	ATCC	Melanom

25

Die Ergebnisse der Tests zur Hemmung der Zellproliferation sind in den folgenden Tabellen 3a und 3 b aufgeführt. Die mit den verschiedenen Zelllinien korrespondierenden Indikationen können Tabelle 2 entnommen werden.

5 Tabelle 3a

Verbindung Beispiel Nr.	MOLM-13 IC₅₀ (nmol/L)	LAPC-4 IC₅₀ (nmol/L)	B16F10 IC₅₀ (nmol/L)	MOLP-8 IC₅₀ (nmol/L)
1	330	260	300	
2	120	80	100	
3	630	470	740	
4	360	660	550	740
5	1120	620	870	
6	670	1060	1020	
7	720	750	780	
8	3910	820	1000	4800
9	430	310	430	350
10	2630	1610	3030	1290
11	4190	7890	9470	
12	270	80	230	
13	310	60	150	
14	460	210	410	
15	230	60	130	
16	530	260	460	
17	340	140	280	
18	330	200	360	
19	150	170	160	190
20	540	140	350	
21	170	80	190	
22	1730	210	840	
23	360	170	440	
24	2940	550	1050	

- 151 -

Verbindung Beispiel Nr.	MOLM-13 IC₅₀ (nmol/L)	LAPC-4 IC₅₀ (nmol/L)	B16F10 IC₅₀ (nmol/L)	MOLP-8 IC₅₀ (nmol/L)
25	1130	170	490	590
26	830	310	610	380
27	250	180	340	
28	>10000	1200	7050	6300
29	2960	670	2120	1670
30	850	190	490	
31	190	80	220	
32	1810	250	800	
33	330	150	400	
34	360			
35	160	80	150	130
36	400	160	240	
37	330	310	220	
38	120	40	60	45
39	320			
40	170			80
41	720			410
42	170		140	110
43	370			210
44	420			220
45	100		60	
46	270			140
47	150			90
48	1380			1620
49	1690		2200	1890
50	880		1170	1050
51	390		580	360
52	310		420	260
53	150		220	110

- 152 -

Verbindung Beispiel Nr.	MOLM-13 IC₅₀ (nmol/L)	LAPC-4 IC₅₀ (nmol/L)	B16F10 IC₅₀ (nmol/L)	MOLP-8 IC₅₀ (nmol/L)
54	300		500	360
55	180		270	170
56	150		220	120
57	410		570	420

Tabelle 3b

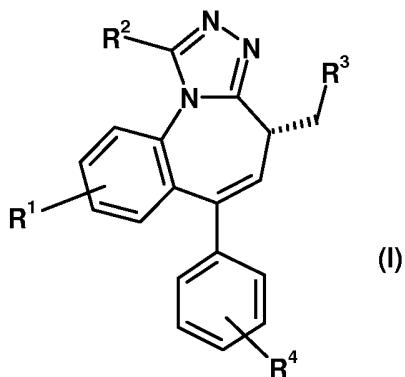
Verbindung Beispiel Nr.	MDA-MB-231 IC₅₀ (nmol/L)
4	2370
12	480
13	320
14	1010
15	350
16	1040
17	570
18	800
19	380
20	980
21	480
22	2900
23	1350
24	2530
25	1330
26	1360
27	710
28	>10000
29	4730
30	1130

- 153 -

Verbindung Beispiel Nr.	MDA-MB-231 IC₅₀ (nmol/L)
31	560
32	2040
33	1290
35	210
36	410
37	380
38	110

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

in der

R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Cyano steht, oder

10

für C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Zykloalkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Heteroaryl oder Aryl, oder für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-NR¹²R¹³, -C(=O)-R¹⁴, -S(=O)₂-C₁-C₆-Alkyl, -S(=O)₂-OR⁸ oder -S(=O)₂-NR¹²R¹³ steht,

15

R² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder für -NR⁶R⁷ steht,

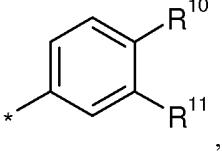
20

R³ für Cyano, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷ steht, oder

25

für ein 5- oder 6- gliedriges Ringsystem steht, enthaltend 0, 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, welches wahlweise aromatisch oder auch nicht-aromatisch sein kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit R⁵ substituiert sein kann,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht,

	R^5	für Wasserstoff, C ₁ -C ₆ -Alkyl-, C ₃ -C ₈ -Zykloalkyl, C ₃ -C ₈ -Heterozykloalkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Aryloxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl, Aryl-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo steht,
5		
10	R^6 und R^7	unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R ¹⁵ stehen, oder für C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₃ -C ₈ -Heterozykloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C ₃ -C ₈ -Zykloalkyl, C ₆ -C ₁₂ -Bizykloalkyl, C ₅ -C ₁₁ -Spirozykloalkyl, C ₆ -C ₁₂ -Heterobizykloalkyl oder C ₅ -C ₁₁ -Heterospirozykloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C ₃ -C ₈ -Zykloalkyl, C ₃ -C ₈ -Heterozykloalkyl, Heteroaryl oder Aryl, oder für die Gruppe
15		
20	R^{10} und R^{11}	 stehen, in welcher gemeinsam für C ₃ -C ₆ -Alkylen oder C ₃ -C ₆ -Heteroalkylen stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, Cyano, Nitro, C ₁ -C ₃ -Alkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkylcarbonyl, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,
25		
30	R^8	für Wasserstoff, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₃ -C ₈ -Zykloalkyl, C ₃ -C ₈ -Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen-C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Nitro,

- 156 -

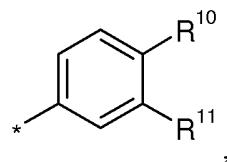
Heteroaryl oder Aryl,

- R⁹ für C₃-C₈-Heterozykloalkyl, C₅-C₁₁-Spiroheterozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizykloalkyl oder für einen überbrückten Heterozyklus, bestehend aus 7 bis 15 Ringatomen, steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₂-Alkyl, -C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo,
- 5 R¹² und R¹³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl stehen,
- 10 R¹⁴ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Amino, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Nitro, Heteroaryl oder Aryl, und
- 15 R¹⁵ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder Aryl-C₁-C₂-Alkyl steht, worin das Aryl und das in Aryl-C₁-C₂-Alkyl enthaltene Aryl ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Trifluormethyl,
- 20 sowie deren Diastereomere, Razemate, Tautomere, Polymorphe, Solvate und physiologisch verträglichen Salze.
- 25 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
- 30 R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen oder Cyano steht, oder
- 35 für C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Zykloalkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden

substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Heteroaryl oder Aryl,

- | | | |
|----|-----------------------------------|---|
| 5 | R ² | für Methyl oder Methylamino- steht, |
| | R ³ | für Cyano, -C(=O)-OR ⁸ , -C(=O)-R ⁹ oder -C(=O)-NR ⁶ R ⁷ steht,
oder
für ein 5- oder 6- gliedriges Ringsystem steht, enthaltend 0, 1, 2
oder 3 Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der
Gruppe O, N oder S, welches wahlweise aromatisch oder auch
nicht-aromatisch sein kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit R ⁵ substituiert sein kann, |
| 10 | R ⁴ | für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano steht, |
| | R ⁵ | für Wasserstoff, C ₁ -C ₆ -Alkyl-, C ₃ -C ₈ -Zykloalkyl, C ₃ -C ₈ -Heterozykloalkyl, Fluor-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₃ -Alkoxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Aryloxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl,
Aryl-C ₁ -C ₃ -Alkoxy-C ₁ -C ₃ -Alkyl-, Fluor-C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen,
Cyano oder Oxo steht, |
| 15 | R ⁶ und R ⁷ | unabhängig voneinander
für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R ¹⁵ stehen,
oder
für C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₃ -C ₈ -Heterozykloalkyl, Aryl,
Heteroaryl, C ₃ -C ₈ -Zykloalkyl, C ₆ -C ₁₂ -Bizykloalkyl, C ₅ -C ₁₁ -Spirozykloalkyl, C ₆ -C ₁₂ -Heterobizy wholecycloalkyl oder C ₅ -C ₁₁ -Heterospirozykloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C ₁ -C ₃ -Alkyl, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkyl, C ₁ -C ₃ -Alkoxy, Fluor-C ₁ -C ₃ -Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C ₃ -C ₈ -Zykloalkyl, C ₃ -C ₈ -Heterozykloalkyl, Heteroaryl oder Aryl,
oder für die Gruppe |
| 20 | | |
| 25 | | |
| 30 | | |

- 158 -



stehen, in welcher

R¹⁰ und R¹¹

gemeinsam für C₃-C₆-Alkylen oder C₃-C₆-Heteroalkylen stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkylcarbonyl, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,

10

R⁸

für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₆-Alkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, Nitro, Heteroaryl oder Aryl,

15

R⁹

für C₃-C₈-Heterozykloalkyl, C₅-C₁₁-Spiroheterozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizykloalkyl oder für einen überbrückten Heterozyklus, bestehend aus 7 bis 15 Ringatomen, steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₂-Alkyl, -C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo, und

20

25

R¹⁵

für C₁-C₆-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁-C₂-Alkyl steht, worin das Phenyl und das in Phenyl-C₁-C₂-Alkyl enthaltene Phenyl ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Trifluormethyl,

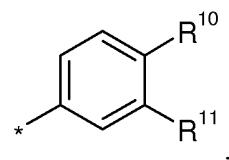
30

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

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
- 10 R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy steht,
- 15 R² für Methyl steht,
- 20 R³ für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷ steht,
- 25 R⁴ für Chlor steht,
- 30 R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Zykloalkyl, C₃-C₆-Heterozykloalkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Aryloxy-C₁-C₃-Alkyl, Aryl-C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy, Halogen, oder Cyano steht,
- 35 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen, oder für C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₆-C₁₂-Bizykloalkyl, C₅-C₁₁-Spirozykloalkyl, C₆-C₁₂-Heterobizykloalkyl oder C₅-C₁₁-Heterospirozykloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-Alkoxy,

- 160 -

Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Heteroaryl oder Aryl,
oder für die Gruppe



5

stehen, in welcher

R¹⁰ und R¹¹

gemeinsam für C₃-C₆-Alkylen oder C₃-C₆-Heteroalkylen stehen,
die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert sein können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, Cyano, Nitro,
C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor-C₁-C₃-
Alkoxy, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkylcarbonyl,
und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls
kennzeichnet,

10

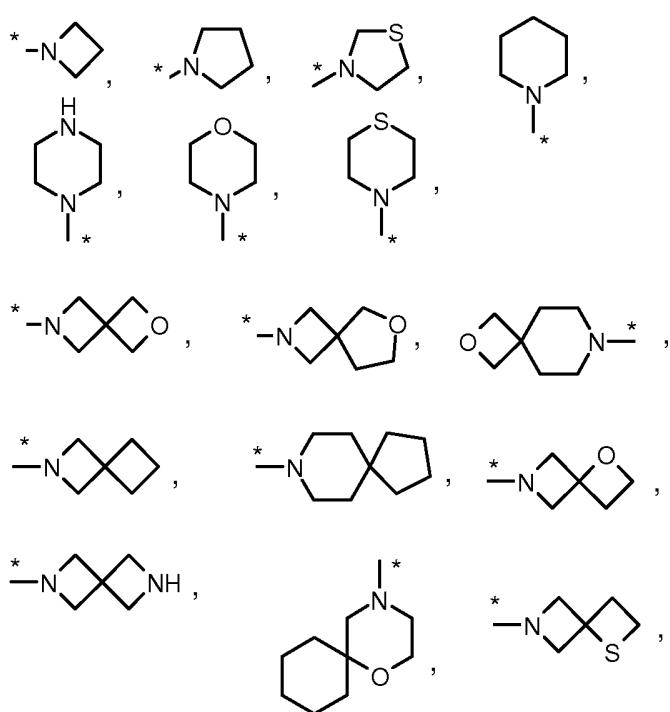
R⁸

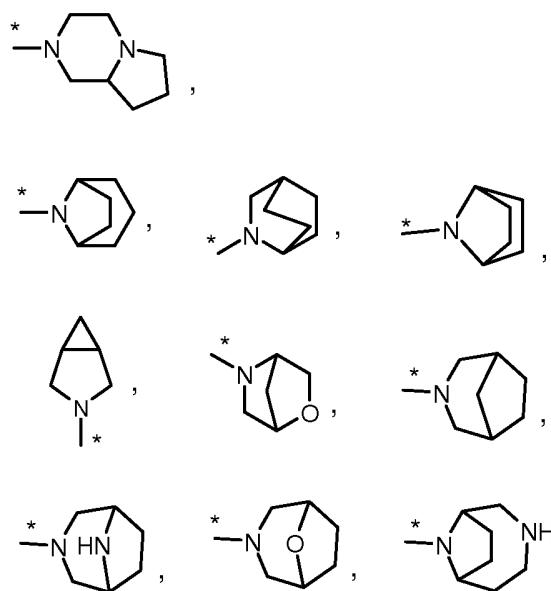
für C₁-C₆-Alkyl steht,

15

R⁹

für eine der folgenden Gruppen





steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
5 substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Fluor-C₁-C₆-Alkyl-, Aryl, Aryloxy, Aryl-C₁-C₂-Alkyl, -C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, Heteroaryl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor-C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Oxo,
und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls
kennzeichnet, und

10

R¹⁵ für C₁-C₃-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Benzyl steht,
worin das Phenyl und das in Benzyl enthaltene Phenyl ihrerseits
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
substituiert sein können mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder
Methoxy,

15

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

20

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der
R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy steht,
oder
für Heteroaryl mit 5 Ringatomen steht, das gegebenenfalls ein-

25

- 162 -

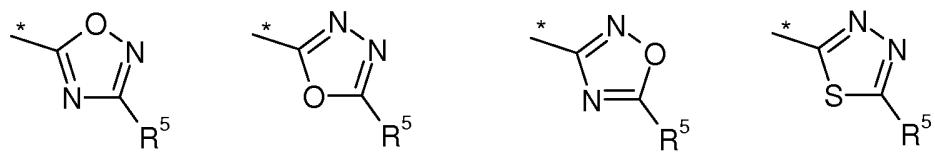
oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy,

R² für Methyl steht,

5

R³ für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷ steht,
oder
für eines der folgenden Ringsysteme

10



worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet, steht,

15

R⁴ für Chlor steht,

20

R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Zykloalkyl, C₃-C₆-Heterozykloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl-, Phenoxy-C₁-C₃-Alkyl- oder Benzyloxy-C₁-C₃-Alkyl- steht,

25

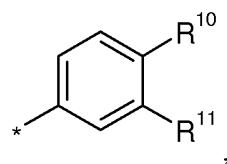
R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander

für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen,
oder

30

für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, Phenyl, Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringatomen, oder C₃-C₈-Zykloalkyl stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl, Fluor-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Phenoxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Cyano, C₃-C₈-Zykloalkyl, C₃-C₈-Heterozykloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl,
oder für die Gruppe

- 163 -



stehen, in welcher

R¹⁰ und R¹¹

5

gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen oder C₃-C₄-Heteroalkylen stehen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, Oxo, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylcarbonyl, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,

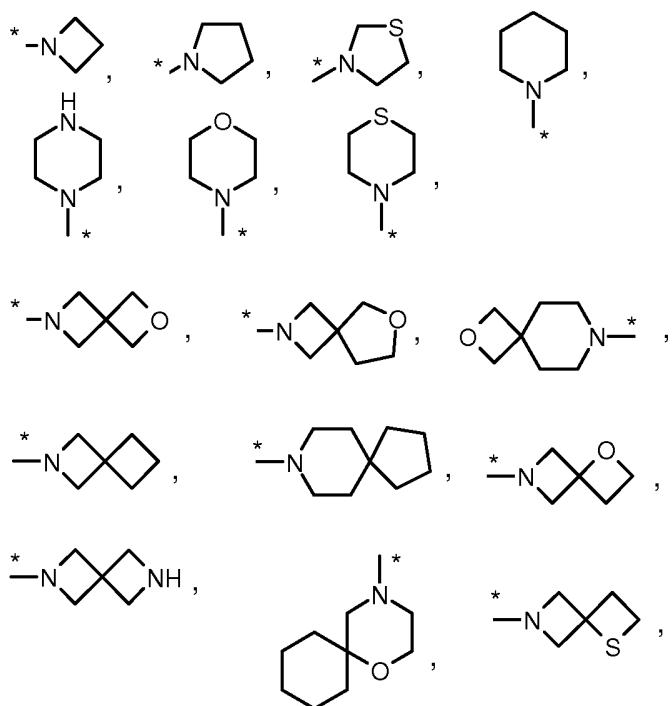
10

R⁸

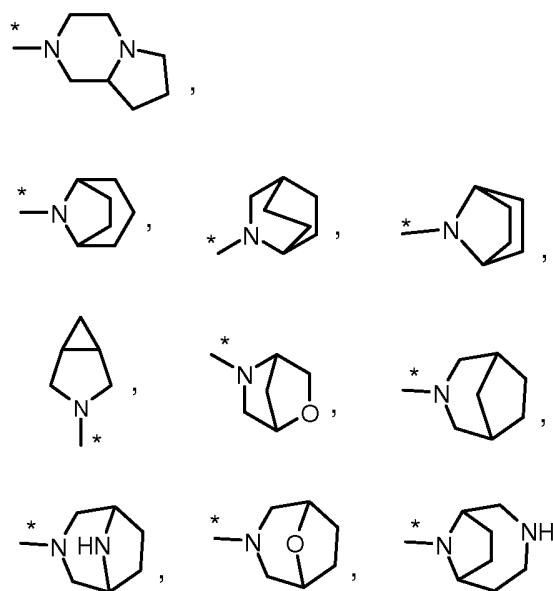
für C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁹

für eine der folgenden Gruppen



15



steht, die gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Phenoxy,

5 Benzyl, -C(=O)-O-C₁-C₄-Alkyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl,
Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Fluor, Cyano oder Oxo, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet, und

10 R¹⁵ für C₁-C₃-Alkyl steht,

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

15

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der R¹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkoxy oder Fluor-C₁-C₃-Alkoxy steht, oder für Oxazolyl oder Isoxazolyl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy,

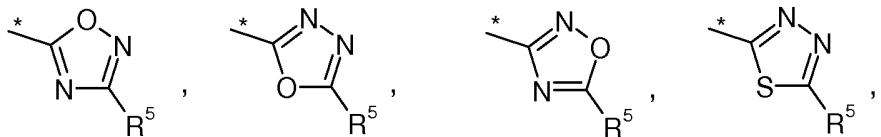
R^2 für Methyl steht,

25 R³ für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷ steht,

- 165 -

oder

für eines der folgenden Ringsysteme



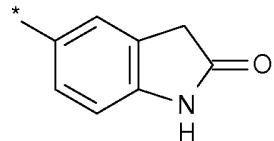
worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet, steht,

5

R⁴ für Chlor steht,

10 R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₆-Zykloalkyl, Pyridinyl oder Benzyloxy-C₁-C₃-Alkyl- steht,

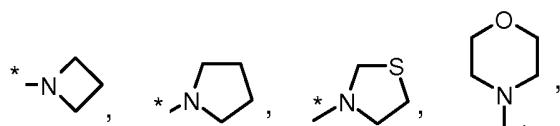
15 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen,
oder
für C₁-C₆-Alkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C₃-C₈-Heterozykloalkyl,
oder für die Gruppe



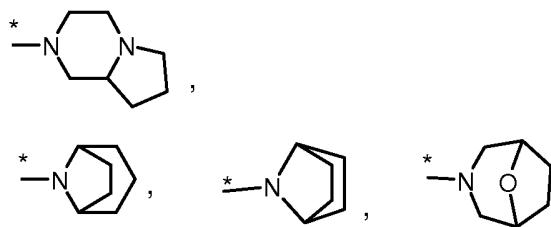
20 R⁸ stehen, worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet,

25 R⁹ für Ethyl oder *tert*-Butyl steht,

für eine der folgenden Gruppen



- 166 -



steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₄-Alkyl, Phenoxy, Benzyl, -C(=O)-O-C₁-C₄-Alkyl, Fluor oder Oxo, und worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet, und

5

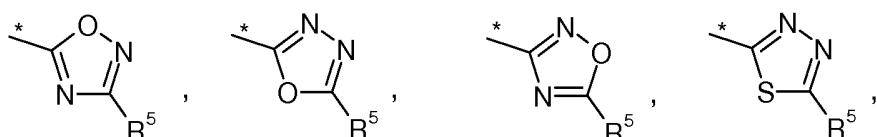
R¹⁵ für C₁-C₃-Alkyl steht,

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

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 in der
15 R¹ für Wasserstoff, Methoxy, Trifluormethoxy oder für 3,5-Dimethylisoxazol-4-yl steht,

R² für Methyl steht,

20 R³ für -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ oder -C(=O)-NR⁶R⁷ steht,
oder
für eines der folgenden Ringsysteme

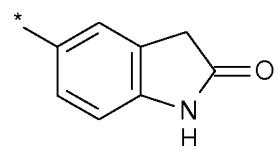


25 worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls kennzeichnet, steht,

R⁴ für Chlor steht,

30 R⁵ für Methyl, *iso*-Propyl, Zyklopropyl, Pyridin-3-yl oder Benzyloxymethyl steht,

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander
 für Wasserstoff oder für -NH-C(=O)-R¹⁵ stehen,
 oder
 5 für Ethyl stehen das gegebenenfalls einfach substituiert sein kann
 mit Morpholinyl,
 oder für die Gruppe

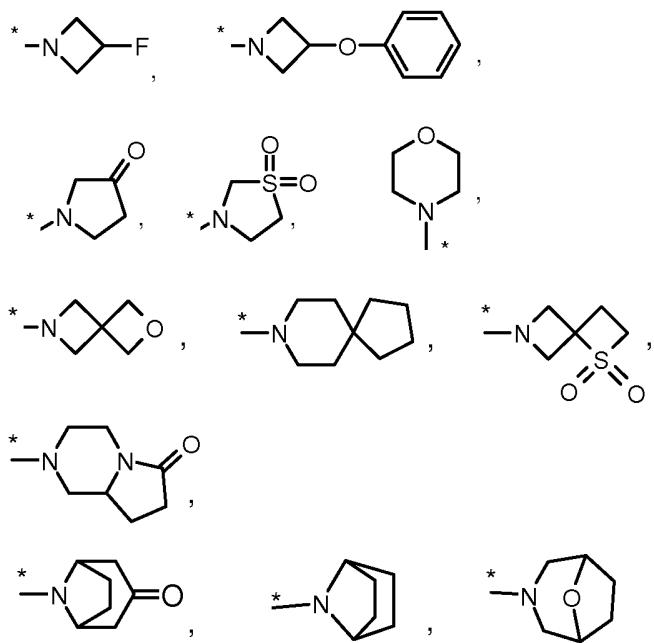


,
 stehen, worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des
 10 Moleküls kennzeichnet,

R⁸ für Ethyl oder *tert*-Butyl steht,

R⁹ für eine der folgenden Gruppen

15



20

steht,
 worin "*" den Anknüpfungspunkt an den Rest des Moleküls
 kennzeichnet, und

R¹⁵ für Methyl steht,

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

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6:

10 [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester;

(-)-(4R)-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester;

15 2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;

20 (-)-2-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;

1-(7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon;

25 (-)-1-(7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[(4R)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon;

[6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäureethylester;

30 [6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester;

(-)-[(4R)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester;

35 2-[6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-

- 169 -

azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;

(-)2-[(4*R*)-6-(3-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;

5

2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid;

10

(-)2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid;

2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(morpholin-4-yl)ethanon;

15

(-)2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(morpholin-4-yl)ethanon;

2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethanon;

20

(-)2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethanon;

25

2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;

(-)2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;

30

2-[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)acetamid;

(-)2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)acetamid;

35

3-{[(-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl)acetyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on;

- (-)-3-[(4*R*)-6-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on;
- 5 2-[6-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-phenoxyazetidin-1-yl)ethanon;
- 10 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(3-phenoxyazetidin-1-yl)ethanon;
- 15 1-{[6-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetyl}pyrrolidin-3-on;
- 20 1-(8-Azaspido[4.5]dec-8-yl)-2-[6-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon;
- 25 2-[6-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(1,1-dioxido-1,3-thiazolidin-3-yl)ethanon;
- 30 (-)-1-(8-Azaspido[4.5]dec-8-yl)-2-[(4*R*)-6-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]ethanon;
- 35 2-[6-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethanon;
- (-)-2-[(4*R*)-6-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethanon;
- 6-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-4-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

- (-)6-[(4*R*)-4-Chlorphenyl]-1-methyl-4-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- 5 (-)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-{[3-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- (-)6-(4*R*)-(4-Chlorphenyl)-4-[(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin
- 10 (-)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- 15 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- N'-Acetyl-2-[(4*R*)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]acetohydrazid;
- 20 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- (+)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- 25 6-(4-Chlorphenyl)-4-[(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- 30 (-)-(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;
- 35 6-(4-Chlorphenyl)-8-methoxy-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-

- 172 -

[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

6-(4-Chlorphenyl)-8-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

5

[6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluormethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester;

10 (-)-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]essigsäure-*tert*-butylester;

2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-1-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethanon;

15 2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-ethylacetamid;

20 2-[(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl]-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]acetamid;

25 6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-4-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin;

2-{{(4*R*)-6-(4-Chlorphenyl)-1-methyl-8-(trifluoromethoxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-yl}acetyl}hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6(2*H*)-on;

30 (4*R*)-4-({5-[(Benzyl)oxy]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-6-(4-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin.

35 8. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Verwendung als Arzneimittel.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, zur Prophylaxe und/oder Therapie von

Tumorerkrankungen.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/069902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	C07D487/04	C07D519/00	A61K31/55	A61P35/00
	A61P29/00	A61P25/28	A61P9/10	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, WPI Data, CHEM ABS 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.
A	WO 2011/054845 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; BAILEY JAMES [GB]; GOSMINI ROMAIN LUC MARIE) 12 May 2011 (2011-05-12) cited in the application the whole document -----	1-18

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	Date of mailing of the international search report
16 October 2013	31/10/2013
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

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2013/069902

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 2011054845 A1	12-05-2011	AU 2010317096 A1	CA 2779423 A1	CN 102781943 A	31-05-2012
<hr/>					

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2013/069902

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES				
INV.	C07D487/04	C07D519/00	A61K31/55	A61P35/00
	A61P29/00	A61P25/28	A61P9/10	A61P31/12
ADD.				
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC				
B. RECHERCHIERTE GEBIETE				
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D				
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen				
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data				
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN				
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile			Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2011/054845 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; BAILEY JAMES [GB]; GOSMINI ROMAIN LUC MARIE) 12. Mai 2011 (2011-05-12) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----			1-18
<input 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 Anmelde datum 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 Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist				
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum 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 nahelegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist				
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts		
16. Oktober 2013		31/10/2013		
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		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/069902

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2011054845	A1 12-05-2011	AU 2010317096 A1	31-05-2012
		CA 2779423 A1	12-05-2011
		CN 102781943 A	14-11-2012
		EA 201290184 A1	28-12-2012
		JP 2013510123 A	21-03-2013
		KR 20120097508 A	04-09-2012
		US 2012252781 A1	04-10-2012
		WO 2011054845 A1	12-05-2011