



(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2010 008 642.8**
 (22) Anmeldetag: **15.02.2010**
 (43) Offenlegungstag: **18.08.2011**

(51) Int Cl.: **A61K 31/4015 (2006.01)**
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(71) Anmelder:
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft,
 13353, Berlin, DE**

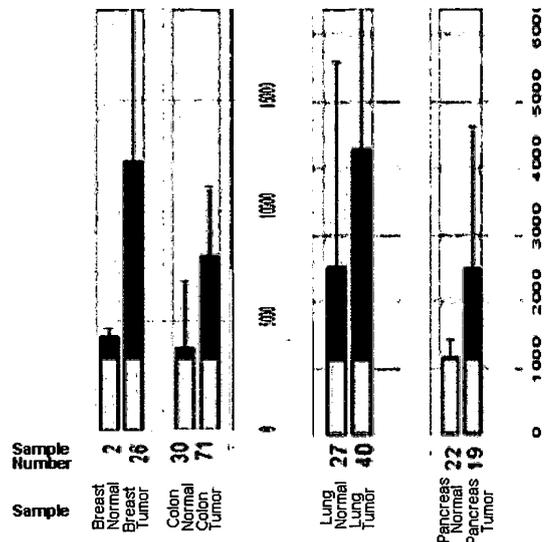
**Najjar, Maher, Dr., 13403, Berlin, DE; Bömer, Ulf,
 Dr., 16548, Glienicke, DE; Eis, Knut, Dr., 13587,
 Berlin, DE; Fischer, Reiner, Dr., 40789, Monheim,
 DE**

(72) Erfinder:
**Liu, Ningshu, Dr., 12203, Berlin, DE; Thede, Kai,
 Dr., 10405, Berlin, DE; Lienau, Philip, Dr., 10997,
 Berlin, DE; Scholz, Arne, Dr., 10405, Berlin, DE;**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Zyklische Ketoenole zur Therapie**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 5'-Biphenyl-substituierte zyklische Ketoenole zu therapeutischen Zwecken, Pharmazeutische Mittel und deren Verwendung in der Therapie, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft 5'-Biphenyl-substituierte zyklische Ketoenole zu therapeutischen Zwecken, Pharmazeutische Mittel und deren Verwendung in der Therapie, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen.

[0002] Acetyl-CoA Carboxylasen (ACCs) spielen eine Schlüsselrolle in der zellulären Fettsäure-Homöostase. ACCs sind Biotin-enthaltende Enzyme, die die Carboxylierung von Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA in einer ATP-abhängigen Weise katalysieren (Kim, 1997; Harwood, 2005; Tong, 2005). Diese Reaktion, die als zwei halbe Reaktionen abläuft, eine Biotin-Carboxylase (BC) Reaktion und eine Carboxyltransferase (CT) Reaktion, ist der erste einleitende Schritt in der Fettsäurebiosynthese und ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für den Pathway. Es sind zwei humane ACC Isoformen bekannt, ACC1 und ACC2, die von zwei unterschiedlichen Genen codiert werden (LuTFI ABU-ELHEIGA, et al., 1995, Jane WIDMER, et al. 1996). ACC1 ist in lipogenem Gewebe exprimiert (Leber, Fettgewebe), im Zytosol lokalisiert, und füllt den Malonyl-CoA Pool, der als C2-Einheiten Donor für die de novo Synthese von langkettigen Fettsäuren durch FASN und anschließende Kettenverlängerung dient. ACC2 ist vor allem in oxidativen Geweben exprimiert (Leber, Herz, Skelettmuskel) (Bianchi et al., 1990; Kim, 1997), mit den Mitochondrien assoziiert, und reguliert einen zweiten Pool von Malonyl-CoA. Dieser steuert die Fettsäureoxidation durch die Hemmung der Carnitinpalmitoyltransferase I, dem Enzym das den Eintritt langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien für die β -oxidation erleichtert (Milgram LZ, et al., 1997, Widmer J. et al., 1996). Beide Enzyme zeigen eine sehr große Sequenzhomologie und sind ähnlich reguliert durch eine Kombination von transkriptionellen, translationellen und posttranslationellen Mechanismen. In Menschen als auch in Tieren ist die ACC Aktivität streng kontrolliert durch eine Reihe von diätätischen, hormonellen und anderen physiologischen Mechanismen, die über eine vorwärts allosterische Aktivierung durch Citrat, eine Feedback-Inhibition durch langkettige Fettsäuren, reversible Phosphorylierung und Inaktivierung und Modulation der Enzymproduktion durch veränderte Genexpression.

[0003] ACC1 Knockout-Mäuse sind embryonal lethal (Swinnen, et al., 2006, Abu-Elheiga, et al. 2005). ACC2 Knockout-Mäuse zeigen reduzierte Malonyl-CoA-Spiegel in Skelett und Herzmuskel, erhöhte Fettsäureoxidation im Muskel, erniedrigte Leberfettlevel, erniedrigte Mengen an Gesamtkörperfett, erhöhte Level von UCP3 im Skelettmuskel (als Zeichen einer erhöhten Energieaufwendung), ein erniedrigtes Körpergewicht, erniedrigte Spiegel von freien Fettsäuren im Plasma, erniedrigte Plasma-Glucose-Spiegel, erniedrigte Mengen an Glycogen im Gewebe und sie sind geschützt vor Nahrungs-induziertem Diabetes und Fettleibigkeit (Abu-Elheiga et al., 2001, 2003; Oh et al., 2005).

[0004] Zusätzlich zur Beteiligung an der Fettsäuresynthese in lipogenen Geweben und der Fettsäureoxidation in oxidativen Geweben, wurde eine Hochregulation von ACC und gesteigerte Lipogenese in vielen Tumorzellen beobachtet (Swinnen, et al., 2004, Heemers, et al., 2000, Swinnen, et al., 2002, Rossi, et al., 2003, Milgram, et al., 1997, Yahagi, et al., 2005). Dieser Phenotyp trägt sehr wahrscheinlich zur Entwicklung und Progression von Tumoren bei, die regulatorischen Mechanismen hierfür müssen jedoch noch geklärt werden.

[0005] Es wurde eine Reihe von Substanzen entdeckt, die in der Lage sind, Insekten-ACC zu inhibieren.

[0006] Die PCT Patent Applikation PCT/EPP99/01787, publiziert als WO 99/48869, die dem europäischen Patent EP 1 066 258 B1 entspricht, bezieht sich auf neue Arylphenyl-substituierte zyklische Ketoenole, zu einer Mehrheit der Prozesse für ihre Herstellung und ihre Nutzung als Pestizide und Herbizide.

[0007] Von 3-Acyl-pyrrolidin-2,4-dionen sind pharmazeutische Eigenschaften vorbeschrieben (S. Suzuki et al. Chem. Pharm. Bull. 15 1120 (1967)). Weiterhin wurden N-Phenylpyrrolidin-2,4-dione von R. Schmierer und H. Mildenberger (Liebigs Ann. Chem. 1985, 1095) synthetisiert. Eine biologische Wirksamkeit dieser Verbindungen wurde nicht beschrieben.

[0008] In EP-A-0 262 399 und GB-A-2 266 888 werden ähnlich strukturierte Verbindungen (3-Aryl-pyrrolidin-2,4-dione) offenbart, von denen jedoch keine herbizide, insektizide oder akarizide Wirkung bekannt geworden ist. Bekannt mit herbizider, insektizider oder akarizider Wirkung sind unsubstituierte, bicyclische 3-Aryl-pyrrolidin-2,4-dion-Derivate (EP-A-355 599, EP-A-415 211 und JP-A-12-053 670) sowie substituierte monocyclische 3-Aryl-pyrrolidin-2,4-dion-Derivate (EP-A-377 893 und EP-A-442 077).

[0009] Weiterhin bekannt sind polycyclische 3-Arylpyrrolidin-2,4-dion-Derivate (EP-A-442 073) sowie 1H-Arylpyrrolidin-dion-Derivate (EP-A-456 063, EP-A-521 334, EP-A-596 298, EP-A-613 884, EP-A-613 885, WO 95/01 971, WO 95/26 954, WO 95/20 572, EP-A-0 668 267, WO 96/25 395, WO 96/35 664, WO 97/01 535,

WO 97/02 243, WO 97/36 868, WO 97/43275, WO 98/05638, WO 98/06721, WO 98/25928, WO 99/24437, WO 99/43649, WO 99/48869, WO 99/55673, WO 01/17972, WO 01/23354, WO 01/74770, WO 03/013249, WO 03/062244, WO 2004/007448, WO 2004/024 688, WO 04/065366, WO 04/080962, WO 04/111042, WO 05/044791, WO 05/044796, WO 05/048710, WO 05/049569, WO 05/066125, WO 05/092897, WO 06/000355, WO 06/029799, WO 06/056281, WO 06/056282, WO 06/089633, WO 07/048545, DEA 10 2005 059 892, WO 07/073856, WO 07/096058, WO 07/121868, WO 07/140881, WO 08/067873, WO 08/067910, WO 08/067911, WO 08/138551, WO 09/015801, WO 09/039975, WO 09/049851, PCT/EP2008/005973, PCT/EP2008/007517, EP-Anmeldenummern 08153002 und 08170489. Außerdem sind ketalsubstituierte 1-H-Arylpyrrolidin-2,4-dione aus WO 99/16748 und (spiro)-ketalsubstituierte N-Alkoxy-alkoxy-substituierte Aryl-pyrrolidindione aus JP-A-14 205 984 und Ito M. et al. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 67, 1230–1238, (2003) bekannt. Der Zusatz von Safenern zu Ketoenolen ist ebenfalls prinzipiell aus der WO 03/013249 bekannt. Außerdem sind aus WO 06/024411 herbizide Mittel enthaltend Ketoenole bekannt.

[0010] Es ist bekannt, dass bestimmte substituierte Δ^3 -Dihydrofuran-2-on-Derivate herbizide Eigenschaften besitzen (vgl. DE-A-4 014 420). Die Synthese der als Ausgangsverbindungen verwendeten Tetronsäurederivate (wie z. B. 3-(2-Methyl-phenyl)-4-hydroxy-5-(4-fluorphenyl)- Δ^3 -dihydrofuranon-(2)) ist ebenfalls in DE-A-4 014 420 beschrieben. Ähnlich strukturierte Verbindungen ohne Angabe einer insektiziden und/oder akariziden Wirksamkeit sind aus der Publikation Campbell et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, (8) 1567–76 bekannt. Weiterhin sind 3-Aryl- Δ^3 -dihydrofuranon-Derivate mit herbiziden, akariziden und insektiziden Eigenschaften bekannt aus: EP-A-528 156, EP-A-647 637, WO 95/26 954, WO 96/20 196, WO 96/25 395, WO 96/35 664, WO 97/01 535, WO 97/02 243, WO 97/36 868, WO 98/05 638, WO 98/06 721, WO 99/16 748, WO 98/25 928, WO 99/43 649, WO 99/48 869, WO 99/55 673, WO 01/23354, WO 01/74 770, WO 01/17 972, WO 04/024 688, WO 04/080 962, WO 04/111 042, WO 05/092 897, WO 06/000 355, WO 06/029 799, WO 07/048545, WO 07/073856, WO 07/096058, WO 07/121868, WO 07/140881, WO 08/067911, WO 08/083950, PCT/EP2008/005973, PCT/EP/2008/007517.

[0011] Auch 3-Aryl- Δ^3 -dihydrothiphen-on-Derivate sind bekannt aus (WO 95/26 345, 96/25 395, WO 97/01 535, WO 97/02 243, WO 97/36 868, WO 98/05638, WO 98/25928, WO 99/16748, WO 99/43649, WO 99/48869, WO 99/55673, WO 01/17972, WO 01/23354, WO 01/74770, WO 03/013249, WO 04/080 962, WO 04/111 042, WO 05/092897, WO 06/029799 und WO 07/096058.

[0012] Bestimmte, im Phenylring unsubstituierte Phenyl-pyron-Derivate sind bereits bekannt geworden (vgl. A. M. Chirazi, T. Kappe und E. Ziegler, Arch. Pharm. 309, 558 (1976) und K.-H. Boltze und K. Heidenbluth, Chem. Ber. 91, 2849). Im Phenylring substituierte Phenyl-pyron-Derivate mit herbiziden, akariziden und insektiziden Eigenschaften sind in EP-A-588 137, WO 96/25 395, WO 96/35 664, WO 97/01 535, WO 97/02 243, WO 97/16 436, WO 97/19 941, WO 97/36 868, WO 98/05638, WO 99/43649, WO 99/48869, WO 99/55673, WO 01/17972, WO 01/74770, WO 03/013249, WO 04/080 962, WO 04/111 042, WO 05/092897, WO 06/029799 und WO 07/096058 beschrieben.

[0013] Bestimmte, im Phenylring unsubstituierte 5-Phenyl-1,3-thiazin-Derivate sind bereits bekannt geworden (vgl. E. Ziegler und E. Steiner, Monatsh. 95, 147 (1964), R. Ketcham, T. Kappe und E. Ziegler, J. Heterocycl. Chem. 10, 223 (1973)). Im Phenylring substituierte 5-Phenyl-1,3-thiazin-Derivate mit herbizider, akarizider und insektizider Wirkung sind in WO 94/14 785, WO 96/25 395, WO 96/35 664, WO 97/01 535, WO 97/02 243, WO 97/02 243, WO 97/36 868, WO 99/43649, WO 99/48869, WO 99/55673, WO 01/17972, WO 01/74770, WO 03/013249, WO 04/080 962, WO 04/111 042, WO 05/092897, WO 06/029799 und WO 07/096058 beschrieben.

[0014] Es ist bekannt, dass bestimmte substituierte 2-Arylcyclopentandione, herbizide, insektizide und akarizide Eigenschaften besitzen (vgl. z. B. (US-4 283 348; 4 338 122; 4 436 666; 4 526 723; 4 551 547; 4 632 698; WO 96/01 798; WO 96/03 366, WO 97/14 667 sowie WO 98/39281, WO 99/43649, WO 99/48869, WO 99/55673, WO 01/17972, WO 01/74770, WO 03/062244, WO 04/080962, WO 04/1 11042, WO 05/092897, WO 06/029799, WO 07/080066, WO 07/096058 und EP-Anmeldenummer 08166352. Außerdem sind ähnlich substituierte Verbindungen bekannt; 3-Hydroxy-5,5-dimethyl-2-phenylcyclopent-2-en-1-on aus der Publikation Micklefield et al., Tetrahedron, (1992), 7519–26 sowie der Naturstoff Involutin (–)-cis-5-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-cyclopent-2-en-one aus der Publikation Edwards et al., J. Chem. Soc. S, (1967), 405–9. Eine insektizide oder akarizide Wirkung wird nicht beschrieben. Außerdem ist 2-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1,3-indandion aus der Publikation J. Economic Entomology, 66, (1973), 584 und der Offenlegungsschrift DE-A 2 361 084 bekannt, mit Angabe von herbiziden und akariziden Wirkungen.

[0015] Es ist bekannt, dass bestimmte substituierte 2-Arylcyclohexandione herbizide, insektizide und akarizide Eigenschaften besitzen (US-4 175 135, 4 256 657, 4 256 658, 4 256 659, 4 257 858, 4 283 348, 4 303 669, 4 351 666, 4 409 153, 4 436 666, 4 526 723, 4 613 617, 4 659 372, DE-A 2 813 341, sowie Wheeler, T. N., J. Org. Chem. 44, 4906 (1979)), WO 99/43649, WO 99/48869, WO 99/55673, WO 01/17972, WO 01/74770, WO 03/013249, WO 04/080 962, WO 04/111 042, WO 05/092897, WO 06/029799, WO 07/096058, WO 08/071405, WO 08/110307, WO 08/110308, WO 09/074314 und WO 08/145336.

[0016] Es ist bekannt, dass bestimmte substituierte 4-Aryl-pyrazolidin-3,5-dione akarizide, insektizide und herbizide Eigenschaften besitzen (vgl. z. B. WO 92/16 510, EP-A-508 126, WO 96/11 574, WO 96/21 652, WO 99/47525, WO 01/17 351, WO 01/17 352, WO 01/17 353, WO 01/17 972, WO 01/17 973, WO 03/028 466, WO 03/062 244, WO 04/080 962, WO 04/111 042, WO 05/005428, WO 05/016873, WO 05/092897, WO 06/029799 und WO 07/096058.

[0017] Es ist bekannt, dass bestimmte Tetrahydropyridone herbizide Eigenschaften besitzen (JP 0832530). Außerdem sind spezielle 4-Hydroxytetrahydropyridone mit akariziden, insektiziden und herbiziden Eigenschaften bekannt (JP 11152273). Weiterhin bekannt wurden 4-Hydroxytetrahydropyridone als Schädlingsbekämpfungsmittel und Herbizide in WO 01/79204 und WO 07/096058. 4-Hydroxy-chinolone sind offenbart in WO 03/01045.

[0018] Es ist bekannt, dass bestimmte 5,6-Dihydropyron-Derivate als Proteaseinhibitoren antivirale Eigenschaften haben (WO 95/14012). Weiterhin ist das 4-Phenyl-6-(2-phenethyl)-5,6-dihydropyron aus der Synthese von Kawalakton-Derivaten bekannt (Kappe et al., Arch. Pharm. 309, 558–564 (1976)). Außerdem sind 5,6-Dihydropyron-Derivate als Zwischenprodukte bekannt (White, J. D., Brenner, J. B., Deinsdale, M. J., J. Amer. Chem. Soc. 93, 281–282 (1971)). 3-Phenyl-5,6-dihydropyron-Derivate mit Anwendungen im Pflanzenschutz sind in WO 01/98288 und WO 07/09658 beschrieben.

[0019] 4'-Biphenyl-substituierte Tetransäurederivate werden in WO 2008/022725 für die Therapie viraler Erkrankungen offenbart.

[0020] WO 2005/089118 und WO 2007/039286 offenbaren generisch stickstoffhaltige bityclische Strukturen für die Therapie, wobei 5'-Biphenyl-substituierte zyklische Ketoenole nicht spezifisch genannt sind.

[0021] 4-Phenylsubstituierte [1.2]-Oxazin-3,5-dione sind als Herbizide erstmalig in WO 01/17972 beschrieben. Weiterhin wurden 4-Acyl-substituierte [1.2]-Oxazin-3,5-dione als Pestizide vor allem aber als Herbizide und Wachstumsregulatoren beschrieben z. B. in EP-A-39 48 89; WO 92/07837, US 5,728,831 sowie als Herbizide und Schädlingsbekämpfungsmittel in WO 03/048138.

[0022] Ausgehend von diesem Stand der Technik, ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Strukturen für die Therapie von Erkrankungen zur Verfügung zu stellen. Insbesondere sollen die erfindungsgemäßen Strukturen zur Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen geeignet sein und Vorteile gegenüber im Stand der Technik bekannte Strukturen aufweisen.

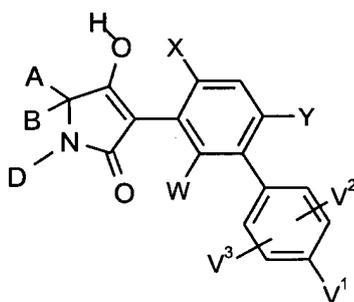
[0023] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass eine spezielle Untergruppe der im Stand der Technik beschriebenen arylsubstituierten zyklischen Ketoenole auch humane ACC inhibieren und für die Therapie von Erkrankungen geeignet sind.

[0024] Dabei war nicht vorhersehbar, ob und welche der als Insektizide oder Herbizide bekannten Strukturen die erfindungsgemäße Aufgabe lösen, nämlich Strukturen darstellen, die bei der Therapie von menschlichen Erkrankungen eingesetzt werden können.

[0025] Der Anmelderin ist nicht bekannt, dass im Stand der Technik 5'-Biphenyl-substituierte zyklische Ketoenole gemäß der vorliegenden Erfindung zur Therapie von Erkrankungen beschrieben sind, insbesondere nicht zur Therapie von Tumorerkrankungen.

[0026] Die Aufgabe wird gelöst durch Verbindungen der Formel (I).

[0027] Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der Formel (I)



(I)

in welcher

X für Halogen steht oder

für einen gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituierten C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxyrest, und

W und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen oder

für einen gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituierten C_1 - C_3 -Alkylrest, und

V^1 , V^2 und V^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen oder für einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Halogenalkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_3 -Halogenalkoxy- oder C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -Alkylrest, und/oder

V^1 und V^2 mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten und gegebenenfalls mindestens ein weiteres Heteroatom enthaltenden Zyklus T^1 mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome mit Halogen und/oder einem C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können,

A für Wasserstoff steht oder

für einen gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkylrest oder

für einen C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder 4- bis 7-gliedrigen monocyclischen Heterocyclylrest, die mit Halogen und/oder einem C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können, und

B für Wasserstoff steht oder für einen C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkylrest, oder

A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Zyklus T^2 mit 3 bis 8 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 ,

wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen

a) für Halogen oder Hydroxy oder

b) für einen gegebenenfalls im Alkylteil mit Hydroxy substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkoxy-, Halogen- C_1 - C_3 -alkyl- oder Halogen- C_1 - C_3 -alkoxyrest und/oder

c) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit dem oder den Ringatomen des Zyklusses T^2 , an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Zyklus T^3 mit 5 bis 7 Ringatomen bilden können, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit den Resten R^4 , R^5 und R^6 ,

wobei R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander stehen für einen C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxyrest, und

D für Wasserstoff steht oder

für einen C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkylrest oder

für einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder 4- bis 7-gliedrigen monocyclischen Heterocyclylrest,

wobei die genannten Reste gegebenenfalls mit Halogen und/oder Hydroxy und/oder einem C_1 - C_3 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Halogen- C_1 - C_3 -Alkoxy- und/oder C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können, oder

A und D gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthaltenden Zyklus T^4 mit 5 bis 7 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^7 , R^8 und R^9 ,

wobei R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander stehen für Halogen oder einen C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxyrest,

geeignet sind für die Verwendung als Arzneimittel.

[0028] Die Arzneimittel eignen sich für die Prophylaxe und Therapie von menschlichen oder tierischen Erkrankungen, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen.

[0029] Besonders geeignet sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Prophylaxe und Therapie von Krebs.

[0030] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher 5'Biphenyl-substituierte Ketoenole der Formel (I) zu therapeutische Zwecken, Pharmazeutische Mittel und deren Verwendung in der Therapie, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Tumorerkrankungen.

[0031] Der Erfindung liegen folgende Definitionen zu Grunde:

Alkyl:

[0032] Alkyl steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit in der Regel 1 bis 6 (C_1 - C_6 -Alkyl), bevorzugt 1 bis 4 (C_1 - C_4 -Alkyl), und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C_1 - C_3 -Alkyl).

[0033] Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, iso-Propyl-, iso-Butyl-, sec-Butyl, tert-Butyl-, iso-Pentyl-, 2-Methylbutyl-, 1-Methylbutyl-, 1-Ethylpropyl-, 1,2-Dimethylpropyl, neo-Pentyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, 4-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 1-Methylpentyl-, 2-Ethylbutyl-, 1-Ethylbutyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 1,3-Dimethylbutyl-, 1,2-Dimethylbutyl-. Besonders bevorzugt ist ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylrest.

Cycloalkyl:

[0034] Cycloalkyl steht für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit in der Regel 3 bis 10 (C_3 - C_{10} -Cycloalkyl), bevorzugt 3 bis 8 (C_3 - C_8 -Cycloalkyl), und besonders bevorzugt 3 bis 7 (C_3 - C_7 -Cycloalkyl) Kohlenstoffatomen.

[0035] Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Cycloalkylreste seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

[0036] Besonders bevorzugt ist ein Cyclopropyl-, Cylopentyl- oder ein Cyclohexylrest.

[0037] Beispielhaft für bicyclische Cycloalkylreste seien genannt: Perhydropentalenyl, Decalinyll.

Alkoxy:

[0038] Alkoxy steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Alkyletherrest der Formel -O-Alkyl mit in der Regel 1 bis 6 (C_1 - C_6 -Alkoxy), bevorzugt 1 bis 4 (C_1 - C_4 -Alkoxy), und besonders bevorzugt 1 bis 3 (C_1 - C_3 -Alkoxy) Kohlenstoffatomen.

[0039] Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkoxyalkyl

[0040] Alkoxyalkyl steht für einen mit Alkoxy substituierten Alkylrest.

[0041] C_n -Alkoxy- C_m -alkyl bedeutet dabei, dass der Alkoxyteil n Kohlenstoffatome und der Alkylteil, über den der Rest gebunden ist, m Kohlenstoffatome aufweist.

Alkoxyalkoxy

[0042] Alkoxyalkoxy steht für einen mit Alkoxy substituierten Alkoxyrest.

[0043] C_n -Alkoxy- C_m -alkoxy bedeutet dabei, dass der äußere Alkoxyteil n Kohlenstoffatome und der Alkoxyteil, über dessen Sauerstofffunktion der Rest gebunden ist, m Kohlenstoffatome aufweist.

Aryl

[0044] Aryl ist ein monovalentes, aromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem ohne Heteroatom mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen.

[0045] Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:
Phenyl (C₆-Aryl), Naphthyl (C₁₀-Aryl).

[0046] Bevorzugt ist Phenyl.

Heteroatome

[0047] Unter Heteroatomen sind Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Atome zu verstehen.

Heteroaryl

[0048] Heteroaryl ist ein monovalentes, mono- oder bicyclisches Ringsystem mit mindestens einem Heteroatom und mindestens einem aromatischen Ring. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome vorkommen. Die Bindungswahl kann an einem beliebigen aromatischen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein.

[0049] Ein monocyclischer Heteroarylrest gemäß der vorliegenden Erfindung hat 5 oder 6 Ringatome.

[0050] Heteroarylreste mit 5 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:
Thienyl, Thiazolyl, Furyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl- und Thiadiazolyl.

[0051] Heteroarylreste mit 6 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:
Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Triazinyl.

[0052] Ein bicyclischer Heteroarylrest gemäß der vorliegenden Erfindung hat 9 oder 10 Ringatome.

[0053] Heteroarylreste mit 9 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:
Phthalidyl-, Thiophthalidyl-, Indolyl-, Isoindolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzofuryl, Benzothieryl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Azocinyl, Indolizinyll, Purinyl, Indolinyl.

[0054] Heteroarylreste mit 10 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe:
Isochinolinyl-, Chinolinyl, Chinolizinyll, Chinazolinyll, Chinoxalinyll, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, 1,7- or 1,8-Naphthyridinyl-, Pteridinyl, Chromanyl.

[0055] Monocyclische Heteroarylringe mit 5 oder 6 Ringatomen sind bevorzugt.

Heterocyclyl

[0056] Heterocyclyl im Sinne der Erfindung ist ein nicht aromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem mit mindestens einem Heteroatom oder einer Heterogruppe. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome vorkommen. Als Heterogruppen können -S(O)-, -S(O)₂- oder -N⁺(O⁻)-vorkommen.

[0057] Ein monocyclischer Heterocyclylring gemäß der vorliegenden Erfindung kann 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 8, besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringatome aufweisen.

[0058] Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 3 Ringatomen seien genannt:
Aziridinyl.

[0059] Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 4 Ringatomen seien genannt:
Azetidinyll, Oxetanyl.

[0060] Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclylreste mit 5 Ringatomen seien genannt:
Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Pyrrolinyl, Dioxolanyl und Tetrahydrofuranlyll.

[0061] Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclreste mit 6 Ringatomen seien genannt: Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Dioxanyl, Tetrahydropyranyl und Thiomorpholinyl

[0062] Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclreste mit 7 Ringatomen seien genannt: Azepanyl, Oxepanyl, [1,3]-Diazepanyl, [1,4]-Diazepanyl.

[0063] Beispielhaft und bevorzugt für monocyclische Heterocyclreste mit 8 Ringatomen seien genannt: Oxocanyl, Azocanyl

[0064] Ein bicyclischer Heterocyclrest gemäß der vorliegenden Erfindung kann 5 bis 12, bevorzugt 8 bis 10 Ringatome aufweisen.

[0065] Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S.

[0066] Besonders bevorzugt sind Morpholinyl, Piperidinyl und Pyrolidinyl.

Halogen

[0067] Die Bezeichnung Halogen umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0068] Bevorzugt sind Fluor und Chlor.

Halogenalkyl:

[0069] Halogenalkyl steht für einen Alkylrest mit mindestens einem Halogensubstituenten.

[0070] Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

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

[0071] Bevorzugt sind perfluorierte Alkylreste wie Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

Halogenalkoxy

[0072] Halogenalkoxy steht für einen Alkoxyrest mit mindestens einem Halogensubstituenten. Bevorzugt sind Fluoralkoxyreste.

[0073] Beispielhaft und bevorzugt seien genannt:

Trifluomethoxy- oder 2,2,2-Trifluorethoxyrest.

Zyklus

[0074] Zyklus umfasst alle Ringsysteme.

Ungesättigter Zyklus

[0075] Ein ungesättigter Zyklus umfasst Ringsysteme mit mindestens einer Doppelbindung im Ring und aromatische Ringsysteme.

[0076] In der Formel (I) kann X stehen für:

für Halogen oder für einen gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituierten C₁-C₃-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxyrest.

[0077] In der Formel (I) kann X bevorzugt stehen für:

für Chlor oder für einen Methylrest.

[0078] In der Formel (I) können W und Y unabhängig voneinander stehen für:

Wasserstoff oder Halogen oder für einen gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituierten C₁-C₃-Alkylrest.

[0079] In der Formel (I) können W und Y unabhängig voneinander bevorzugt stehen für: Wasserstoff oder für einen Methylrest.

[0080] In der Formel (I) können X, W und Y abhängig voneinander außerordentlich bevorzugt stehen für: X für Methyl und W und Y für Wasserstoff oder X und W für Methyl und Y für Wasserstoff oder X und Y für Methyl und W für Wasserstoff.

[0081] In der Formel (I) können V¹, V² und V³ unabhängig voneinander stehen für: Wasserstoff oder Halogen oder für einen C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₃-Halogenalkyl-, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Halogenalkoxy- oder C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-Alkylrest, und/oder V¹ und V² bilden mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten und gegebenenfalls mindestens ein weiteres Heteroatom enthaltenden Zyklus T¹ mit 5 oder 6 Ringatomen, dessen ringbildenden Atome mit Halogen und/oder einem C₁-C₃-Alkylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können,

[0082] In der Formel (I) können V¹, V² und V³ unabhängig voneinander bevorzugt stehen für: für Wasserstoff, Chlor oder Fluor oder für einen Methyl- oder einen Trifluormethylrest.

[0083] In der Formel (I) können V¹, V² und V³ mehr bevorzugt stehen für: V¹ für Wasserstoff, Chlor oder Fluor oder für einen Methyl- oder einen Trifluormethylrest, und V² und V³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor.

[0084] In der Formel (I) können V¹, V² und V³ besonders bevorzugt stehen für: V¹ für Chlor, Fluor oder einen Methylrest und V² und V³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor.

[0085] In der Formel (I) kann V¹ außerordentlich bevorzugt stehen für Chlor oder Fluor, insbesondere für Chlor.

[0086] In Formel (I) kann A stehen für: für Wasserstoff oder für einen gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituierten C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkylrest oder für einen C₃-C₇-Cycloalkylrest oder 4- bis 7-gliedrigen monocyclischen Heterocyclrest, die mit Halogen und/oder einem C₁-C₃-Alkylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können.

[0087] In der Formel (I) kann A bevorzugt stehen für: für Wasserstoff oder für einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-alkylrest oder für einen C₃-C₆-Cycloalkylrest, der mit Halogen und/oder einem C₁-C₃-Alkylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann.

[0088] In der Formel (I) kann A mehr bevorzugt stehen für: für Wasserstoff oder für einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-alkylrest oder für einen C₃-C₆-Cycloalkylrest.

[0089] In der Formel (I) kann A besonders bevorzugt stehen für: Wasserstoff oder für einen C₁-C₄-Alkyl, Methoxy-C₁-C₂-alkyl- oder für einen C₃-C₆-Cycloalkylrest.

[0090] In der Formel (I) kann B stehen für: Wasserstoff oder für einen C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₃-Alkoxy-C₁-C₃-alkylrest.

[0091] In der Formel (I) kann B bevorzugt stehen für: Wasserstoff oder für einen C₁-C₃-Alkylrest.

[0092] In der Formel (I) kann B mehr bevorzugt stehen für: Wasserstoff oder für einen Methylrest steht.

[0093] In der Formel (I) können A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, bilden:

einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Zyklus T^2 mit 3 bis 8 Ringatomen, dessen ringbildenden Atome ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 ,

wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen

a) für Halogen oder Hydroxy oder

b) für einen gegebenenfalls im Alkylteil mit Hydroxy substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkoxy-, Halogen- C_1 - C_3 -alkyl- oder Halogen- C_1 - C_3 -alkoxyrest und/oder

c) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit dem oder den Ringatomen des Zyklusses T^2 , an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Zyklus T^3 mit 5 bis 7 Ringatomen bilden können, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit den Resten R^4 , R^5 und R^6 ,

wobei R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander stehen für einen C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxyrest.

[0094] In der Formel (I) können A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, bevorzugt bilden:

einen gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Zyklus T^2 mit 3 bis 8 Ringatomen, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 , wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen

a) für einen gegebenenfalls im Alkylteil mit Hydroxy substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkoxy- oder Halogen- C_1 - C_3 -alkoxyrest, und/oder

b₁) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Ringatom des Zyklusses T^2 , an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome enthaltenden Zyklus T^3 mit 5 bis 7 Ringatomen bilden können, der mit einem C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder zweifach substituiert sein kann, oder

b₂) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit den benachbarten Ringatomen des Zyklusses T^2 , an denen sie gebunden sind, einen weiteren aromatischen Zyklus T^3 mit 6 Ringatomen bilden können, der mit einem C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder zweifach substituiert sein kann

[0095] In der Formel (I) können A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, mehr bevorzugt bilden:

einen gesättigten, gegebenenfalls ein Heteroatom enthaltenden Zyklus T^2 mit 3 bis 8 Ringatomen, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 , wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen

a) für einen C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkoxy- oder Halogen- C_1 - C_3 -alkoxyrest, und/oder

b₁) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Ringatom des Zyklusses T^2 , an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome enthaltenden Zyklus T^3 mit 5 bis 7 Ringatomen bilden können, der mit einem C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder zweifach substituiert sein kann, oder

b₂) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit den benachbarten Ringatomen des Zyklusses T^2 , an denen sie gebunden sind, einen weiteren aromatischen Zyklus T^3 mit 6 Ringatomen bilden können.

[0096] In der Formel (I) können A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, ebenso mehr bevorzugt bilden:

einen gesättigten, gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenden Zyklus T^2 mit 3 bis 8 Ringatomen, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 , wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen

a) für einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Methoxy- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_2 -Alkoxy-ethoxy-, 2,2,2-Trifluoroethoxyrest und/oder

b₁) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Ringatom des Zyklusses T^2 , an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome enthaltenden Zyklus T^3 mit 5 oder 6 Ringatomen bilden können, der ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Methylrest, oder

b₂) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit den benachbarten Ringatomen des Zyklusses T^2 , an denen sie gebunden sind, einen weiteren aromatischen Zyklus T^3 mit 6 Ringatomen bilden können.

[0097] In der Formel (I) können A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, besonders bevorzugt bilden:

einen gesättigten, gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenden Zyklus T^2 mit 5 bis 6 Ringatomen, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 , wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen

- für einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Methoxy- C_1 - C_2 -alkyl-, 2,2,2-Trifluorethoxyrest und/oder
- zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Ringatom des Zyklusses T^2 , an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome enthaltenden Zyklus T^3 mit 5 oder 6 Ringatomen bilden können, der ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Methylrest.

[0098] In der Formel (I) können A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, außerordentlich bevorzugt bilden:

einen gesättigten, gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenden Zyklus T^2 mit 6 Ringatomen, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 ,

wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen für einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Methoxy- C_1 - C_2 -alkyl-, 2,2,2-Trifluorethoxyrest.

[0099] In der Formel (I) können A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, sehr bevorzugt bilden einen Cyclohexanring oder Tetrahydropyranring.

[0100] Die gegebenenfalls vorhandenen Substituenten R^1 , R^2 und R^3 des von A und B gebildete Zyklusses T^2 stehen sehr bevorzugt unabhängig voneinander für einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_2 -Alkoxy-, Methoxy- C_1 - C_2 -Alkyl- oder 2,2,2-Trifluorethoxyrest.

[0101] Besonders bevorzugt ist nur ein Substituent, wobei R^1 für einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_2 -Alkoxy-, Methoxy- C_1 - C_2 -Alkyl- oder 2,2,2-Trifluorethoxyrest steht.

[0102] In der Formel (I) kann D stehen für:

Wasserstoff oder

für einen C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkylrest oder

für einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder 4- bis 7-gliedrigen monocyclischen Heterocyclrest,

wobei die genannten Reste gegebenenfalls mit Halogen und/oder Hydroxy und/oder einem C_1 - C_3 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Halogen- C_1 - C_3 -Alkoxy- oder C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können.

[0103] In der Formel (I) kann D bevorzugt stehen für:

Wasserstoff oder für einen C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest.

[0104] In der Formel (I) kann D mehr bevorzugt stehen für:

Wasserstoff oder für einen C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_3 - C_6 -Cycloalkylrest.

[0105] In der Formel (I) kann D besonders bevorzugt stehen für:

Wasserstoff.

[0106] In der Formel (I) können A und D gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, bilden:

einen gesättigten oder ungesättigten und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthaltenden Zyklus T^4 mit 5 bis 7 Ringatomen, dessen ringbildenden Atome ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^7 , R^8 und R^9 , wobei

R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander stehen für Halogen oder einen C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxyrest.

[0107] In der Formel (I) können A und D gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, bevorzugt bilden:

einen gesättigten gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthaltenden Zyklus T^4 mit 5 bis 7 Ringatomen.

[0108] In der Formel (I) können A und D gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, mehr bevorzugt bilden:

einen gesättigten gegebenenfalls Schwefel als ein weiteres Heteroatom enthaltenden Zyklus T^4 mit 5 bis 7 Ringatomen.

[0109] In der Formel (I) können A und D gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, besonders bevorzugt bilden:

einen gesättigten gegebenenfalls Schwefel als ein weiteres Heteroatom enthaltenden Zyklus T^4 mit 6 Ringatomen.

[0110] Eine bevorzugte Untergruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bilden Verbindungen, in welcher

- X für Chlor steht oder für einen Methylrest, und
- W und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für einen Methylrest stehen,
- V^1 , V^2 und V^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor stehen oder für einen Methyl- oder einen Trifluormethylrest, und
- A für Wasserstoff steht oder für einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkylrest oder für einen C_3 - C_6 -Cycloalkylrest, der mit Halogen und/oder einem C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, und
- B für Wasserstoff oder für einen C_1 - C_3 -Alkylrest steht, oder
- A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Zyklus T^2 mit 3 bis 8 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 , wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen
 - a) für einen gegebenenfalls im Alkylteil mit Hydroxy substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkoxy- oder Halogen- C_1 - C_3 -alkoxyrest, und/oder
 - b₁) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Ringatom des Zyklusses T^2 , an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome enthaltenden Zyklus T^3 mit 5 bis 7 Ringatomen bilden können, der mit einem C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder zweifach substituiert sein kann, oder
 - b₂) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit den benachbarten Ringatomen des Zyklusses T^2 , an denen sie gebunden sind, einen weiteren aromatischen Zyklus T^3 mit 6 Ringatomen bilden können, der mit einem C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder zweifach substituiert sein kann, und

D für Wasserstoff steht oder für einen C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest.

[0111] Eine mehr bevorzugte Untergruppe bilden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

- X für Chlor steht oder für einen Methylrest, und
- W und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für einen Methylrest stehen,
- V^1 , V^2 und V^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor stehen oder für einen Methyl- oder einen Trifluormethylrest, und
- A für Wasserstoff steht oder für einen gegebenenfalls mit Halogen substituierten C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkylrest oder für einen C_3 - C_6 -Cycloalkylrest, und
- B für Wasserstoff oder für einen C_1 - C_3 -Alkylrest steht, oder
- A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten, gegebenenfalls ein Heteroatome enthaltenden Zyklus T^2 mit 3 bis 8 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 , wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen
 - a) für einen C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkoxy- oder Halogen- C_1 - C_3 -alkoxyrest, und/oder
 - b₁) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Ringatom des Zyklusses T^2 , an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome enthaltenden Zyklus T^3 mit 5 bis 7 Ringatomen bilden können, der mit einem C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder zweifach substituiert sein kann, oder
 - b₂) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit den benachbarten Ringatomen des Zyklusses T^2 , an denen sie gebunden sind, einen weiteren aromatischen Zyklus T^3 mit 6 Ringatomen bilden können, und

D für Wasserstoff steht oder für einen C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest.

[0112] Eine besonders bevorzugte Untergruppe bilden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

- X für Chlor steht oder für einen Methylrest steht, und
- W und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für einen Methylrest stehen,
- V^1 für Wasserstoff, Chlor oder Fluor steht oder für einen Methyl- oder einen Trifluormethylrest, und

V^2 und V^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor stehen,

A für Wasserstoff oder für einen C_1 - C_4 -Alkyl-, Methoxy- C_1 - C_2 -alkyl- oder

für einen C_3 - C_6 -Cycloalkylrest steht,

B für Wasserstoff oder für einen Methylrest steht, oder

A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten, gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenden Zyklus T^2 mit 3 bis 8 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 , wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen

a) für einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Methoxy- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_2 -Alkoxy-ethoxy-, 2,2,2-Trifluorethoxyrest und/oder

b₁) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Ringatom des Zyklusses T^2 , an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome enthaltenden Zyklus T^3 mit 5 oder 6 Ringatomen bilden können, der ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Methylrest, oder

b₂) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit den benachbarten Ringatomen des Zyklusses T^2 , an denen sie gebunden sind, einen weiteren aromatischen Zyklus T^3 mit 6 Ringatomen bilden können, und

D für Wasserstoff steht oder für einen C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_3 - C_6 -Cycloallylrest.

[0113] Eine besonders bevorzugte Untergruppe bilden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

X für Chlor steht oder für einen Methylrest steht, und

W und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für einen Methylrest stehen,

V^1 für Chlor, Fluor oder einen Methylrest steht, und

V^2 und V^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor stehen,

A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten, gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenden Zyklus T^2 mit 5 bis 6 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 , wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen

a) für einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Methoxy- C_1 - C_2 -alkyl-, 2,2,2-Trifluorethoxyrest und/oder

b) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Ringatom des Zyklusses T^2 , an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome enthaltenden Zyklus T^3 mit 5 oder 6 Ringatomen bilden können, der ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Methylrest, und

D für Wasserstoff steht.

[0114] Eine besonders bevorzugte Untergruppe bilden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

X für Chlor steht oder für einen Methylrest steht, und

W und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für einen Methylrest stehen,

V^1 für Chlor, Fluor oder einen Methylrest steht, und

V^2 und V^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor stehen,

A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten, gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenden Zyklus T^2 mit 6 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 , wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen für einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Methoxy- C_1 - C_2 -alkyl-, 2,2,2-Trifluorethoxyrest, und

D für Wasserstoff steht.

[0115] Außerordentlich bevorzugt sind auch folgende Verbindungen der Formel I:

- 3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-1),
- (5s,8s)-3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-2),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-methyl-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-3),
- 3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-4),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-5),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-6),
- 3-(4'-Chlor-4,6-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-7),
- 3-(4'-Chlor-4,6-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-8),
- 3-(4'-Chlor-2,4,6-trimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-9),
- 3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-10),
- 3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-11),

- 4-Hydroxy-3-[4-methyl-4'-(trifluormethyl)biphenyl-3-yl]-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-12),
- 3-(4,4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-13),
- 3-(4,4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-14),
- 3-(4,4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-15),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (Bsp. 1-16),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-(propan-2-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (Bsp. 1-17),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-1-cyclopropyl-4-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (Bsp. 1-18),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-5-methyl-1-(propan-2-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (Bsp. 1-19),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8,8-dimethyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-20),
- 7-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-8-hydroxy-1,3,4,8a-tetrahydro-6H-pyrrolo[2,1-c][1,4]thiazin-6-on (Bsp. 1-21),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-1-cyclohexyl-4-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (Bsp. 1-22),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.7]dodec-3-en-2-on (Bsp. 1-23),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(propan-2-yl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-24),
- 4'-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-3'-hydroxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,2'-pyrrol]-5'(1'H)-on (Bsp. 1-25),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.6]undec-3-en-2-on (Bsp. 1-26),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylpropyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (Bsp. 1-27),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-8-ethoxy-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-28),
- (5s,8s)-3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-29),
- (5s,8s)-3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-30),
- 3-(4'-Fluor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-31),
- 3-(4'-Fluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-32),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-33),
- 11-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-1-oxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. 1-34),
- 11-(3',4'-Difluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-1-oxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. 1-35),
- 4-Hydroxy-3-(3',4',5'-trifluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-36),
- 3-(3',4'-Difluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-37),
- 3-(4-Chlor-3',4',5'-trifluorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-38),
- 3-(4-Chlor-3'-fluor-4'-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-39),
- 3-(4'-Fluor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-40),
- 3-(4-Chlor-4'-fluorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-41),
- (5s,8s)-3-(4'-Fluor-2,4,6-trimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-42),
- (5s,8s)-3-(3'-Chlor-4'-fluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-43),
- (5s,8s)-3-(4-Chlor-4'-fluorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-44),
- (5s,8s)-3-(4'-Fluor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-45),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-5-(methoxymethyl)-5-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (Bsp. 1-46),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-5-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (Bsp. 1-47),
- 3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-methoxy-1-azaspiro[4.4]non-3-en-2-on (Bsp. 1-48),
- rel-(5R,7R)-3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-(2-methylpropoxy)-1-azaspiro[4.4]non-3-en-2-on (Bsp. 1-49),
- rel-(5R,7S)-3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-7-(2-ethoxyethoxy)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.4]non-3-en-2-on (Bsp. 1-50),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-(methoxymethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-51),
- 3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-(methoxymethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-52),
- 3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(methoxymethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-53),

- 3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(methoxymethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-54),
- 3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-(2-methoxyethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-55),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(methoxymethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-56),
- 3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2-methoxyethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-57),
- 3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-9,13-dioxa-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on (Bsp. 1-58),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-9,13-dioxa-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on (Bsp. 1-59),
- 11-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. 1-60),
- 11-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. 1-61),
- 11-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-2-methyl-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. 1-62),
- 11-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-2-methyl-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. 1-63),
- 11-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. 1-64),
- 3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-11,11-dimethyl-9,13-dioxa-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on (Bsp. 1-65),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-11-methyl-9,13-dioxa-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on (Bsp. 1-66),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-11,11-dimethyl-9,13-dioxa-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on (Bsp. 1-67),
- 11-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-2-methyl-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. 1-68),
- 3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-11-methyl-9,13-dioxa-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on (Bsp. 1-69),
- 11-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. 1-70),
- 11-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on (Bsp. 1-71),
- 3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-72),
- 3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-7-ethoxy-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-73),
- rel-(5R,7R)-3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-74),
- 3-(4'-Chlor-2,4,6-trimethylbiphenyl-3-yl)-8-ethoxy-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-75),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-76),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-77),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-5-methyl-5-(propan-2-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (Bsp. 1-78),
- 3-(3'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-8-ethoxy-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-79),
- 3-(2',5'-Difluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-80),
- 3-(3',4'-Dichlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-81),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-methyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-82),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-propyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-83),
- 6-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-7-hydroxy-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-on (Bsp. 1-84),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.4]non-3-en-2-on (Bsp. 1-85),
- 3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-5-cyclopropyl-4-hydroxy-5-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (Bsp. 1-86),
- (5r,8r)-3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-8-methyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-87),
- (5r,8r)-3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-8-ethyl-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-88),
- (5r,8r)-8-Ethyl-3-(4'-fluor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (Bsp. 1-89),

- [0116]** Gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste wie Alkyl, Alkandiyl oder Alkenyl können, auch in Verbindung mit Heteroatomen, wie z. B. in Alkoxy, soweit möglich, jeweils geradkettig oder verzweigt sein.
- [0117]** Gegebenenfalls substituierte Reste können, sofern nicht anderes angegeben ist, einfach oder mehrfach substituiert sein, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten gleich oder verschieden sein können.
- [0118]** Ebenfalls als von der vorliegenden Erfindung als erfasst anzusehen sind alle Verbindungen, die sich ergeben durch jede mögliche Kombination der oben genannten möglichen, bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen der Substituenten.
- [0119]** Besondere Ausführungsformen der Erfindung bestehen darüber hinaus in Verbindungen, die sich durch Kombination der direkt in den Beispielen offenbarten Bedeutungen für die Substituenten ergeben.
- [0120]** Ebenfalls als von der vorliegenden Erfindung als erfasst anzusehen ist die Verwendung der physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen.
- [0121]** Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z. B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.
- [0122]** Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyl-diisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.
- [0123]** Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Tumorerkrankungen.
- [0124]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z. B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.
- [0125]** Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.
- [0126]** 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 Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.
- [0127]** 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 sterilen Pulvern.
- [0128]** Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z. B. Inhalationsarzneiformen (u. a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

[0129] 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, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z. B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z. B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

[0130] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

[0131] 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.

[0132] 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.

[0133] Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

[0134] 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.

[0135] 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.

[0136] Für die orale oder perorale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.

[0137] Für die parenterale Applikation kommen insbesondere Suspensionen, Emulsionen und vor allem Lösungen in Frage.

[0138] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen gemäß der Formel (I) für die Prophylaxe und Therapie von menschlichen Erkrankungen, insbesondere von Tumorerkrankungen.

[0139] Die Verbindungen gemäß der Formel (I) können insbesondere verwendet werden, um die Zellproliferation und/oder die Zellteilung zu inhibieren oder zu reduzieren und/oder Apoptosis zu induzieren.

[0140] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich insbesondere zur Behandlung von hyperproliferativen Erkrankungen wie beispielsweise

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

[0141] 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.

- [0142]** Als hämatologische Tumore sind erfindungsgemäß beispielsweise behandelbar multiple Myelome, Lymphome oder Leukämien.
- [0143]** Als Brusttumore sind beispielsweise behandelbar:
- Mammakarzinome mit positivem Hormonrezeptorstatus
 - Mammakarzinome mit negativem Hormonrezeptorstatus
 - Her-2 positive Mammakarzinome
 - Hormonrezeptor- und Her-2 negative Mammakarzinome
 - BRCA-assoziierte Mammakarzinome
 - entzündliches Mammakarzinom.
- [0144]** Als Tumore des Respirationstraktes sind beispielsweise behandelbar
- nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome und
 - kleinzellige Bronchialkarzinome.
- [0145]** Als Tumore des Gehirns sind beispielsweise behandelbar
- Gliomo,
 - Glioblastome,
 - Astrozytome,
 - Meningiome und
 - Medulloblastome.
- [0146]** Als Tumore der männlichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar:
- Prostatakarzinome,
 - Maligne Hodentumore und
 - Peniskarzinome.
- [0147]** Als Tumore der weiblichen Fortpflanzungsorgane sind beispielsweise behandelbar:
- Endometriumkarzinome
 - Zervixkarzinome
 - Ovarialkarzinome
 - Vaginalkarzinome
 - Vulvarkarzinome
- [0148]** Als Tumore des Magen-Darm-Traktes sind beispielsweise behandelbar:
- Kolorektale Karzinome
 - Analkarzinome
 - Magenkarzinome
 - Pankreaskarzinome
 - Ösophagukarzinome
 - Gallenblasenkarzinome
 - Dünndarmkarzinome
 - Speicheldrüsenkarzinome
 - Neuroendokrine Tumore
 - Gastrointestinale Stromatumore
- [0149]** Als Tumore des Urogenital-Traktes sind beispielsweise behandelbar:
- Harnblasenkarzinome
 - Nierenzellkarzinome
 - Karzinome des Nierenbeckens und der ableitenden Harnwege
- [0150]** Als Tumore des Auges sind beispielsweise behandelbar:
- Retinoblastome
 - Intraokulare Melanome
- [0151]** Als Tumore des Leber sind beispielsweise behandelbar:
- Hepatozelluläre Karzinome
 - Cholangiozelluläre Karzinome
- [0152]** Als Tumore der Haut sind beispielsweise behandelbar:

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

[0153] Als Tumore der Kopf und Halses sind beispielsweise behandelbar:

- Larynxkarzinome
- Karzinome des Pharynx und der Mundhöhle

[0154] Als Sarkome sind beispielsweise behandelbar:

- Weichteilsarkome
- Osteosarkome

[0155] Als Lymphome sind beispielsweise behandelbar:

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

[0156] Als Leukämien sind beispielsweise behandelbar:

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

[0157] Besonders vorteilhaft können die Verbindungen gemäß der Formel (I) verwendet werden zur Behandlung von:

Mammakarzinomen, insbesondere von Hormonrezeptor-negativen, Hormonrezeptor-positiven oder BRCA-assoziierten Mammakarzinomen, sowie

Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Malignen Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Kolorektalen Karzinomen und Prostatakarzinomen.

[0158] Diese Erkrankungen sind gut charakterisiert im Menschen, existieren aber auch bei anderen Säugetieren.

[0159] Ein Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel.

[0160] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels.

[0161] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die mit proliferativen Prozessen einhergehen.

[0162] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit einer oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, solange diese Kombination nicht zu unerwünschten und inakzeptablen Nebenwirkungen führt. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

[0163] Beispielsweise können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung 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.

[0164] Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft genannt:

Afinitor, Aldesleukin, Alendronsäure, Alfaferon, Alitretinoin, Allopurinol, Aloprim, Aloxi, Altretamin, Aminoglutethimid, Amifostin, Amrubicin, Amsacrin, Anastrozol, Anzmet, Aranesp, Arglabin, Arsentrioxid, Aromasin, 5-Azacytidin, Azathioprin, BCG oder tice-BCG, Bestatin, Betamethason-Acetat, Betamethason-Natriumphosphat, Bexaroten, Bleomycin-Sulfat, Broxuridin, Bortezomib, Busulfan, Calcitonin, Campath, Capecitabin, Carboplatin, Casodex, Cefeson, Celmoleukin, Cerubidin, Chlorambucil, Cisplatin, Cladribin, Clodronsäure, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, DaunoXome, Decadron, Decadron-Phosphat, Delestrogen, 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-Fluordeoxyuridin-Monophosphat, 5-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-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, Neulasta, Neumega, Neupogen, Nilutamid, Nolvadex, NSC-631570, OCT-43, Octreotid, Ondansetron-Hydrochlorid, Orapred, Oxaliplatin, Paclitaxel, Padiapred, Pegaspargase, Pegasys, Pentostatin, Picibanil, Pilocarpin-Hydrochlorid, Pirarubicin, Plicamycin, Porfimer-Natrium, Prednimustin, Prednisolon, Prednison, Premarin, Procarbazine, Procrit, Raltitrexed, RDEA119, Rebif, Rhenium-186-Etidronat, Rituximab, Roferon-A, Romurtid, Salagen, 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, Thyrotropin, Tiludronsäure, Topotecan, Torremifen, Tositumomab, Tastuzumab, Teosulfan, Tretinoin, Trexall, Trimethylmelamin, Trimetrexat, Triptorelin-Acetat, Triptorelin-Pamoat, UFT, Uridin, Valrubicin, Vesnarinon, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Virulizin, Zinecard, Zinostatin-Stimalamer, Zofran; ABI-007, Acolbifen, Actimmun, Affinitak, Aminopterin, Arzoxifen, Asoprisnil, Atamestan, Atrasentan, BAY 43-9006 (Sorafenib), Avastin, CCI-779, CDC-501, Celebex, 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, Lonafarnib, 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, Torremifen, TransMID-107R, Valspodar, Vapreotid, Vatalanib, Verteporfin, Vinflunin, Z-100, Zoledronsäure, sowie Kombinationen hiervon.

[0165] In einer bevorzugten Ausführungsform können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit anti-hyperproliferativen Agentien kombiniert werden, welche beispielhaft – ohne dass diese Aufzählung abschließend wäre – sein können:

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

[0166] 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.

[0167] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen, gegen die Angiogenese gerichteten Therapien positive Effekte erzielen, wie zum Beispiel mit Avastin, Axitinib, DAST, Recentin, Sorafenib oder Sunitinib. Kombinationen mit Inhibitoren des Proteasoms und von mTOR sowie Antihormone und steroidale metabolische Enzyminhibitoren sind wegen ihres günstigen Nebenwirkungsprofils besonders geeignet.

[0168] Generell können mit der Kombination von Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit anderen, zytostatisch oder zytotoxisch wirksamen Agentien folgende Ziele verfolgt werden:

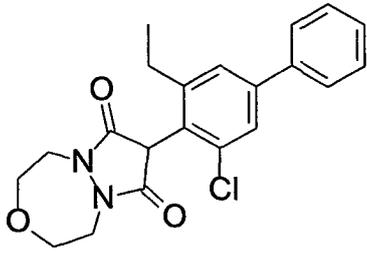
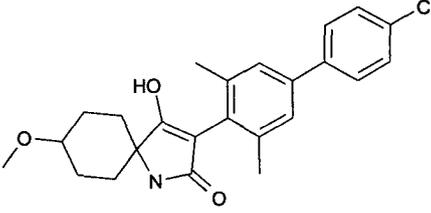
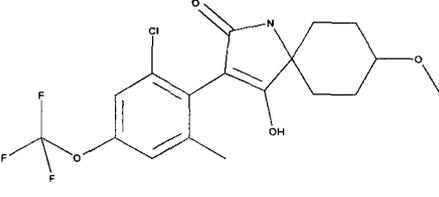
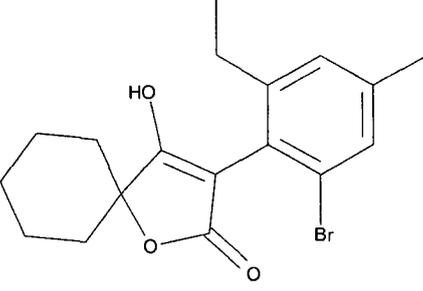
- eine verbesserte Wirksamkeit bei der Verlangsamung des Wachstums eines Tumors, bei der Reduktion seiner Größe oder sogar bei seiner völligen Eliminierung im Vergleich zu einer Behandlung mit einem einzelnen Wirkstoff;
- die Möglichkeit, die verwendeten Chemotherapeutika in geringerer Dosierung als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

[0169] Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Verbindung mit einer Strahlentherapie und/oder einer chirurgischen Intervention eingesetzt werden.

Vergleichsbeispiele

[0170] Tabelle V.1 listet verwandte Strukturen des Standes der Technik auf und gibt an, in welchem Recht die Herstellung offenbart ist.

Tabelle V.1

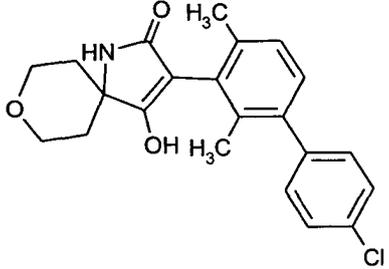
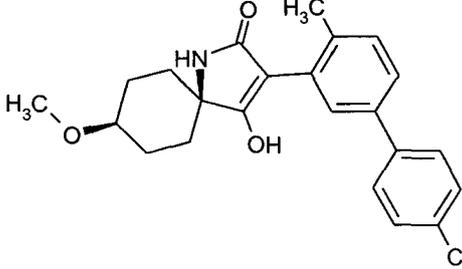
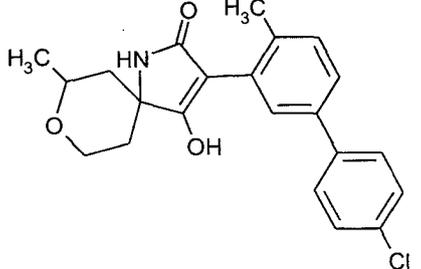
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in
V-1		WO 01/17973
V-2		WO 99/43649 I-1-a-2
V-3		WO 08/067873 I-a-39
V-4		WO 97/02243 I-a-27

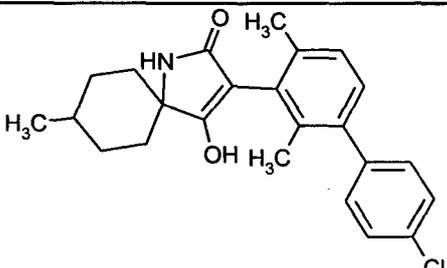
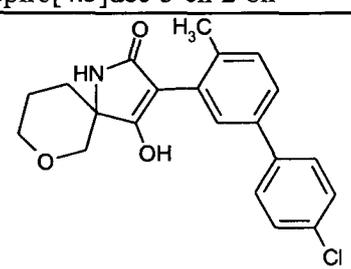
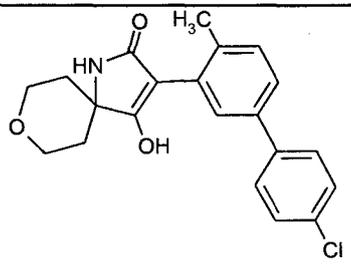
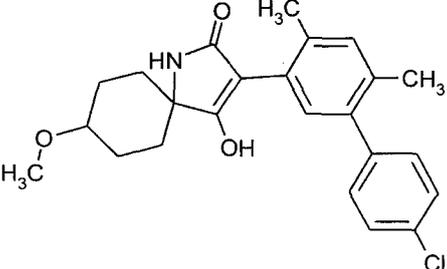
Beispiele

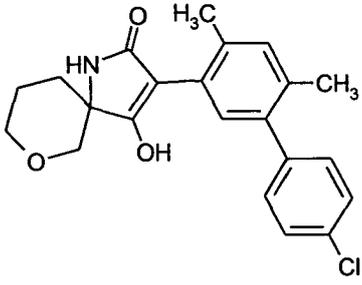
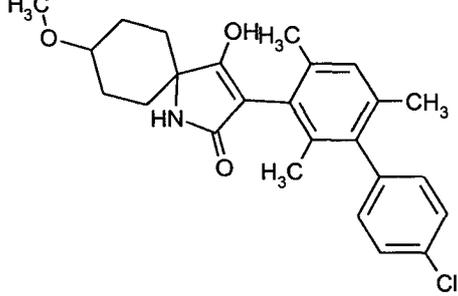
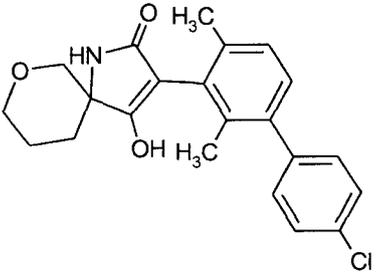
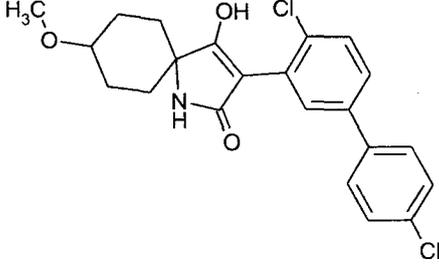
[0171] Die Verbindungen, die Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind, sowie deren Herstellung gehören zum Stand der Technik.

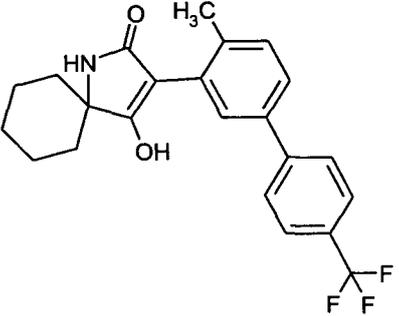
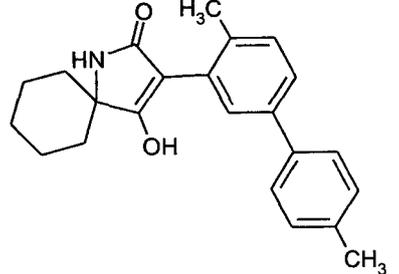
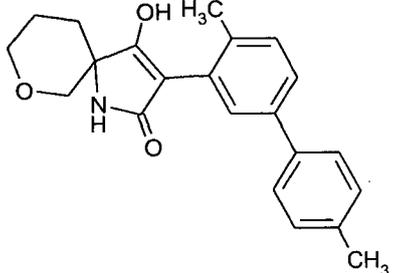
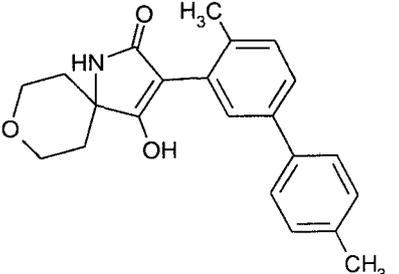
[0172] Tabelle 1 listet die Strukturen der Formel (I) des Standes der Technik auf und gibt an, in welchem Recht die Herstellung offenbart ist.

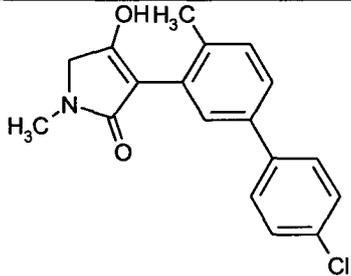
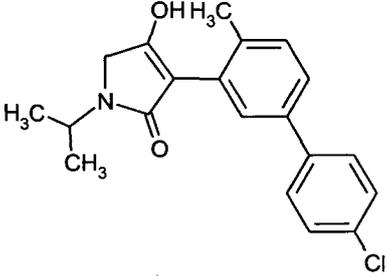
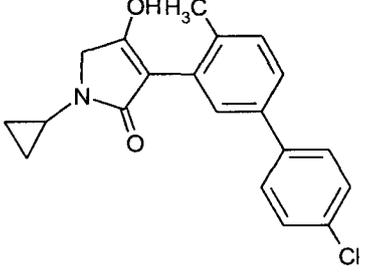
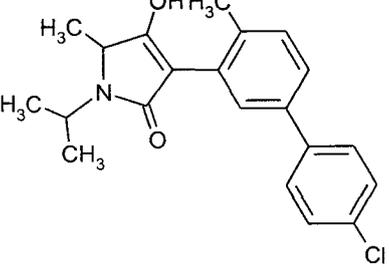
Tabelle 1

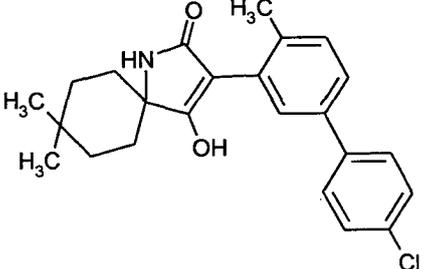
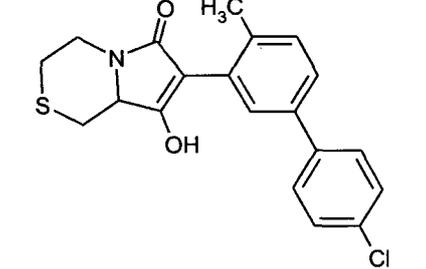
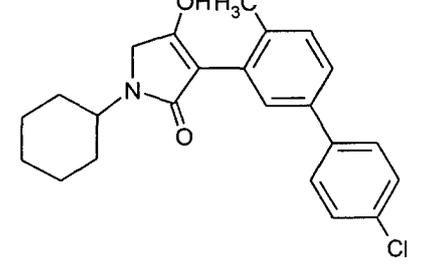
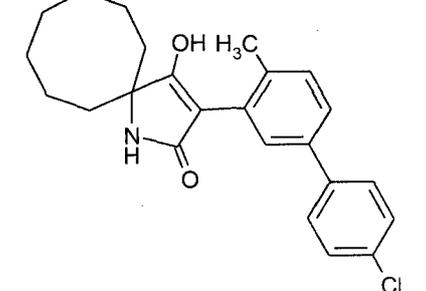
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-1	 <p>3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 I-1-a-15	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.23 - 1.36 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.03 - 2.19 (m, 5H), 3.62 - 3.76 (m, 2H), 3.80 - 3.91 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.89 (br. s., 1H). 1.14 min, 384, Methode 1
1-2	 <p>(5s,8s)-3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 I-1-a-16	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.39 - 1.62 (m, 4H), 1.84 - 2.05 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 3.07 - 3.20 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 3H), 7.62 - 7.68 (m, 2H), 8.18 (br. s., 1H), 10.82 (br. s., 1H). 1.20 min, 398, Methode 1
1-3	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-methyl-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 I-1-a-17	

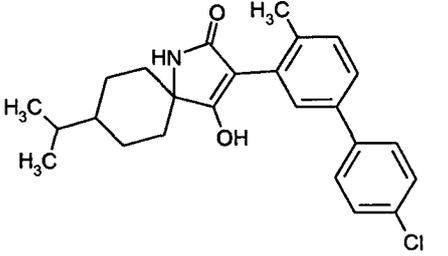
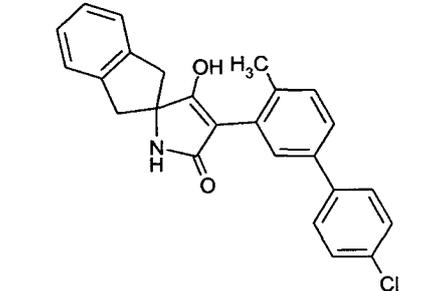
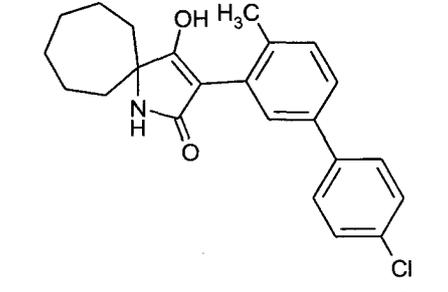
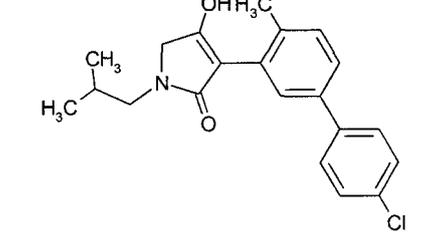
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik
			¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-4	 <p>3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 I-1-a-2	
1-5	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 I-1-a-21	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.47 - 1.63 (m, 2H), 1.85 - 2.03 (m, 1H), 2.05 - 2.21 (m, 4H), 3.27 - 3.40 (m, 1H), 3.44 - 3.52 (m, 1H), 3.67 - 3.74 (m, 1H), 3.80 - 3.89 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 3H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.95 (br. s., 1H), 11.08 (s, 1H). 1.14 min, 370, Methode 1
1-6	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 I-1-a-22	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.25 - 1.35 (m, 2H), 2.06 - 2.23 (m, 5H), 3.63 - 3.76 (m, 2H), 3.81 - 3.91 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 3H), 7.62 - 7.69 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 10.98 (br. s., 1H). 1.11 min, 370, Methode 1
1-7	 <p>3-(4'-Chlor-4,6-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 I-1-a-25	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.36 - 1.59 (m, 4H), 1.82 - 2.02 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.05 - 3.18 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 10.73 (br. s., 1H). 1.26 min, 412, Methode 1

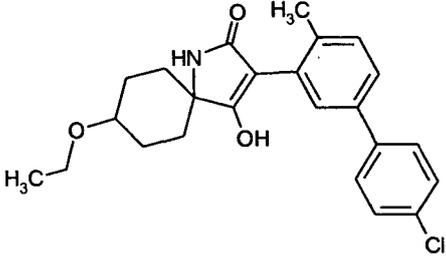
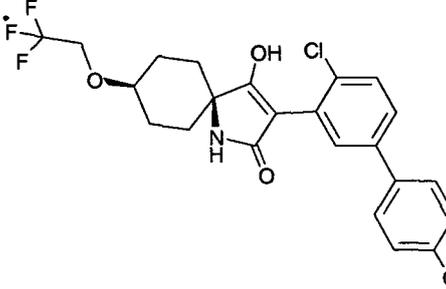
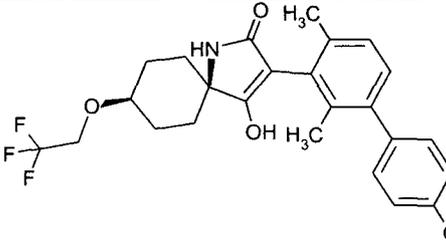
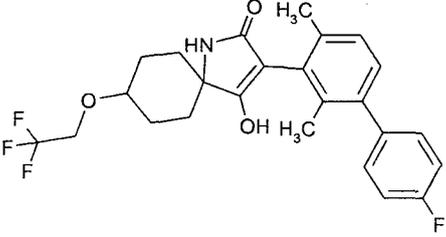
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-8	 <p>3-(4'-Chlor-4,6-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 I-1-a-27	(400MHz, DMSO-d ₆): 1.47 - 1.62 (m, 2H), 1.88 - 2.01 (m, 1H), 2.07 - 2.13 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.29 - 3.38 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.81 - 3.88 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 10.86 (br. s., 1H). 1.20 min, 384, Methode 1
1-9	 <p>3-(4'-Chlor-2,4,6-trimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 I-1-a-3	
1-10	 <p>3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 I-1-a-7	(400MHz, DMSO-d ₆): 1.49 - 1.65 (m, 2H), 1.91 - 2.03 (m, 4H), 2.07 - 2.19 (m, 4H), 3.29 - 3.40 (m, 1H), 3.45 - 3.53 (m, 1H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 3.82 - 3.90 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 8.16 (br. s., 1H), 10.89 (br. s., 1H). 1.16, 1.17 min, 384, Methode 2
1-11	 <p>3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 I-1-a-9	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.39 - 1.61 (m, 4H), 1.82 - 2.03 (m, 4H), 3.07 - 3.20 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 7.46 - 7.57 (m, 4H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.65 - 7.74 (m, 2H), 8.22 (br. s., 1H), 11.10 (br. s., 1H). 1.21 min, 418, Methode 1

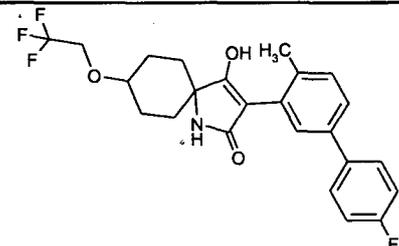
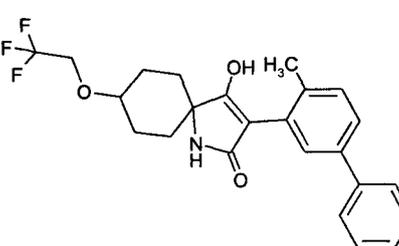
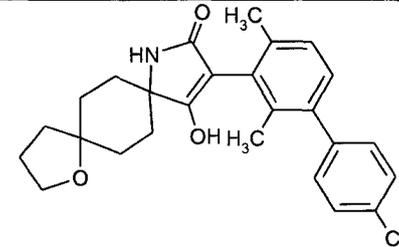
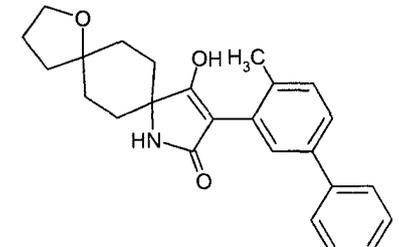
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-12	 <p>4-Hydroxy-3-[4-methyl-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 T13	
1-13	 <p>3-(4,4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 T16	
1-14	 <p>3-(4,4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 T16	
1-15	 <p>3-(4,4'-Dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 T16	

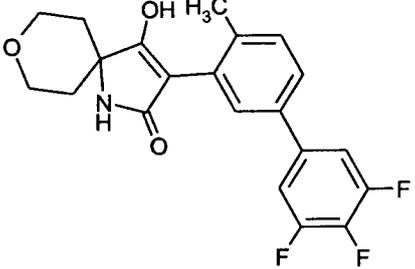
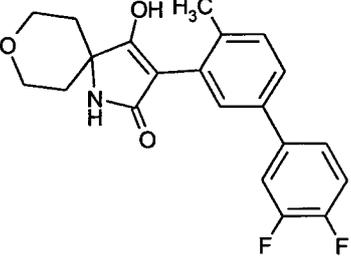
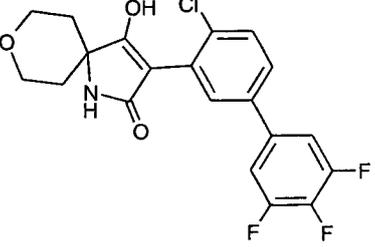
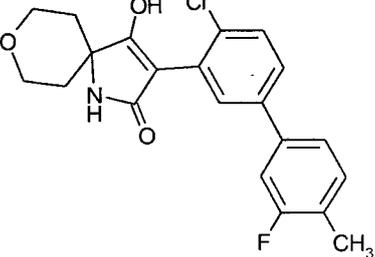
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-16	 <p data-bbox="263 627 726 728">3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on</p>	WO 99/48869 T3	
1-17	 <p data-bbox="263 1019 726 1124">3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-(propan-2-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on</p>	WO 99/48869 T3	
1-18	 <p data-bbox="263 1415 726 1520">3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-1-cyclopropyl-4-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on</p>	WO 99/48869 T3	
1-19	 <p data-bbox="263 1812 726 1904">3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-5-methyl-1-(propan-2-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on</p>	WO 99/48869 T3	

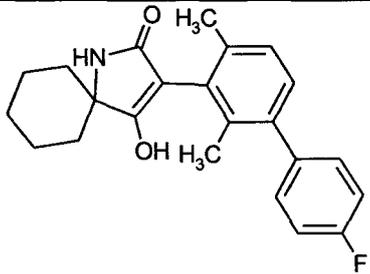
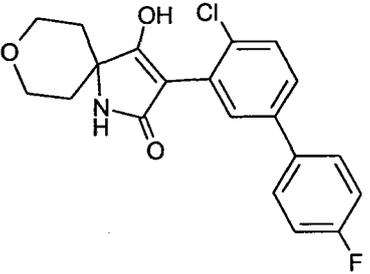
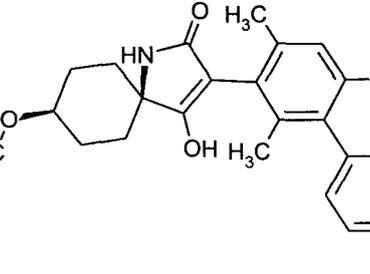
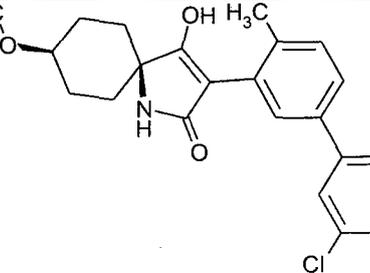
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-20	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8,8-dimethyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 T4	<p>(400MHz, DMSO-d₆): 0.94 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.20 - 1.35 (m, 4H), 1.56 - 1.67 (m, 2H), 1.98 - 2.08 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 3H), 7.62 - 7.67 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).</p> <p>1.40, 396, Methode 2</p>
1-21	 <p>7-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-8-hydroxy-1,3,4,8a-tetrahydro-6H-pyrrolo[2,1-c][1,4]thiazin-6-on</p>	WO 99/48869 T4	<p>(300MHz, DMSO-d₆): 2.21 (s, 3H), 2.41 - 2.67 (m, 3H), 2.93 - 3.05 (m, 1H), 3.08 - 3.17 (m, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.35 - 4.44 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 3H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 11.25 (br. s., 1H).</p> <p>1.23 min, 372, Methode 1</p>
1-22	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-1-cyclohexyl-4-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on</p>	WO 99/48869 T4	
1-23	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.7]dodec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 T4	

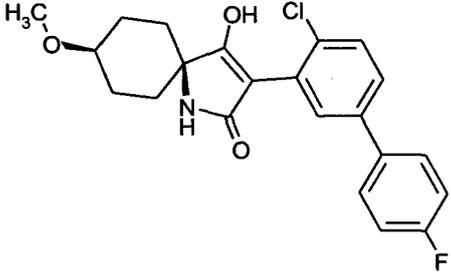
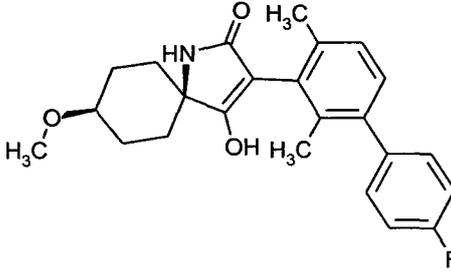
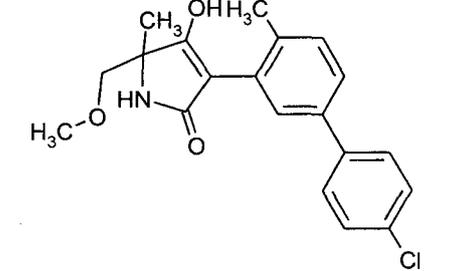
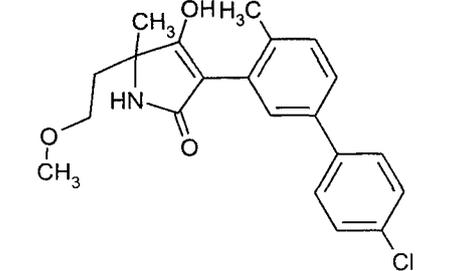
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-24	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(propan-2-yl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 T4	(300MHz, DMSO-d ₆): 0.87 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.97 - 1.12 (m, 1H), 1.30 - 1.50 (m, 5H), 1.59 - 1.72 (m, 2H), 1.81 - 1.96 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 3H), 7.62 - 7.68 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 10.73 (s, 1H). 1.45 min, 410, Methode 1
1-25	 <p>4'-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-3'-hydroxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,2'-pyrrol]-5'(1'H)-on</p>	WO 99/48869 T4	
1-26	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.6]undec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 T4	
1-27	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylpropyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on</p>	WO 99/48869 T4	

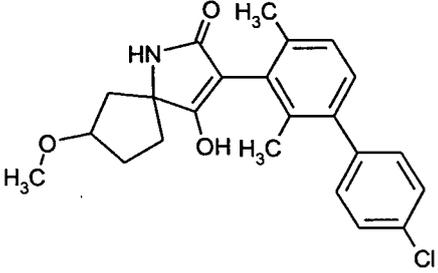
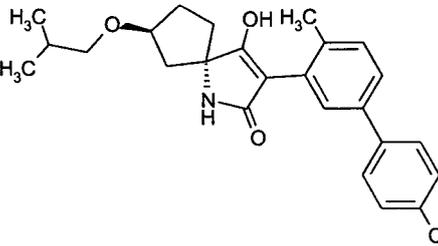
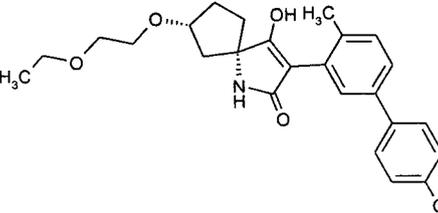
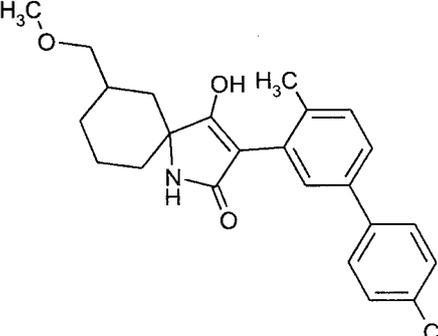
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-28	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-8-ethoxy-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 99/48869 T4	
1-29	 <p>(5s,8s)-3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 09/039975 I-1-a-18	(400MHz, DMSO-d ₆): 1.44 - 1.53 (m, 2H), 1.56 - 1.69 (m, 2H), 1.85 - 2.05 (m, 4H), 3.42 - 3.52 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 4H), 7.61 (dd, 1H), 7.67 - 7.71 (m, 2H), 8.26 (br. s., 1H), 11.13 (s, 1H). 1.32 min, 486, Methode 1
1-30	 <p>(5s,8s)-3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 09/039975 I-1-a-25	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.39 - 1.52 (m, 2H), 1.54 - 1.72 (m, 2H), 1.84 - 2.06 (m, 7H), 2.12 (s, 3H), 3.40 - 3.54 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 10.76 (s, 1H). 1.35 min, 480, Methode 2
1-31	 <p>3-(4'-Fluor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 09/039975 I-1-a-3	

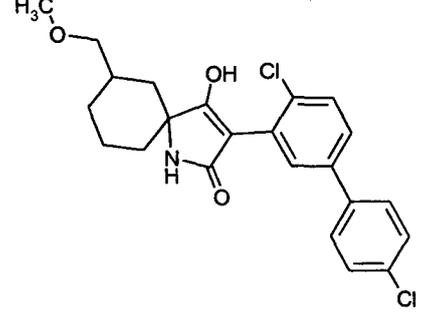
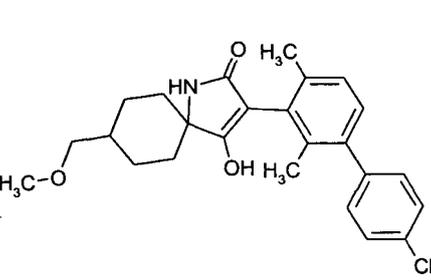
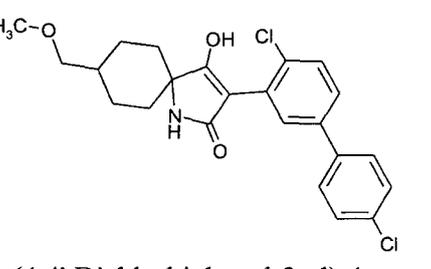
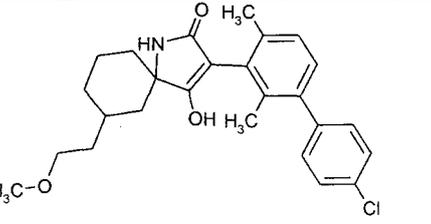
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-32	 <p>3-(4'-Fluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 09/039975 I-1-a-31	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.16 - 1.28 (m, 0.7H), 1.41 - 1.53 (m, 1.3H), 1.59 - 1.71 (m, 1.3H), 1.75 - 2.14 (m, 4.7H), 2.18 (s, 3H), 3.40 - 3.53 (m, 0.7H), 3.72 - 3.81 (m, 0.3H), 4.00 - 4.17 (m, 2H), 7.22 - 7.33 (m, 4H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.61 - 7.69 (m, 2H), 8.20 (br. s., 1H), 10.83 (br. s., 1H). 1.32 min, 466, Methode 1
1-33	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 09/039975 T1	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.14 - 1.24 (m, 0.7H), 1.40 - 1.53 (m, 1.3H), 1.55 - 1.73 (m, 1.3H), 1.79 - 2.14 (m, 4.7H), 2.18 (s, 3H), 3.41 - 3.54 (m, 0.7H), 3.73 - 3.80 (m, 0.3H), 4.00 - 4.17 (m, 2H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.45 - 7.58 (m, 3H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 8.19 (br. s., 1H), 10.87 (br. s., 1H). 1.37 min, 480, Methode 1
1-34	 <p>11-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-1-oxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on</p>	WO 09/015801 I-1-a-1	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.19 - 1.31 (m, 2H), 1.56 - 1.67 (m, 4H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.09 - 2.24 (m, 5H), 3.72 (t, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 10.70 (s, 1H). 1.29 min, 438, Methode 1
1-35	 <p>11-(3',4'-Difluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-1-oxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on</p>	WO 09/015801 I-1-a-45	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.19 - 1.31 (m, 1.6H), 1.39 - 1.50 (m, 0.4H), 1.55 - 1.68 (m, 4H), 1.70 - 1.92 (m, 4H), 2.10 - 2.24 (m, 5H), 3.67 - 3.77 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 3H), 7.64 - 7.74 (m, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 10.80 (br. s., 1H). 1.23 min, 426, Methode 1

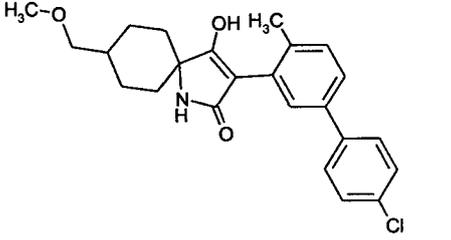
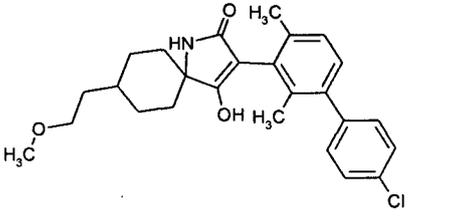
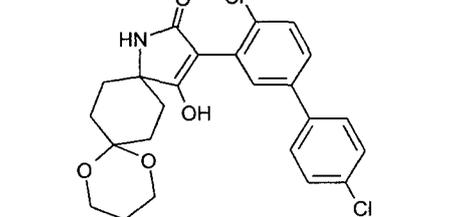
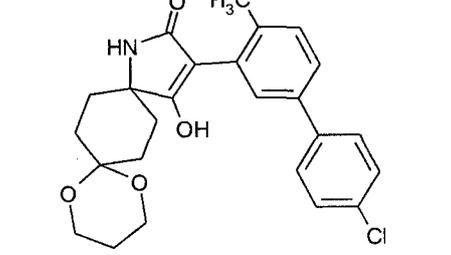
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-36	 <p>4-Hydroxy-3-(3',4',5'-trifluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 08/067911 I-1-a-28	
1-37	 <p>3-(3',4'-Difluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 08/067911 I-1-a-3	
1-38	 <p>3-(4-Chlor-3',4',5'-trifluorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 08/067911 I-1-a-30	
1-39	 <p>3-(4-Chlor-3'-fluor-4'-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 08/067911 I-1-a-45	

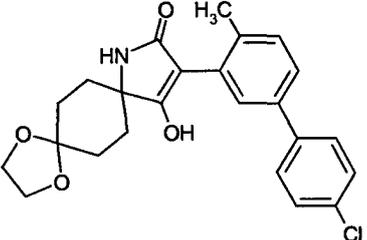
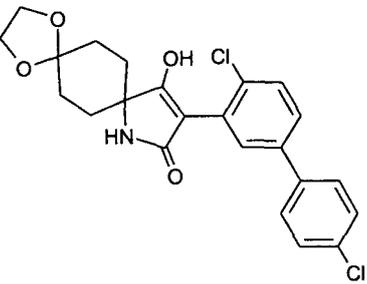
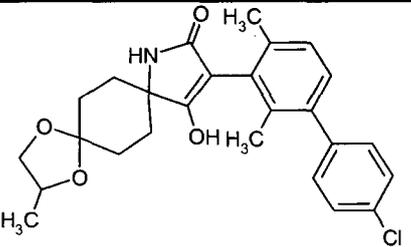
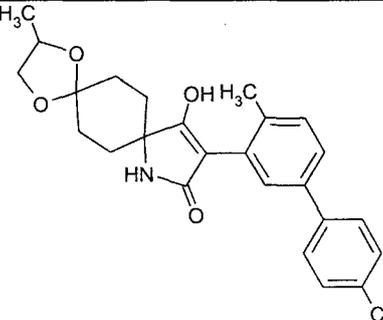
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-40	 <p>3-(4'-Fluor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 08/067911 I-1-a-53	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.12 - 1.28 (m, 1H), 1.31 - 1.44 (m, 2H), 1.55 - 1.72 (m, 5H), 1.75 - 1.92 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.20 - 7.34 (m, 4H), 8.06 (br. s., 1H), 10.65 (br. s., 1H). 1.25 min, 366, Methode 1
1-41	 <p>3-(4-Chlor-4'-fluorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 08/067911 T1 und T2	
1-42	 <p>(5s,8s)-3-(4'-Fluor-2,4,6-trimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 08/067910 I-1-a-5	
1-43	 <p>(5s,8s)-3-(3'-Chlor-4'-fluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 08/067910 I-a-14	

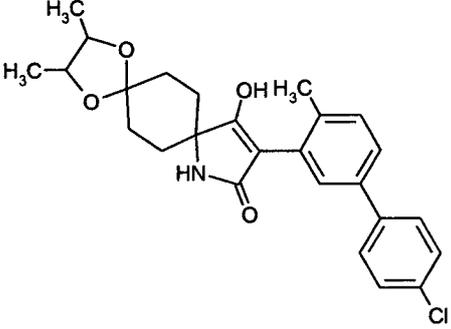
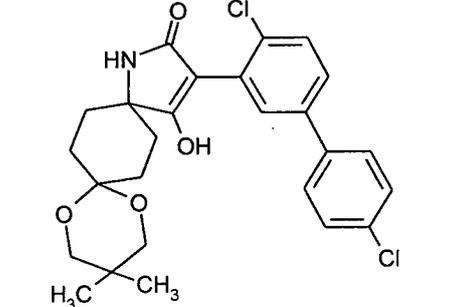
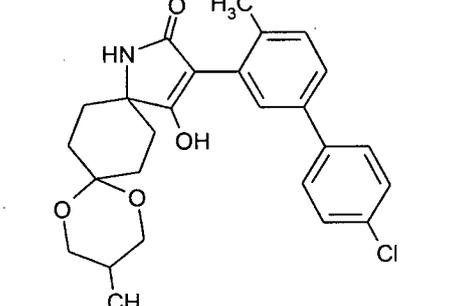
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-44	 <p>(5s,8s)-3-(4-Chlor-4'-fluorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 08/067910 I-a-9	
1-45	 <p>(5s,8s)-3-(4'-Fluor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 08/067910 I-a-2	
1-46	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-5-(methoxymethyl)-5-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on</p>	WO 07/140881 I-a-1	
1-47	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-5-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on</p>	WO 07/140881 I-a-21	

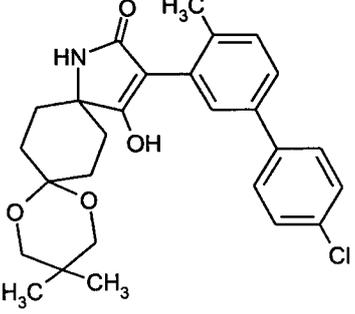
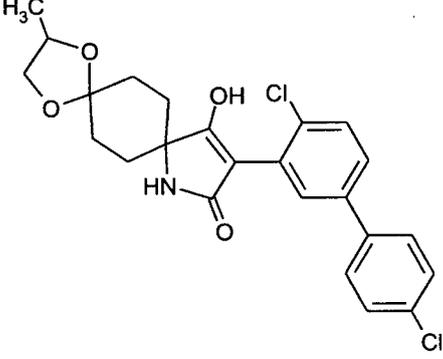
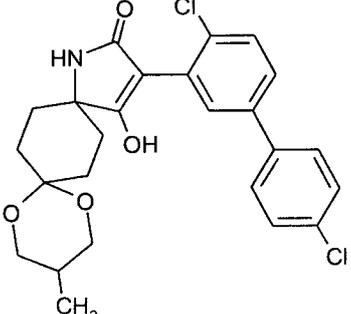
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-48	 <p>3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-methoxy-1-azaspiro[4.4]non-3-en-2-on</p>	WO 07/073856 T1	
1-49	 <p>rel-(5R,7R)-3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-(2-methylpropoxy)-1-azaspiro[4.4]non-3-en-2-on</p>	WO 07/073856 T5	
1-50	 <p>rel-(5R,7S)-3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-7-(2-ethoxyethoxy)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.4]non-3-en-2-on</p>	WO 07/073856 T9	
1-51	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-(methoxymethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 07/048545 I-1-a-20	

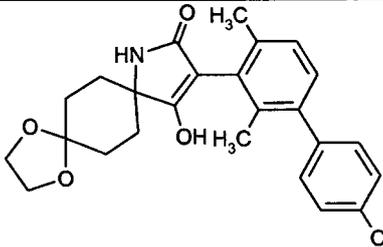
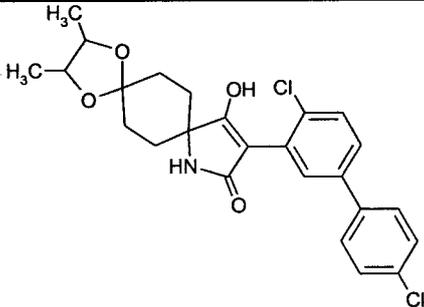
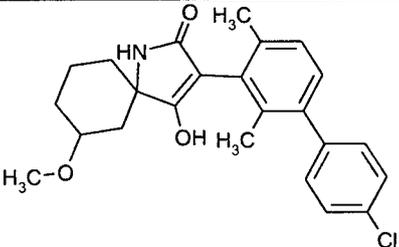
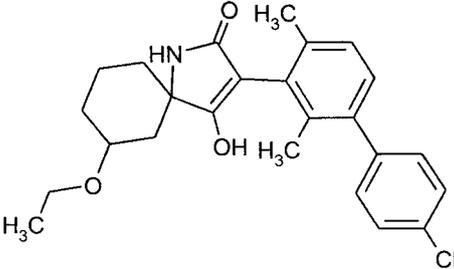
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-52	 <p>3-(4,4'-Dichlorobiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-(methoxymethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 07/048545 I-1-a-24	
1-53	 <p>3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(methoxymethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 07/048545 I-1-a-28	<p>(300MHz, DMSO-d₆): 1.21 - 1.46 (m, 3.7H), 1.48 - 1.77 (m, 1.3H), 1.64 - 1.77 (m, 2H), 1.78 - 1.96 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.16 (d, 1.4H), 3.24 (s, 2.1H), 3.26 (s, 0.9H), 3.36 (d, 0.6H), 7.04 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 2H), 7.98 (s, 0.3H), 8.08 (s, 0.7H), 10.68 (br. s., 1H).</p> <p>1.27 min, 426, Methode 1</p>
1-54	 <p>3-(4,4'-Dichlorobiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(methoxymethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 07/048545 I-1-a-34	<p>(400MHz, DMSO-d₆): 1.22 - 1.46 (m, 3.8H), 1.50 - 1.59 (m, 1.2H), 1.59 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.93 (m, 2H), 3.16 (d, 1.6H), 3.24 (s, 2.4H), 3.26 (s, 0.6H), 3.33 - 3.38 (m, 0.4H), 7.49 - 7.56 (m, 4H), 7.61 (dd, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 2H), 8.08 (s, 0.2H), 8.18 (s, 0.8H), 11.01 (s, 0.2H), 11.05 (s, 0.8H).</p> <p>1.25 min, 432, Methode 1</p>
1-55	 <p>3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-(2-methoxyethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 07/048545 I-1-a-42	

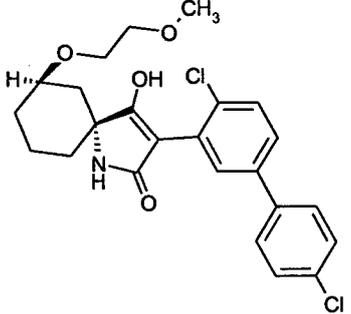
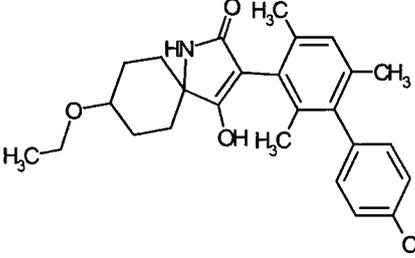
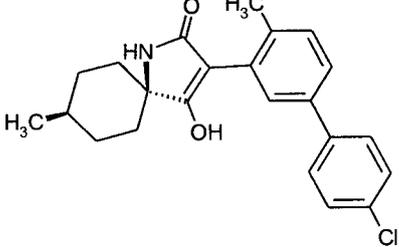
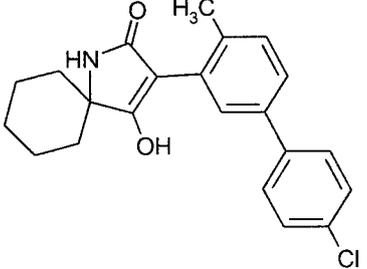
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-56	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(methoxymethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 07/048545 I-1-a-5	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.22 - 1.46 (m, 3.8H), 1.48 - 1.63 (m, 1.2H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.81 - 1.96 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.16 (d, 1.6H), 3.24 (s, 2.4H), 3.27 (s, 0.6H), 3.38 (d, 0.4H), 7.30 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 3H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 8.05 (s, 0.2H), 8.13 (s, 0.8H), 10.77 (br. s., 1H). 1.25 min, 412, Methode 1
1-57	 <p>3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-(2-methoxyethyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 07/048545 I-1-a-53	(400MHz, DMSO-d ₆): 1.21 - 1.49 (m, 6H), 1.50 - 1.72 (m, 3H), 1.74 - 1.93 (m, 2H), 1.98 (s, 2.4H), 2.05 (s, 0.6H), 2.12 (s, 2.4H), 2.16 (s, 0.6H), 3.22 (s, 2.4H), 3.23 (s, 0.6H), 3.32 - 3.39 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 2H), 7.97 (br. s., 0.2H), 8.09 (br. s., 0.8H), 10.64 (br. s., 0.8H), 10.75 (br. s., 0.2H). 1.31 min, 440, Methode 1
1-58	 <p>3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-9,13-dioxa-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-15	
1-59	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-9,13-dioxa-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-16	

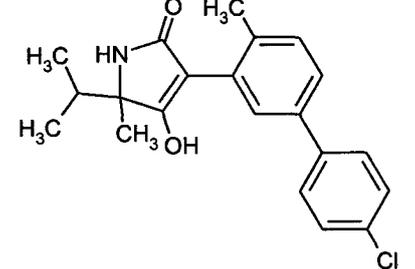
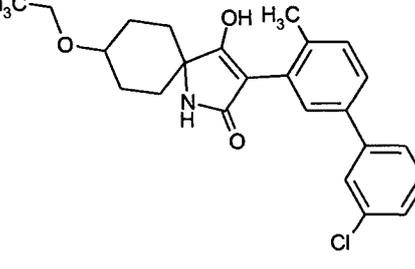
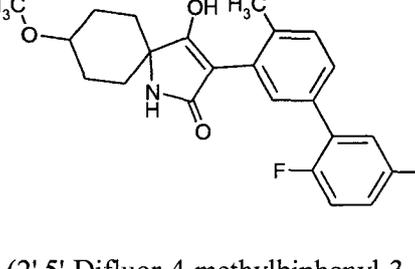
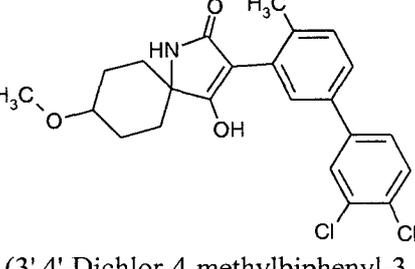
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-60	 <p>11-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-27	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.38 - 1.49 (m, 2H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.82 - 2.03 (m, 3H), 2.06 - 2.22 (m, 4H), 3.89 (s, 4H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 7.61 - 7.69 (m, 2H), 8.25 (br. s., 1H), 10.90 (br. s., 1H). 1.20, 426, Methode 2
1-61	 <p>11-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-49	
1-62	 <p>11-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-2-methyl-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-51	
1-63	 <p>11-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-2-methyl-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-52	

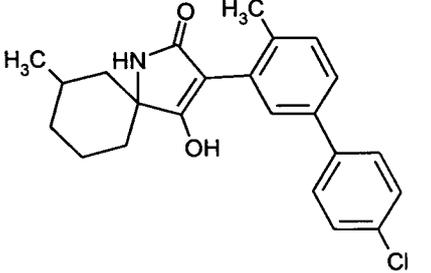
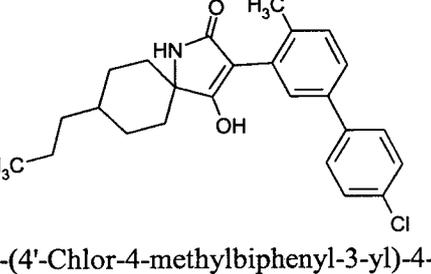
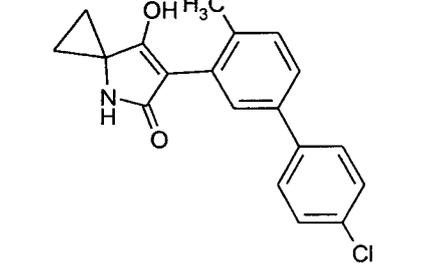
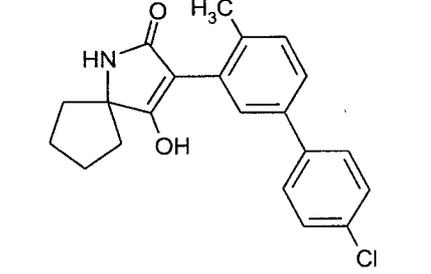
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-64	 <p>11-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxo-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-54	
1-65	 <p>3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-11,11-dimethyl-9,13-dioxo-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-64	
1-66	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-11-methyl-9,13-dioxo-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-65	

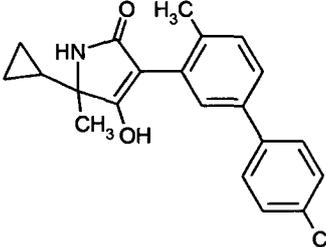
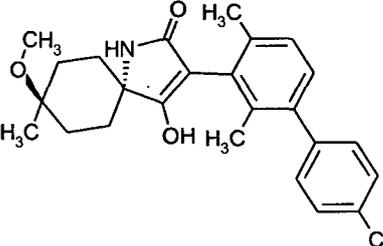
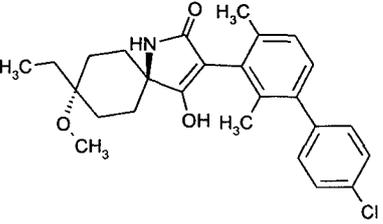
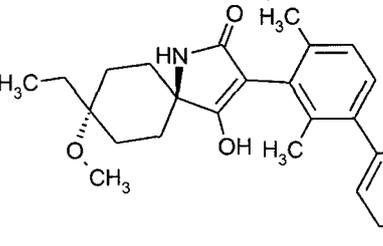
Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-67	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-11,11-dimethyl-9,13-dioxo-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-67	
1-68	 <p>11-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-2-methyl-1,4-dioxo-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-76	
1-69	 <p>3-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-11-methyl-9,13-dioxo-1-azadispiro[4.2.5.2]pentadec-3-en-2-on</p>	WO 06/089633 I-1-a-79	

Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-70	 <p>11-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-1,4-dioxo-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on</p>	WO 06/089633 T1	
1-71	 <p>11-(4,4'-Dichlorbiphenyl-3-yl)-12-hydroxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxo-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-on</p>	WO 06/089633 T3	
1-72	 <p>3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 06/000355 T1	
1-73	 <p>3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-7-ethoxy-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 06/000355 T2	

Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-74	 <p>rel-(5R,7R)-3-(4,4'-Dichlorobiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 06/000355 T8	
1-75	 <p>3-(4'-Chlor-2,4,6-trimethylbiphenyl-3-yl)-8-ethoxy-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 03/059065 I-1-a-16	
1-76	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 03/059065 I-1-a-17	<p>(300MHz, DMSO-d₆): 0.91 (d, 3H), 1.29 - 1.44 (m, 5H), 1.55 - 1.68 (m, 2H), 1.82 - 1.98 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 3H), 7.61 - 7.69 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 10.75 (br. s., 1H).</p> <p>1.34 min, 382, Methode 1</p>
1-77	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 03/059065 I-1-a18	<p>(300MHz, DMSO-d₆): 1.10 - 1.29 (m, 1H), 1.33 - 1.43 (m, 2H), 1.52 - 1.73 (m, 5H), 1.78 - 1.92 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 3H), 7.62 - 7.68 (m, 2H), 8.10 (br. s., 1H), 10.82 (br. s., 1H).</p> <p>1.32 min, 368, Methode 1</p>

Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-78	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-5-methyl-5-(propan-2-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on</p>	WO 03/059065 I-1-a-19	
1-79	 <p>3-(3'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-8-ethoxy-4-hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 03/059065 I-1-a-22	
1-80	 <p>3-(2',5'-Difluor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 03/059065 I-1-a-29	
1-81	 <p>3-(3',4'-Dichlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 03/059065 I-1-a-31	

Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-82	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-7-methyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 03/059065 I-1-a-33	
1-83	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-propyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	WO 03/059065 I-1-a-35	
1-84	 <p>6-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-7-hydroxy-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-on</p>	WO 03/059065 I-1-a-36	
1-85	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-1-azaspiro[4.4]non-3-en-2-on</p>	WO 03/059065 I-1-a-37	<p>(300MHz, DMSO-d₆): 1.54 - 1.90 (m, 6H), 1.99 - 2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 3H), 7.62 - 7.69 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 10.82 (br. s., 1H).</p> <p>1.25 min, 354, Methode 1</p>

Bsp.	Struktur/Name	offenbart in	Analytik ¹ H-NMR: δ [ppm] Retentionszeit, [M+H] ⁺ , Methode
1-86	 <p>3-(4'-Chlor-4-methylbiphenyl-3-yl)-5-cyclopropyl-4-hydroxy-5-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on</p>	WO 03/059065 I-1-a-39	
1-87	 <p>(5r,8r)-3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-8-methyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	PCT/EP/2009/ 008260 I-a-10	(300MHz, DMSO-d ₆): 1.08 (s, 3H), 1.10 - 1.21 (m, 2H), 1.57 - 1.81 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 2.01 - 2.11 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 10.72 (s, 1H). 1.27 min, 426, Methode 1
1-88	 <p>(5r,8r)-3-(4'-Chlor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-8-ethyl-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	PCT/EP/2009/ 008260 I-a-34	
1-89	 <p>(5r,8r)-8-Ethyl-3-(4'-fluor-2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on</p>	PCT/EP/2009/ 008260 T3	

Methode 1 (UPLC-MS): Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0–1.6 min 1–99% B, 1.6–2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60°C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210–400 nm.

Methode 2 (UPLC-MS): Instrument: Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0–1.6 min 1–99% B, 1.6–2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60°C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210–400 nM.

ASSAYS

Human ACC1-Enzymassay

[0173] Die inhibitorische Aktivität der Substanzen dieser Erfindung gegenüber Acetyl-CoA-Carboxylase 1 (ACC1) wurde in dem in den folgenden Absätzen beschriebenen ACC1-Assay gemessen. Grundprinzip des Assays ist die Messung des als Ko-Produkt gebildeten Adenosindiphosphats (ADP) mittels eines HTRF®-basierten kompetitiven Immunoassays (HTRF = Homogeneous Time Resolved Fluorescence).

[0174] Als Enzym wurde C-terminal FLAG-getagtes rekombinantes humanes ACC1 (GenBank Accession Nr. NM_198834, Aminosäuren 39 – Ende), exprimiert in Baculovirus-transfizierten Insektenzellen (Hi5) und gereinigt durch Affinitäts-Chromatographie an Anti-FLAG® M2 Affinity Gel (Sigma-Aldrich), verwendet. Alternativ kann kommerziell erhältliches C-terminal His-getagtes ACC1 von BPS Bioscience (San Diego, CA, Katalog-Nr. 50200, Aminosäuren 39 – Ende) verwendet werden. Für den Assay wurden 50 nl einer 100fach konzentrierten Lösung der Testsubstanz in DMSO in eine schwarze low-volume 384well-Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) pipettiert, 2 µl einer Lösung von ACC1 in Assaypuffer [50 mM HEPES/NaOH pH 7,5, 12 mM Natriumhydrogencarbonat, 2 mM MgCl₂, 2 mM Kaliumcitrat, 0,005% (w/v) bovines Serumalbumin (BSA)] hinzugegeben und die Mischung für 15 min inkubiert, um eine Verbindung der Substanzen an das Enzym vor der Enzymreaktion zu ermöglichen. Dann wurde die Enzymreaktion gestartet durch Zugabe von 3 µl einer Lösung von Adenosintriphosphat (ATP, 83,5 µM => Endkonzentration in 5 µl Assayvolumen ist 50 µM, Amersham Pharmacia Biotech # 27-2056-01) und Acetyl-CoA (33,4 µM => Endkonzentration in 5 µl Assayvolumen ist 20 µM, Roche Bioscience #10101893001) in Assaypuffer und die resultierende Mischung für die Reaktionszeit von 20 min bei 22°C inkubiert. Die Konzentration des ACC1 wurde an die jeweilige Aktivität des Enzyms angepasst und so eingestellt, dass der Assay im linearen Bereich arbeitete.

[0175] Typische Konzentrationen lagen im Bereich von 2,5 ng/µl.

[0176] Die Reaktion wurde gestoppt durch aufeinanderfolgende Zugaben von 2,5 µl einer Lösung von d2-markiertem ADP (HTRF® Transscreeener™ ADP Kit, Cis biointernational, Marcoule, Frankreich) in dem EDTA-haltigen HTRF® Transscreeener™ ADP-Nachweispufer (im HTRF® Transscreeener™ ADP Kit enthalten, 50 mM HEPES pH 7,0, 60 mM EDTA, 0,1% (w/v) BSA, 0,02% Natriumazid, 400 mM Kaliumfluorid) und 2,5 µl einer Lösung von Europium-Kryptat-markierten anti-ADP-Antikörper (HTRF® Transscreeener™ ADP Kit) in HTRF® Transscreeener™ ADP-Nachweispufer.

[0177] Die resultierende Mischung wurde 1 h bei 22°C inkubiert, um die Bindung des Europium-Kryptat-markierten anti-ADP-Antikörpers an das durch die Enzymreaktion gebildete ADP und das d2-markierte ADP zu ermöglichen. Anschließend wurde die Menge des Komplexes aus d2-markiertem ADP und Europium-Kryptat-markiertem anti-ADP-Antikörper bestimmt durch eine Messung des Resonanz-Energietransfers vom Europium-Kryptat zum d2. Hierzu wurden in einem HTRF-Meßgerät, z. B. einem Rubystar oder Pherastar (beide BMG Labtechnologies, Offenburg, Deutschland), die Fluoreszenz-Emissionen bei 620 nm and 665 nm nach Anregung bei 350 nm gemessen. Das Verhältnis der Emissionen bei 665 nm und bei 622 nm wurde als Maß für die Menge des Komplexes aus d2-markiertem ADP und Europium-Kryptat-markiertem anti-ADP-Antikörper und damit indirekt als Maß für die Menge des in der Enzymreaktion gebildeten unmarkierten ADP genommen (höheres Verhältnis der Emissionen bei 665 nm und bei 622 nm ⇔ mehr Komplex aus d2-markiertem ADP und Europium-Kryptat-markiertem anti-ADP-Antikörper ⇔ weniger ADP). Die Daten wurden normalisiert (Enzymreaktion ohne Inhibitor = 0% Inhibition, alle anderen Assaykomponenten aber kein Enzym = 100% Inhibition). Üblicherweise wurden die Testsubstanzen auf derselben Mikrotiterplatten bei 10 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 20 µM bis 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9, 2 nM, 3,1 nM und 1 nM, die Verdünnungsreihen wurden vor dem Assay hergestellt auf der Ebene der 100fach konzentrierten Lösung durch serielle 1:3 Verdünnungen) in Doppelwerten für jede Konzentration getestet und IC50-Werte wurden kalkuliert mit einem 4-Parameter-Fit, wofür eine inhouse-Software verwendet wurde.

Human ACC2-Enzymassay

[0178] Die inhibitorische Aktivität der Substanzen dieser Erfindung gegenüber Acetyl-CoA-Carboxylase 2 (ACC2) wurde in dem in den folgenden Absätzen beschriebenen ACC2-Assay gemessen. Grundprinzip des Assays ist die Messung des als Ko-Produkt gebildeten Adenosindiphosphats (ADP) mittels eines HTRF®-basierten kompetitiven Immunoassays (HTRF = Homogeneous Time Resolved Fluorescence).

[0179] Als Enzym wurde kommerziell erhältliches C-terminal His-getagtes ACC2 von BPS Bioscience (San Diego, CA, Katalog-Nr. 50201. Aminosäuren 39 – Ende, exprimiert in Baculovirus infizierten Sf9-Insektenzellen und gereinigt mittels Ni-NTA-Affinitätschromatographie) verwendet.

[0180] Für den Assay wurden 50 nl einer 100fach konzentrierten Lösung der Testsubstanz in DMSO in eine schwarze low-volume 384well-Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) pipettiert, 2 µl einer Lösung von ACC2 in Assaypuffer [50 mM HEPES/NaOH pH 7,5, 12 mM Natriumhydrogencarbonat, 2 mM MgCl₂, 2 mM Kaliumcitrat, 0,005% (w/v) bovines Serumalbumin (BSA)] hinzugegeben und die Mischung für 15 min inkubiert, um eine Verbindung der Substanzen an das Enzym vor der Enzymreaktion zu ermöglichen. Dann wurde die Enzymreaktion gestartet durch Zugabe von 3 µl einer Lösung von Adenosintriphosphat (ATP, 83,5 µM => Endkonzentration in 5 µl Assayvolumen ist 50 µM, Amersham Pharmacia Biotech # 27-2056-01) und Acetyl-CoA (33,4 µM => Endkonzentration in 5 µl Assayvolumen ist 20 µM, Roche Bioscience #10101893001) in Assaypuffer und die resultierende Mischung für die Reaktionszeit von 20 min bei 22°C inkubiert. Die Konzentration des ACC2 wurde an die jeweilige Aktivität des Enzyms angepasst und so eingestellt, dass der Assay im linearen Bereich arbeitete. Typische Konzentrationen lagen im Bereich von 0,6 ng/µl.

[0181] Die Reaktion wurde gestoppt durch aufeinanderfolgende Zugaben von 2,5 µl einer Lösung von d2-markiertem ADP (HTRF® Transsscreener™ ADP Kit, Cis biointernational, Marcoule, Frankreich) in dem EDTA-haltigen HTRF® Transsscreener™ ADP-Nachweispufer (im HTRF® Transsscreener™ ADP Kit enthalten, 50 mM HEPES pH 7,0, 60 mM EDTA, 0,1% (w/v) BSA, 0,02% Natriumazid, 400 mM Kaliumfluorid) und 2,5 µl einer Lösung von Europium-Kryptat-markierten anti-ADP-Antikörper (HTRF® Transsscreener™ ADP Kit) in HTRF® Transsscreener™ ADP-Nachweispufer.

[0182] Die resultierende Mischung wurde 1 h bei 22°C inkubiert, um die Bindung des Europium-Kryptat-markierten anti-ADP-Antikörpers an das durch die Enzymreaktion gebildete ADP und das d2-markierte ADP zu ermöglichen. Anschließend wurde die Menge des Komplexes aus d2-markiertem ADP und Europium-Kryptat-markiertem anti-ADP-Antikörper bestimmt durch eine Messung des Resonanz-Energietransfers vom Europium-Kryptat zum d2. Hierzu wurden in einem HTRF-Meßgerät, z. B. einem Rubystar oder Pherastar (beide BMG Labtechnologies, Offenburg, Deutschland), die Fluoreszenz-Emissionen bei 620 nm and 665 nm nach Anregung bei 350 nm gemessen. Das Verhältnis der Emissionen bei 665 nm und bei 622 nm wurde als Maß für die Menge des Komplexes aus d2-markiertem ADP und Europium-Kryptat-markiertem anti-ADP-Antikörper und damit indirekt als Maß für die Menge des in der Enzymreaktion gebildeten unmarkierten ADP genommen (höheres Verhältnis der Emissionen bei 665 nm und bei 622 nm ⇔ mehr Komplex aus d2-markiertem ADP und Europium-Kryptat-markiertem anti-ADP-Antikörper ⇔ weniger ADP). Die Daten wurden normalisiert (Enzymreaktion ohne Inhibitor = 0% Inhibition, alle anderen Assaykomponenten aber kein Enzym = 100% Inhibition). Üblicherweise wurden die Testsubstanzen auf derselben Mikrotiterplatten bei 10 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 20 µM bis 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9, 2 nM, 3,1 nM und 1 nM, die Verdünnungsreihen wurden vor dem Assay hergestellt auf der Ebene der 100fach konzentrierten Lösung durch serielle 1:3 Verdünnungen) in Doppelwerten für jede Konzentration getestet und IC50-Werte wurden kalkuliert mit einem 4-Parameter-Fit, wofür eine inhouse-Software verwendet wurde.

Non-human ACCase-Assay

[0183] Der Assay wurde bei Raumtemperatur in einer durchsichtigen 384-well Mikrotiterplatte durchgeführt. Er bestimmt das aus ATP in der ACCase-Reaktion freigesetzte anorganische Phosphat.

[0184] Der Testansatz enthielt 50 mM Tris-HCl pH 8,3, 50 mM KCl, 2,5 mM MgCl₂, 0,5 mM ATP, 0,8 mM Dithiothreitol (DTT), 30 mM NaHCO₃, 0,1 mM Acetyl-CoA, 0,04% Rinderserumalbumin und 0,4 µg partiell gereinigtes ACCase-Enzym in einem finalen Volumen von 40 µl. Nach 45 Minuten Inkubation wurde die Reaktion mit 150 µl Malachitgrün-Lösung abgestoppt und die Extinktion bei 620 nach 30 Minuten ausgelesen.

[0185] Die Malachitgrün(MG)-Lösung wurde durch Mischen von 3 Teilen 0,6 mM MG-HCl-Lösung in destilliertem Wasser mit 1 Teil 8,5 mM Ammoniummolybdat in 4 M HCl hergestellt. Die Lösung wurde 30 Minuten

stehen gelassen. Nach Filtration durch einen 0.45 µm Polytetrafluorethylen(PTFE)-Filter wurden 0.1 Teile Triton X-100 (1.5%) in destilliertem Wasser hinzugegeben.

[0186] ACCase-Enzym wurde aus 9 Tage nach der Aussaat geernteten Haferkeimlingen extrahiert und partiell aufgereinigt durch 0–40% Ammoniumsulfat-Fällung gefolgt von einer Ionenaustausch-Chromatographie an Q-Sepharose.

Mode-of-action-Versuch

[0187] Vor der Bestimmung der Wirksamkeit im MCF-7 Modell wurde ein Teil der Testsubstanzen in einem „Mode of action“-Experiment untersucht. Prinzip dieses Experiments ist, dass die kurzzeitige Applikation einer Testsubstanz, die dazu in der Lage ist ACC 1 und/oder ACC2 im lebenden Organismus nach oraler Applikation zu inhibieren, im Tumor zu einer Verringerung von Malonyl-CoA führt. Experimentell wurden hierfür 2 Mio humane MCF-7 Brustkrebszellen in weibliche Nacktmäuse (NMRI-nude (nu/nu) mice, Taconic M&B A/S, 1 Tag zuvor Applikation eines Pellets zur Freisetzung von Östrogen über einen Zeitraum von mindestens 60 Tagen) subcutan injiziert. Sobald der Tumor eine Fläche von ca. 60–70 mm² erreicht hatte, erfolgte die orale Applikation der Testsubstanz über einen Zeitraum von 1–3 Tagen, anschließend wurde zu definierten Zeitpunkten der intratumorale Gehalt an Malonyl-CoA bestimmt und mit der Vehikelkontrolle verglichen. Die Methode ist beschrieben in Anal Chem. 2008 Aug 1;80(15): 5736–42. Epub 2008 Jul 9.)

Cell-Assays

[0188] In Übereinstimmung mit der Erfindung, wurden die Substanzen in Zell-basierten Assays getestet, das bedeutet die Fähigkeit der Substanzen die Tumorzellproliferation nach einer 96stündigen Substanzinkubation zu hemmen. Die Zellviabilität wurde mittels dem CellTiter-Glo[®] Luminescent Cell Viability Assay (Promega) getestet. Die Zellen wurden in einer Dichte von 2000–5000 Zellen/Well (abhängig von der Zelllinie) in 100 µl Wachstumsmedium auf 96well Microtiterplatten ausgesät. Für jede untersuchte Zelllinie, wurden Zellen auf eine separate Platte zur Bestimmung der Lumineszenz an t = 0 Stunden und t = 96 Stunden ausgesät. Nach einer Übernachtinkubation bei 37°C, wurden die Lumineszenzwerte für die t = 0 Proben bestimmt. Die Dosis-Platten für die t = 96 Stunden Zeitpunkte wurden mit in Wachstumsmedium verdünnten Substanzen behandelt. Die Zellen wurden dann für 96 Stunden bei 37°C inkubiert, anschließend die Lumineszenzwerte für die t = 96-Stunden Proben bestimmt. Für die Datenanalyse wurden die t = 0 Werte von den t = 96 Stunden Werte abgezogen für behandelte und unbehandelte Proben. Die prozentualen Unterschiede in der Lumineszenz zwischen mit Substanz behandelten und Kontrollwerten wurden benutzt um die prozentuale Wachstumshemmung zu bestimmen.

[0189] Die Substanzen wurden in folgenden Zelllinien untersucht, die beispielhaft die angegebenen Indikationen vertreten:

Zelllinie	Quelle	Indikation
MDA-MB-436	ATCC	Hormonrezeptor-negatives Mammakarzinom
MDA-MB-468	ATCC	Hormonrezeptor-negatives Mammakarzinom
HCC-1937	ATCC	BRCA-assoziiertes Mammakarzinom
MCF7	ATCC	Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom
Miapaca	ATCC	Pankreaskarzinom
786O	ATCC	Nierenzellkarzinom
PLC/PRF5	ATCC	Hepatozelluläres Karzinom
A431	ATCC	Karzinom der Haut
MDA-MB-435	ATCC	Malignes Melanom
NCI-H2135	ATCC	Nicht-Kleinzelliges Bronchialkarzinom
DLD1	ATCC	Kolorektales Karzinom
PC3	ATCC	Prostatakarzinom

Xenograft Modell

[0190] Zur Bestimmung der antitumoralen Wirksamkeit im lebenden Organismus wurden Xenograft-Modelle in immunsupprimierten Mäusen verwendet.

[0191] Zunächst wurde hierzu die maximal tolerierbare Dosis (MTD) nach folgendem Protokoll ermittelt: Weibliche Nacktmäuse (NMRI-nude (nu/nu) mice, Taconic M&B MS) erhielten über einen Zeitraum von 1, 2 oder 3 Wochen täglich oral eine definierte Dosis der Testsubstanz und wurden täglich bezüglich Sterblichkeit und Körpergewicht beobachtet. Als MTD definiert wurde die höchste verabreichbare Dosis, bei der während der Behandlungsphase und in der 7tägigen Nachbeobachtungszeit kein Tier starb und es nicht zu einem mehr als 10% Abfall des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangsgewicht kam.

[0192] Zur Bestimmung der antitumoralen Wirksamkeit wurden dann verschiedene Xenograftmodelle verwendet, in denen die Testsubstanzen an ihrer MTD sowie in niedrigeren Dosierungen gegeben wurden. Neben verschiedenen anderen Modellen wurde primär das Brustkrebsmodell mit humanen MCF-7 Zellen in weiblichen Nacktmäusen (NMRI-nude (nu/nu) mice, Taconic M&B A/S) verwendet. Hierfür wurden diesen Mäusen am Tag vor der Tumorzellimplantation ein Pellet zur Freisetzung von Östrogen über einen Zeitraum von mindestens 60 Tagen subcutan appliziert. Pro Tier wurden dann am nächsten Tag 2 Mio Tumorzellen in die Flanke subcutan injiziert. Die Therapie mit der Testsubstanz wurde begonnen, sobald der Tumor eine Fläche von ca. 25 mm² erreicht hatte. Die Therapie wurde dann unter 2–3 mal wöchentlicher Messung von Tumorfläche und Körpergewicht fortgesetzt, bis die durchschnittliche Tumorgröße in der Kontrollgruppe, die nur den Vehikel der Testsubstanz erhalten hatte, oder in einer der Behandlungsgruppen 120 mm² erreicht hatte. Zu diesem Zeitpunkt wurde der Versuch in allen Gruppen abgebrochen und die präparierten Tumore gewogen. Als primärer Erfolgsparameter wurde der T/C-Wert (durchschnittliches Tumorgewicht in der Therapiegruppe dividiert durch das durchschnittliche Tumorgewicht in der Vehikel-Kontrollgruppe) kalkuliert.

Analyse der ACC1 Expression in Tumor- and Normalgewebe

[0193] Die ACC1 Expression wurde mittels eines Microarrays bestimmt. Dafür wurde die RNA aus verschiedenen Tumorgeweben und den korrespondierenden Normalgeweben isoliert. Methodisch wurde Trizol RNA extraction Reagenz (Invitrogen) verwendet und eine Aufreinigung mittels des RNeasy Mini Kit (Qiagen) abgeschlossen. Ausserdem wurde ein DNase I (Qiagen) Verdau durchgeführt, um genomische DNA zu eliminieren. Zur Qualitätskontrolle wurde eine Analyse der totalen RNA mittels eines RNA LabChip auf einer Agilent Bioanalyzer 2100 Platform (Agilent Technologies) durchgeführt und die RNA Konzentration mittels des Peqlab NanoDrop Systems bestimmt. Zur Hybridisierung wurde der „one-cycle eukaryotic target labeling assay“ von Affymetrix verwendet und der Array anschliessend auf einem AffymetrixGeneChip 3000 scanner (Affymetrix) ausgelesen. Auswertung und Qualitätskontrolle erfolgten unter Verwendung der Expressionist Pro 4.0 Refiner (GeneData) Software.

Ergebnisse:

[0194] Tabelle 2 fasst die Ergebnisse der Enzymassays und des Mode-of-action-Versuches in Bezug auf die Verbindungen der Formel (I) zusammen.

Tab. 2

Beispiel Nr.	ACC1 IC50 [µmol/l]	ACC2 IC50 [µmol/l]	% Inhibition of Malonyl-CoA nach 7 h, 10 mg/kg (vs Vehicle)
1-1	0.46	8.8	39
1-2	0.28	0.37	96
1-3	0.45	5.4	
1-4	0.46	0.33	
1-5	0.287	8.242	82
1-6	0.30	5.2	68
1-7	1.7	0.087	89
1-8	0.79	0.81	

1-9	16.605	0.626	
1-10	0.550	6.402	
1-11	0.24	1.0	87
1-12	0.772	18.219	
1-13	0.353	18.936	
1-14	0.990	> 20	
1-15	0.742	> 20	
1-16	0.329	> 20	
1-17	0.334	4.021	
1-18	0.797	7.608	
1-19	0.874	6.965	
1-20	0.240	0.214	87
1-21	0.533	15.131	
1-22	0.969	0.695	
1-23	0.584	0.485	
1-24	0.34	0.21	91
1-25	0.495	3.356	
1-26	0.540	1.254	
1-27	0.472	> 20	
1-28	0.443	0.192	
1-29	0.27	1.9	93
1-30	0.542	0.300	82
1-31	0.963	5.956	
1-32	0.86	14	
1-33	0.359	0.535	88
1-34	0.47	9.4	
1-35	0.298	3.998	31
1-36	0.792	> 20	
1-37	0.810	> 20	
1-38	0.497	> 20	
1-39	0.663	> 20	
1-40	1.2	15	
1-41	0.751	> 20	
1-42	> 20	0.669	
1-43	0.304	10.240	
1-44	0.915	> 20	
1-45	0.776	3.608	
1-46	0.812	15.779	
1-47	0.923	> 20	
1-48	1.006	8.598	
1-49	0.24	9.9	
1-50	0.472	6.267	

1-51	0.473	4.913	
1-52	1.268	> 20	
1-53	0.506	0.214	43
1-54	0.22	1.1	61
1-55	0.918	0.465	
1-56	0.43	0.32	84
1-57	0.79	0.22	
1-58	0.362	11.486	
1-59	0.427	5.205	
1-60	0.237	2.334	
1-61	0.227	3.910	
1-62	0.690		
1-63	0.391	4.216	
1-64	0.985	16.443	
1-65	0.934	9.465	
1-66	0.409	1.542	
1-67	0.668	1.443	
1-68	0.489	4.860	
1-69	0.647	10.997	
1-70	0.675	1.839	
1-71	0.661	> 20	
1-72	1.179	2.340	
1-73	0.912	4.971	
1-74	0.656	16.428	
1-75	7.975	0.376	
1-76	0.201	0.233	96
1-77	0.327	0.860	96
1-78	0.795	1.729	
1-79	0.848	> 20	
1-80	0.695	> 20	
1-81	0.327	1.414	
1-82	0.542	0.433	
1-83	0.459	0.349	
1-84	0.455		
1-85	0.34	4.0	
1-86	0.541	3.302	
1-87	0.54	7.3	71
1-88	0.825	6.898	
1-89	0.858	> 20	

[0195] Tabelle V.2 fasst die Ergebnisse der Enzymassays in Bezug auf die Vergleichsverbindungen zusammen.

Tab. V.2

Beispiel Nr.	ACC1 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	ACC2 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	ACC-non human IC50 [$\mu\text{mol/l}$]
V-1	> 20	> 20	0.0005
V-2	> 20	> 20	0.04
V-3	> 20	> 20	0.002
V-4	5.4	> 20	0.02

[0196] Die Ergebnisse machen sehr deutlich, dass trotz struktureller naher Verwandtschaft keine Vorhersagen möglich sind, ob Strukturen, die nicht-humanes ACC inhibieren, auch Inhibitoren der humanen ACC's sind.

[0197] Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der Cell-Assays in Bezug auf Verbindungen gemäß der Formel (I) zusammen.

Tab. 3

Bsp. Nr.	MCF7 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	MDA-MB 436 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	MDA-MB 468 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	HCC 1937 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	Mia Paca IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	MDA-MB-435 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	786O IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	PLC/PRF5 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	A431 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	NCL H2135 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	DLD1 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	PC3 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]
1-1	0.8	0.14	0.274	1.08	0.827							
1-2	0.057											
1-3	0.31											
1-4	0.054											
1-5	0.230											
1-6	0.209	0.313	0.555	0.873	1.25							
1-7	0.057											
1-8	0.191											
1-9	0.287											
1-10	1.3											
1-11	0.124											
1-12	0.322											
1-13	0.410											
1-14												
1-15												
1-16												
1-17												
1-18												
1-19												
1-20	0.040											
1-21	0.392											
1-22	0.436											
1-23	0.262											
1-24	0.027											

1-25												
1-26	0.188											
1-27												
1-28												
1-29	0.032											
1-30	0.048											
1-31												
1-32	0.107											
1-33	0.027	0.07	0.074	0.108	0.193							
1-34	0.112											
1-35	0.094											
1-36												
1-37												
1-38												
1-39												
1-40												
1-41												
1-42	1.280											
1-43	1.220											
1-44												
1-45	0.626											
1-46												
1-47												
1-48	0.852											
1-49	0.640											
1-50												
1-51	0.253											
1-52	0.739											
1-53	0.070											
1-54	0.088											
1-55												
1-56	0.048	0.084	0.138	0.171	0.316				0.214			
1-57	0.250											
1-58												
1-59												
1-60												
1-61	0.175											
1-62												
1-63	0.306											
1-64												
1-65	0.844											
1-66												

1-67												
1-68												
1-69												
1-70												
1-71												
1-72	0.491											
1-73												
1-74	1.640											
1-75	0.310											
1-76	0.051											
1-77	0.045	0.066	0.077	0.317	0.238	0.14	0.404	3.89	0.205	0.033	0.875	2.2
1-78												
1-79												
1-80												
1-81	0.268											
1-82	0.181											
1-83	0.046											
1-84	1.020											
1-85	0.204											
1-86												
1-87	0.253											
1-88												
1-89												

ACC1 Expression in Tumor- und Normalgewebe

[0198] Die ACC1 Expression in Tumor- und korrespondierendem Normalgewebe wurde mittels Microarray bestimmt ([Fig. 1](#)). Die Expression von ACC1 war significant hochreguliert im Vergleich zum Normalgewebe in Mammakarzinomen, Kolorektalen Karzinomen, Bronchialkarzinomen und Pankreaskarzinomen.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- EP 99/01787 [0006]
- WO 99/48869 [0006, 0009, 0010, 0011, 0012, 0013, 0014, 0015]
- EP 1066258 B1 [0006]
- EP 0262399 A [0008]
- GB 2266888 A [0008]
- EP 355599 A [0008]
- EP 415211 A [0008]
- JP 12-053670 A [0008]
- EP 377893 A [0008]
- EP 442077 A [0008]
- EP 442073 A [0009]
- EP 456063 A [0009]
- EP 521334 A [0009]
- EP 596298 A [0009]
- EP 613884 A [0009]
- EP 613885 A [0009]
- WO 95/01971 [0009]
- WO 95/26954 [0009, 0010]
- WO 95/20572 [0009]
- EP 0668267 A [0009]
- WO 96/25395 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013]
- WO 96/35664 [0009, 0010, 0012, 0013]
- WO 97/01535 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013]
- WO 97/02243 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013, 0013]
- WO 97/36868 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013]
- WO 97/43275 [0009]
- WO 98/05638 [0009, 0010, 0011, 0012]
- WO 98/06721 [0009, 0010]
- WO 98/25928 [0009, 0010, 0011]
- WO 99/24437 [0009]
- WO 99/43649 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013, 0014, 0015]
- WO 99/55673 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013, 0014, 0015]
- WO 01/17972 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013, 0014, 0015, 0016, 0021]
- WO 01/23354 [0009, 0010, 0011]
- WO 01/74770 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013, 0014, 0015]
- WO 03/013249 [0009, 0009, 0011, 0012, 0013, 0015]
- WO 03/062244 [0009, 0014, 0016]
- WO 2004/007448 [0009]
- WO 2004/024688 [0009]
- WO 04/065366 [0009]
- WO 04/080962 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013, 0014, 0015, 0016]
- WO 04/111042 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013, 0014, 0015, 0016]
- WO 05/044791 [0009]
- WO 05/044796 [0009]
- WO 05/048710 [0009]
- WO 05/049569 [0009]
- WO 05/066125 [0009]
- WO 05/092897 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013, 0014, 0015, 0016]
- WO 06/000355 [0009, 0010]
- WO 06/029799 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013, 0014, 0015, 0016]
- WO 06/056281 [0009]
- WO 06/056282 [0009]
- WO 06/089633 [0009]
- WO 07/048545 [0009, 0010]
- DE 102005059892 A [0009]
- WO 07/073856 [0009, 0010]
- WO 07/096058 [0009, 0010, 0011, 0012, 0013, 0014, 0015, 0016, 0017]
- WO 07/121868 [0009, 0010]
- WO 07/140881 [0009, 0010]
- WO 08/067873 [0009]
- WO 08/067910 [0009]
- WO 08/067911 [0009, 0010]
- WO 08/138551 [0009]
- WO 09/015801 [0009]
- WO 09/039975 [0009]
- WO 09/049851 [0009]
- EP 2008/005973 [0009, 0010]
- EP 2008/007517 [0009, 0010]
- EP 08153002 [0009]
- EP 08170489 [0009]
- WO 99/16748 [0009, 0010, 0011]
- JP 14205984 A [0009]
- WO 06/024411 [0009]
- DE 4014420 A [0010, 0010]
- EP 528156 A [0010]
- EP 647637 A [0010]
- WO 96/20196 [0010]
- WO 04/024688 [0010]
- WO 08/083950 [0010]
- WO 95/26345 [0011]
- EP 588137 A [0012]
- WO 97/16436 [0012]
- WO 97/19941 [0012]
- WO 94/14785 [0013]
- US 4283348 [0014, 0015]
- US 4338122 [0014]
- US 4436666 [0014, 0015]
- US 4526723 [0014, 0015]
- US 4551547 [0014]
- US 4632698 [0014]
- WO 96/01798 [0014]
- WO 96/03366 [0014]

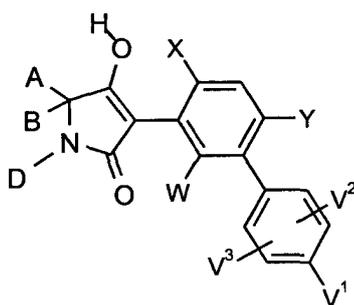
- WO 97/14667 [0014]
- WO 98/39281 [0014]
- WO 07/080066 [0014]
- EP 08166352 [0014]
- DE 2361084 A [0014]
- US 4175135 [0015]
- US 4256657 [0015]
- US 4256658 [0015]
- US 4256659 [0015]
- US 4257858 [0015]
- US 4303669 [0015]
- US 4351666 [0015]
- US 4409153 [0015]
- US 4613617 [0015]
- US 4659372 [0015]
- DE 2813341 A [0015]
- WO 08/071405 [0015]
- WO 08/110307 [0015]
- WO 08/110308 [0015]
- WO 09/074314 [0015]
- WO 08/145336 [0015]
- WO 92/16510 [0016]
- EP 508126 A [0016]
- WO 96/11574 [0016]
- WO 96/21652 [0016]
- WO 99/47525 [0016]
- WO 01/17351 [0016]
- WO 01/17352 [0016]
- WO 01/17353 [0016]
- WO 01/17973 [0016]
- WO 03/028466 [0016]
- WO 05/005428 [0016]
- WO 05/016873 [0016]
- JP 0832530 [0017]
- JP 11152273 [0017]
- WO 01/79204 [0017]
- WO 03/01045 [0017]
- WO 95/14012 [0018]
- WO 01/98288 [0018]
- WO 07/09658 [0018]
- WO 2008/022725 [0019]
- WO 2005/089118 [0020]
- WO 2007/039286 [0020]
- EP 394889 A [0021]
- WO 92/07837 [0021]
- US 5728831 [0021]
- WO 03/048138 [0021]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Kim, 1997 [0002]
- Harwood, 2005 [0002]
- Tong, 2005 [0002]
- LuTFI ABU-ELHEIGA, et al, 1995 [0002]
- Jane WIDMER, et al. 1996 [0002]
- Bianchi et al., 1990 [0002]
- Milgraum LZ, et al., 1997 [0002]
- Swinnen, et al., 2006 [0003]
- Abu-Elheiga, et al. 2005 [0003]
- Abu-Elheiga et al., 2001, 2003 [0003]
- Oh et al., 2005 [0003]
- Swinnen, et al., 2004 [0004]
- Heemers, et al., 2000 [0004]
- Swinnen, et al., 2002 [0004]
- Rossi, et al., 2003 [0004]
- Milgraum, et al., 1997 [0004]
- Yahagi, et al., 2005 [0004]
- S. Suzuki et al. Chem. Pharm. Bull. 15 1120 (1967) [0007]
- Liebigs Ann. Chem. 1985, 1095 [0007]
- Ito M. et al. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 67, 1230–1238, (2003) [0009]
- Campbell et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, (8) 1567–76 [0010]
- A. M. Chirazi, T. Kappe und E. Ziegler, Arch. Pharm. 309, 558 (1976) [0012]
- K.-H. Boltze und K. Heidenbluth, Chem. Ber. 91, 2849 [0012]
- E. Ziegler und E. Steiner, Monatsh. 95, 147 (1964) [0013]
- R. Ketcham, T. Kappe und E. Ziegler, J. Heterocycl. Chem. 10, 223 (1973) [0013]
- Micklefield et al., Tetrahedron, (1992), 7519–26 [0014]
- Edwards et al., J. Chem. Soc. S, (1967), 405–9 [0014]
- J. Economic Entomology, 66, (1973), 584 [0014]
- Wheeler, T. N., J. Org. Chem. 44, 4906 (1979) [0015]
- Kappe et al., Arch. Pharm. 309, 558–564 (1976) [0018]
- White, J. D., Brenner, J. B., Deinsdale, M. J., J. Amer. Chem. Soc. 93, 281–282 (1971) [0018]
- Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) [0133]
- Anal Chem. 2008 Aug 1;80(15): 5736–42. Epub 2008 Jul 9. [0187]

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



(I)

in welcher

X für Halogen steht oder

für einen gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituierten C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxyrest, und

W und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen oder

für einen gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituierten C_1 - C_3 -Alkylrest, und

V^1 , V^2 und V^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Halogen stehen oder für einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Halogenalkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, C_1 - C_3 -Halogenalkoxy- oder C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -Alkylrest, und/oder

V^1 und V^2 mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten und gegebenenfalls mindestens ein weiteres Heteroatom enthaltenden Zyklus T^1 mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome mit Halogen und/oder einem C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können,

A für Wasserstoff steht oder

für einen gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkylrest oder

für einen C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder 4- bis 7-gliedrigen monocyclischen Heterocyclrest, die mit Halogen und/oder einem C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können, und

B für Wasserstoff steht oder für einen C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkylrest, oder

A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Zyklus T^2 mit 3 bis 8 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 ,

wobei R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander stehen

a) für Halogen oder Hydroxy oder

b) für einen gegebenenfalls im Alkylteil mit Hydroxy substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -alkoxy-, Halogen- C_1 - C_3 -alkyl- oder Halogen- C_1 - C_3 -alkoxyrest und/oder

c) zwei der Reste R^1 , R^2 und R^3 gemeinsam mit dem oder den Ringatomen des Zyklusses T^2 , an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Zyklus T^3 mit 5 bis 7 Ringatomen bilden können, der ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit den Resten R^4 , R^5 und R^6 ,

wobei R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander stehen für einen C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxyrest, und

D für Wasserstoff steht oder

für einen C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkylrest oder

für einen C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder 4- bis 7-gliedrigen monocyclischen Heterocyclrest,

wobei die genannten Reste gegebenenfalls mit Halogen und/oder Hydroxy und/oder einem C_1 - C_3 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_3 -Alkyl-, C_1 - C_3 -Alkoxy-, Halogen- C_1 - C_3 -Alkoxy- und/oder C_1 - C_3 -Alkoxy- C_1 - C_3 -Alkylrest ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können, oder

A und D gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthaltenden Zyklus T^4 mit 5 bis 7 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R^7 , R^8 und R^9 ,

wobei R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander stehen für Halogen oder einen C_1 - C_3 -Alkyl- oder C_1 - C_3 -Alkoxyrest,

zur Verwendung als Arzneimittel.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 gemäß Formel (I), in welcher X für Chlor oder für einen Methylrest steht, zur Verwendung als Arzneimittel.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 gemäß Formel (I), in welcher W und Y Wasserstoff oder für einen Methylrest stehen, zur Verwendung als Arzneimittel.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 gemäß Formel (I), in welcher V¹ für Chlor, Fluor oder einen Methylrest und V² und V³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor stehen, zur Verwendung als Arzneimittel.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 gemäß Formel (I), in welcher A für Wasserstoff oder für einen C₁-C₄-Alkyl, Methoxy-C₁-C₂-alkyl- oder für einen C₃-C₆-Cycloalkylrest steht, zur Verwendung als Arzneimittel.

6. Verbindungen nach Anspruch 1 gemäß Formel (I), in welcher A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten, gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenden Zyklus T² mit 5 bis 6 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R¹, R² und R³, wobei R¹, R² und R³ unabhängig voneinander stehen

a) für einen C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Methoxy-C₁-C₂-alkyl-, 2,2,2-Trifluorethoxyrest und/oder

b) zwei der Reste R¹, R² und R³ gemeinsam mit dem Ringatom des Zyklusses T², an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome enthaltenden Zyklus T³ mit 5 oder 6 Ringatomen bilden können, der ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Methylrest, zur Verwendung als Arzneimittel.

7. Verbindungen nach Anspruch 1 gemäß Formel (I), in welcher B für Wasserstoff oder für einen Methylrest steht, zur Verwendung als Arzneimittel.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 gemäß Formel (I), in welcher D für Wasserstoff steht, zur Verwendung als Arzneimittel.

9. Verbindungen nach Anspruch 1 gemäß Formel (I), in welcher X für Chlor steht oder für einen Methylrest steht, und W und Y unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für einen Methylrest stehen, V¹ für Wasserstoff, Chlor oder Fluor steht oder für einen Methyl- oder einen Trifluormethylrest, und V² und V³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Fluor stehen, A für Wasserstoff oder für einen C₁-C₄-Alkyl, Methoxy-C₁-C₂-alkyl- oder für einen C₃-C₆-Cycloalkylrest steht, B für Wasserstoff oder für einen Methylrest steht, oder A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten, gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenden Zyklus T² mit 3 bis 8 Ringatomen bilden, dessen ringbildenden Atome ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit den Resten R¹, R² und R³, wobei R¹, R² und R³ unabhängig voneinander stehen

a) für einen C₁-C₃-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Methoxy-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₂-Alkoxy-ethoxy-, 2,2,2-Trifluorethoxyrest und/oder

b₁) zwei der Reste R¹, R² und R³ gemeinsam mit dem Ringatom des Zyklusses T², an dem sie gebunden sind, einen weiteren gesättigten, gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome enthaltenden Zyklus T³ mit 5 oder 6 Ringatomen bilden können, der ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Methylrest, oder

b₂) zwei der Reste R¹, R² und R³ gemeinsam mit den benachbarten Ringatomen des Zyklusses T², an denen sie gebunden sind, einen weiteren aromatischen Zyklus T³ mit 6 Ringatomen bilden können, und D für Wasserstoff steht oder für einen C₁-C₄-Alkyl- oder C₃-C₆-Cycloalkylrest, zur Verwendung als Arzneimittel.

10. Verwendung einer Verbindung gemäß Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikamentes.

11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Medikamentes für die Therapie von Tumorerkrankungen.

12. Verwendung nach Anspruch 11 zur Herstellung eines Medikaments für die Therapie von Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Hepatozellulären Karzinomen, Malignen Melanomen und anderen Hauttumoren, Nicht-Kleinzelligen, Bronchialkarzinomen, Kolorektalen Karzinomen und Prostatakarzinomen.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

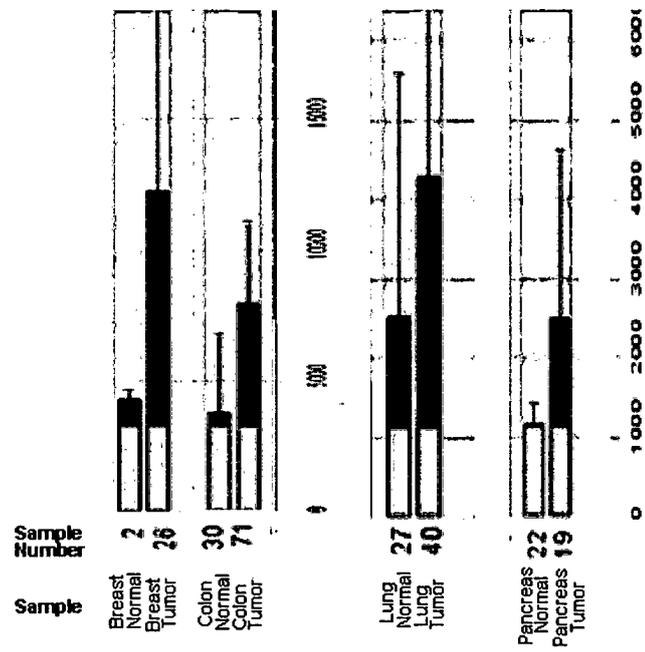


Fig. 1.