



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 19 680 T2 2007.12.27**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 453 792 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 19 680.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/36999**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 797 133.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/043975**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.11.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.05.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **18.04.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.12.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 235/84 (2006.01)**

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

333081 P 19.11.2001 US

334000 P 28.11.2001 US

362752 P 08.03.2002 US

(73) Patentinhaber:

**Elan Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco,
Calif., US; Pharmacia & Upjohn Co. LLC,
Kalamazoo, Mich., US**

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(72) Erfinder:

**ROMERO, Arthur Glenn, Kalamazoo, MI 49009,
US; SCHOSTAREZ, Heinrich, Portage, MI 49024,
US; ROELS, Christina M, Battle Creek, MI 49015,
US**

(54) Bezeichnung: **AMIN-1,2- UND -1,3-DIOLVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON
ALZHEIMER-KRANKHEIT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

Gebiet der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft Amin-1,2- und -1,3-diol-derivate und genauer solche Verbindungen, die nützlich sind zur Behandlung und/oder Prävention von Alzheimer-Krankheit und ähnlichen Krankheiten. Genauer betrifft die Erfindung substituierte Amin-1,2- und -1,3-diole, die β -Sekretase inhibieren können, ein Enzym, das ein Amyloid-Vorläuferprotein abspaltet zur Erzeugung von Amyloid- β -peptid (A beta), einer Hauptkomponente der in den Gehirnen von an Alzheimer Leidenden gefundenen Amyloidplaques.

Beschreibung des verwandtes Gebiets

[0002] Die Alzheimer-Krankheit (AD) ist eine progressive degenerative Krankheit des Gehirns, die vor allem mit dem Altern zusammenhängt. Die klinische Darstellung von AD ist gekennzeichnet durch einen Verlust des Gedächtnisses, Wahrnehmung, Verständnis, Beurteilungsvermögen und Orientierung. Beim Fortschreiten der Krankheit sind auch motorische, sensorische und linguistische Fähigkeiten betroffen, bis eine globale Beeinträchtigung multipler kognitiver Funktionen vorhanden ist. Diese kognitiven Verluste treten allmählich auf, aber führen typischerweise zu schweren Beeinträchtigungen und letztendlich Tod innerhalb von vier bis zwölf Jahren.

[0003] Alzheimer-Krankheit ist gekennzeichnet durch zwei haupt-pathologische Beobachtungen im Gehirn: Alzheimer-Fibrillenveränderungen und β -Amyloid (oder neuritische) Plaques, hauptsächlich bestehend aus einem Aggregat eines Peptidfragments, das als A beta bekannt ist. Individuen mit AD zeigen charakteristische β -Amyloid-Abscheidungen im Gehirn (β -Amyloid-Plaques) und in cerebralen Blutgefäßen (β -Amyloidangiopathie) sowie Alzheimer-Fibrillenveränderungen. Alzheimer-Fibrillenveränderungen treten nicht nur bei Alzheimer-Krankheit, sondern auch bei anderen Demenz erzeugenden Störungen auf. Bei der Autopsie werden eine große Anzahl dieser Schädigungen in Gebieten des menschlichen Gehirns gefunden, die wichtig für das Gedächtnis und die Wahrnehmung sind.

[0004] Eine geringere Anzahl dieser Läsionen in einer mehr eingeschränkten anatomischen Verteilung werden in den Gehirnen der meisten älteren Menschen gefunden, die keine klinische AD zeigen. Amyloidogene Plaques und vaskuläre amyloide Angiopathie kennzeichnen ebenfalls die Gehirne von Individuen mit Trisomie 21 (Down-Syndrom), hereditärer cerebraler Blutung mit Amyloidase vom holländischen Typ (HCHWA-D) und anderen neurodegenerativen Störungen. β -Amyloid ist eine definierende Eigenschaft von AD, von der heutzutage angenommen wird, dass es sich um einen kausalen Vorläufer oder Faktor in der Entwicklung der Krankheit handelt. Die Abscheidung von A beta in Gebieten des Gehirns, die für kognitive Aktivitäten verantwortlich ist, ist ein Hauptfaktor in der Entwicklung von AD. β -Amyloid-Plaques setzen sich überwiegend zusammen aus Amyloid- β -Peptid (A beta, ebenfalls manchmal als betaA4 bezeichnet). Ein A-beta-Peptid wird durch die Proteolyse des Amyloid-Vorläuferproteins (APP) erhalten und umfasst 39–42 Aminosäuren. Verschiedene Proteasen mit Namen Sekretasen, sind an der Erzeugung von APP beteiligt.

[0005] Die Abspaltung von APP am N-Terminus des A- β -Peptids durch β -Sekretase und am C-Terminus durch eine oder mehrere γ -Sekretasen macht den β -amyloidogenen Pfad aus, d.h. den Pfad, durch den A beta gebildet wird. Abspaltung von APP durch α -Sekretase führt zu α -sAPP, eine abgeschiedene Form von APP, die nicht in β -Amyloid-Plaquebildung resultiert. Dieser alternative Pfad schließt die Bildung von A- β -Peptid aus. Die Beschreibung der proteolytischen Prozessfragmente von APP findet sich z.B. in US-Patent Nrn. 5,441,870; 5,721,130 und 5,942,400.

[0006] Eine Aspartylprotease wurde als Enzym identifiziert, das für die Verarbeitung von APP an der β -Sekretase verantwortlich ist. Das β -Sekretaseenzym wurde offenbart unter Verwendung einer Vielzahl von Nomenklaturen einschließlich BACE, Asp und Memapsin. Siehe z.B. Sindha et al., 1999, Nature 402:537–554 (p501) und PCT-Anmeldung Nr. WO00/17369.

[0007] Verschiedene Beweisanzeichen deuten darauf hin, dass die progressive cerebrale Abscheidung von β -Amyloidpeptid (A beta) eine schöpferische Rolle in der Pathogenese von AD spielt und kognitive Symptome um Jahre oder Dekaden vorangehen kann. Siehe z.B. Selkoe, 1991, Neuron 6:487. Die Freisetzung von A beta aus in Kultur gewachsenen neuronalen Zellen und die Gegenwart von A beta in Hirnflüssigkeit (CSF) von sowohl normalen Individuen als auch AD-Patienten wurde gezeigt. Siehe z.B. Seubert et al., 1992,

Nature 359:325–327.

[0008] Es wurde vorgeschlagen, das sich A-beta-Peptid als Ergebnis der APP-Verarbeitung durch beta-Sekretase akkumuliert, somit ist die Inhibierung dieser Enzymaktivität zur Behandlung von AD wünschenswert. Es wird angenommen, dass die in vivo-Bearbeitung von APP an der β -Sekretase-Abspaltungsstelle der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der A-beta-Produktion ist, und es ist somit ein therapeutisches Ziel für die Behandlung von AD. Siehe z.B. Sabbagh, M., et al., 1997, Alz. Dis. Rev. 3, 1–19.

[0009] BACE1 knockout Mäuse können kein A beta erzeugen und stellen einen normalen Phenotypen dar. Wenn sie mit transgenen Mäusen gekreuzt werden, die APP überexprimieren, zeigen die Nachkommen verminderte Mengen an A beta in Gehirnextrakten, verglichen mit Kontrolltieren (Luo et al., 2001 Nature Neuroscience 4:231–232). Dieser Beweis unterstützt den Vorschlag weiter, dass die Inhibierung der β -Sekretase-Aktivität und Reduktion von A beta im Gehirn ein therapeutisches Verfahren zur Behandlung von AD und anderen β -amyloiden Störungen bereitstellt.

[0010] Zur Zeit gibt es keine wirksamen Behandlungen zum Aufhalten, Verhindern oder Umkehren des Fortschreitens von Alzheimer-Krankheit. Deshalb gibt es eine dringende Notwendigkeit für pharmazeutische Mittel, die das Fortschreiten von Alzheimer-Krankheit verlangsamen und/oder sie an erster Stelle verhindern können.

[0011] Verbindungen, die wirksame Inhibitoren von β -Sekretase sind, die die β -Sekretase-vermittelte Abspaltung von APP inhibieren, die wirksame Inhibitoren der A-beta-Produktion sind und/oder wirksam sind zur Reduktion von Amyloid- β -Abscheidungen oder Plaques, werden zur Behandlung und Prävention von Erkrankungen benötigt, die durch Amyloid- β -Abscheidungen oder Plaques gekennzeichnet sind, wie AD.

[0012] Es wurden verschiedene pharmazeutische Mittel zur Behandlung von Alzheimer-Krankheit vorgeschlagen, jedoch ohne wirklichen Erfolg.

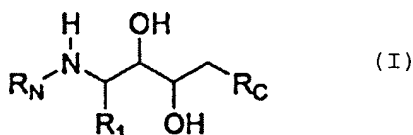
[0013] Die internationale Patentanmeldung WO 01/70672 schlägt substituierte Hydroxyethylenverbindungen zur Behandlung von Alzheimer-Krankheit vor.

[0014] Derzeit gibt es keine wirksamen Behandlungen zum Aufhalten, Verhindern oder Umkehren der Progression von Alzheimer-Krankheit. Deshalb gibt es eine dringende Notwendigkeit für Verbindungen, die die A-beta-Peptidproduktion und/oder Abscheidung im Gehirn verlangsamen können, wobei es sich um einen therapeutischen Ansatz zur Behandlung von Alzheimer-Krankheit handelt.

Zusammenfassung der Erfindung

[0015] Die Erfindung stellt Verbindungen der nachstehenden Formeln, die Verbindung enthaltende Zusammensetzungen und Verfahren, die bei der Behandlung von Alzheimer-Krankheit nützlich sind, bereit. Genauer stellt sie Verbindungen bereit, die die β -Sekretase inhibieren können, ein Enzym, das ein Amyloid-Vorläuferprotein abspaltet zur Erzeugung von A-beta-Peptid, eine Hauptkomponente der Amyloid-Plaques, die in den Gehirnen von an Alzheimer Leidenden gefunden werden.

[0016] Entsprechend, in einem breiten Aspekt, zieht die Erfindung Verbindungen gemäß Anspruch 1 der Formel (I) in Betracht:



und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Ester davon, worin R_N ist:

(I) $R_{N-1}-X_N-$, worin X_N -CO- ist,

worin R_{N-1}

(A) R_{N-Aryl} ist, worin R_{N-Aryl} Phenyl ist; gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können, und bedeuten:

(1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C $\equiv$ N, -CF $_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und -NR $_{1-a}$ R $_{1-b}$, worin R $_{1-a}$ und R $_{1-b}$ bei jedem Auftreten unabhängig H oder C_1-C_6 -Alkyl sind,

(2) -OH,

- (3) $-\text{NO}_2$,
 (4) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$,
 (5) $-\text{CO}_2\text{H}$,
 (6) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
 (7) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$, worin $\text{R}_{\text{N-2}}$ und $\text{R}_{\text{N-3}}$ gleich oder unterschiedlich sind, und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) $-\text{H}$,
 (b) $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:
 (i) $-\text{OH}$ und
 (ii) $-\text{NH}_2$,
 (c) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Gruppen, die unabhängig $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ oder $-\text{I}$ sind,
 (d) C_3-C_7 -Cycloalkyl,
 (e) $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{-Alkyl})-\text{C}_3-\text{C}_7\text{-cycloalkyl}$,
 (f) $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-alkyl})$,
 (g) $-\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenyl, mit 1 oder 2 Doppelbindungen,
 (h) $-\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkynyl, mit 1 oder 2 Dreifachbindungen,
 (i) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylkette, mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,
 (j) $-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$, worin $\text{R}_{1-\text{Aryl}}$ bei jedem Auftreten unabhängig Phenyl, Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl oder Tetralinyl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:
 (i) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$ und C_1-C_3 -Alkoxy,
 (ii) C_2-C_6 -Alkenyl, mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$,
 (iii) C_2-C_6 -Alkynyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$,
 (iv) $-\text{F}$, Cl , $-\text{Br}$ und $-\text{I}$,
 (v) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 $-\text{F}$,
 (vi) $-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$,
 (vii) $-\text{OH}$,
 (viii) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
 (ix) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$,
 (x) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})$,
 (xi) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$,
 (xii) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$ oder
 (xiii) $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})$,
 (k) $-\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$, worin $\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyll, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyll, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranlyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranlyl, Benzothiopyranlyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-N-oxid, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl, N-Oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalinyll-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyll-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranlyl-S-oxid und Benzothiopyranlyl-S,S-dioxid, worin die $\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$ gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2 oder 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

- (i) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ und C_1-C_3 -Alkoxy,
- (ii) C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (iii) C_2-C_6 -Alkynyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$ sind
- (iv) -F, -Cl, -Br und -I,
- (v) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
- (vi) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (vii) -OH,
- (viii) $-C\equiv N$,
- (ix) $(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (x) $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6$ -Alkyl),
- (xi) $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (xii) $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (xiii) $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6$ -Alkyl)
- (xv) $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$,
- (1) $-R_{1-Heterozyklus}$ worin $R_{1-Heterozyklus}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-S-oxid, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Homopiperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Oxazolidinonyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrofuryl, Dihydropyranyl, Tetrahydrothienyl-S-oxid, Tetrahydrothienyl-S,S-dioxid und Homothiomorpholinyl-S-oxid, worin die $R_{1-Heterozyklus}$ gruppe gebunden ist durch ein Atom der Stamm- $R_{1-Heterozyklus}$ gruppe, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $R_{1-Heterozyklus}$ gruppe das Wasserstoff und seine Bindung ersetzt, wobei der Heterozyklus gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:
- (a) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ und C_1-C_3 -Alkoxy,
- (b) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (c) C_2-C_6 -Alkynyl, mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$
- (d) Halogen,
- (e) C_1-C_6 -Alkoxy,
- (f) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
- (g) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (h) -OH,
- (i) $-C\equiv N$,
- (j) $(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8$ -Cycloalkyl), gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (k) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4$ -Alkyl),
- (l) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (m) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (n) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6$ -Alkyl),
und
- (o) =O,
- (p) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$
- (q) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)$
- (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$ -Alkyl),
- (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ -Alkenyl mit 1, 2 oder 3 Doppelbindungen),
- (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ -Alkynyl mit 1, 2 oder 3 Dreifachbindungen),
- (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_8$ -Cycloalkyl),
- (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,
- (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,

- (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei, drei oder vier Gruppen, die unabhängig C_1-C_6 -Alkyl sind,
 (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-\text{Aryl}})$,
 (c) C_2-C_6 -Alkenyl,
 (d) C_2-C_6 -Alkynyl und
 (e) $-(CH_2)_{0-2}-C_2-C_8$ -Cycloalkyl,
 (17) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$,
 (18) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,
 (19) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (20) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,
 (21) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (22) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 (23) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
 (24) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 (25) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (26) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,
 (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,
 (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
 (29) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ oder
 (30) $-(CH_2)_{1-4}-(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})$,
 worin R_1 $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-\text{Aryl}})$ ist, worin n_1 eins ist und worin $R_{1-\text{Aryl}}$ Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten am Arylring:
 (A) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (B) C_2-C_6 -Alkenyl, mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (C) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (D) -F, -Cl, -Br oder -I,
 (F) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
 (G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} wie nachstehend definiert sind,
 (H) -OH,
 (I) $-C\equiv N$,
 (J) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (K) $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 (L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (N) $SO_2(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 worin R_{20} H ist,
 worin R_C $-O-R_A$ oder $-X-R_A$ ist, worin X -NH- oder $-N(R_A)-$ ist,
 worin R_A ist:
 (I) $-C_1-C_{10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-OC=O$ $NR_{1-a}R_{1-b}$, $-S(=O)_{0-2}$ R_{1-a} , $-NR_{1-a}C=O$ $NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C=O$ $NR_{1-a}R_{1-b}$ und $-S(=O)_2$ $NR_{1-a}R_{1-b}$, worin
 R_{1-a} und R_{1-b} bei jedem Auftreten unabhängig H oder C_1-C_6 -Alkyl sind,
 (II) $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl, $-CO_2H$, $-CO_2-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (III) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}$, worin R_{C-x} und R_{C-y} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
 -H,
 C_1-C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 -OH,

C₁-C₄-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Halogen, -(CH₂)₀₋₄C₃-C₈-Cycloalkyl,
 C₂-C₆-Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,
 C₂-C₆-Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen,
 und
 Phenyl,
 oder

R_{C-x} oder R_{C-y} werden mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengenommen zur Bildung eines Kohlenstoffrings aus drei, vier, fünf, sechs oder sieben Kohlenstoffatomen, worin ein Kohlenstoffatom gegebenenfalls ersetzt ist durch eine Gruppe, ausgewählt aus -O-, -S-, SO₂, -NR_{N-2} und R_{C-Aryl}, worin

R_{C-Aryl} bei jedem Auftreten gegebenenfalls ist: Phenyl; Naphthyl; Tetralinyl; Indanyl; Dihydronaphthyl; oder 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind:

(1) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, Halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},

(2) -OH,

(3) -NO₂,

(4) Halogen,

(5) -CO₂H,

(6) -C≡N,

(7) -(CH₂)₀₋₄-CO-NR_{N-2}R_{N-3}, worin

R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

(a) -H,

(b) -C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

(i) -OH und

(ii) -NH₂,

(c) -C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig -F, -Cl, -Br, -I oder OH sind,

(d) -C₃-C₇-Cycloalkyl,

(e) -(C₁-C₂-Alkyl)-(C₃-C₇-Cycloalkyl),

(f) -(C₁-C₆-Alkyl)-O-(C₁-C₃-Alkyl),

(g) -C₂-C₆-Alkenyl,

(h) -C₂-C₆-Alkynyl,

(i) -C₁-C₆-Alkylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,

(j) -R_{1-Aryl}, worin R_{1-Aryl} bei jedem Auftreten unabhängig Phenyl, Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl oder Tetralinyl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(i) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR_{1-a}R_{1-b}, -C≡N, -CF₃ und C₁-C₃-Alkoxy,

(ii) C₂-C₆-Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},

(iii) C₂-C₆-Alkynyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},

(iv) -F, -Cl, -Br und -I,

(v) -C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 -F,

(vi) -NR_{N-2}R_{N-3},

(vii) -OH

(viii) -C≡N,

(ix) C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},

(x) -CO-(C₁-C₄-Alkyl),

(xi) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b},

(xii) -CO-NR_{1-a}R_{1-b} oder

(xiii) SO₂(C₁-C₄-Alkyl),

(k) -R_{1-Heteroaryl}, worin R_{1-Heteroaryl} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, In-

dolizinyll, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyll, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phonothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzoisoxazinyl, Benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranyl, Benzothiopyranyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-N-oxid, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinyll, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyll-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalinyll-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyll-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranyl-S-oxid und Benzothiopyranyl-S,S-dioxid,

worin die $R_{1-\text{Heteroaryl}}$ Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(i) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ und C_1 - C_3 -Alkoxy,

(ii) C_2 - C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $NR_{1-a}R_{1-b}$ sind,

(iii) C_2 - C_6 -Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(iv) -F, -Cl, -Br und -I,

(v) $-C_1$ - C_6 -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(vi) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(vii) -OH,

(viii) $-C\equiv N$,

(ix) $(CH_2)_{0-4}-C_3$ - C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(x) $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,

(xi) $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(xii) $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(xiii) $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,

(xiv) $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2$ und

(xv) $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$,

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkyl})$,

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkenyl})$,

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkinyl})$,

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$, worin

$R_{1-Heterozyklus}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-S-oxid, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Homopiperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Oxazolidinonyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrofuryl, Dihydropyranyl, Tetrahydrothienyl-S-oxid, Tetrahydrothienyl-S,S-dioxid und Homothiomorpholinyl-S-oxid,

worin die $R_{1-Heterozyklus}$ Gruppe gebunden ist durch ein Atom der Stamm- $R_{1-Heterozyklus}$ Gruppe, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $R_{1-Heterozyklus}$ Gruppe das Wasserstoff und seine Bindung ersetzt, wobei der Heterozyklus gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(a) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ und C_1 - C_3 -Alkoxy,

(b) C_2 - C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(c) C_2 - C_6 -Alkinyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

- (d) Halogen,
 (e) C_1-C_6 -Alkoxy,
 (f) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
 (g) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (h) -OH,
 (i) $-C\equiv N$,
 (j) $(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (k) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 (l) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (m) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (n) $-(CH_2)_{0-4}SO_2(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
 (o) =O,
 (p) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$
 (q) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$
 (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyrrolidinonyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Pyridyl-N-oxid, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig C_1-C_6 -Alkyl darstellen,
 (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$, worin R_{N-5} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Aryl})$,
 (c) C_2-C_6 -Alkenyl,
 (d) C_2-C_6 -Alkinyl,
 (e) C_3-C_7 -Cycloalkyl und
 (f) $-(CH_2)_{0-4}-(R_{1-Heteroaryl})$,
 (17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8\text{-Alkyl})$,
 (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}\text{-Alkyl})$,
 (20) $-(CH_2)_{0-4}SO_2(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
 (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ oder }R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$,
 (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ oder }R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,
 (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H\text{ oder }R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,
 (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
 (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)(OR_{100})_2$, worin R_{100} unabhängig H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,
 (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,
 (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,
 (33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$,
 (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$, worin die Alkylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei, vier oder fünf Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus F, Cl, Br und I,
 (35) $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})$,
 (36) C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (37) C_2-C_6 -Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$, und
 (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H\text{ oder }R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$;
 (IV) $(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}$ worin $R_{C-Heteroaryl}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyll, Indazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranlyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahy-

drofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranlyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Henoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranyl, Benzothiopyranyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Imidazopyrazolyl, Chinazolinonyl, Pyrazopyridyl, Benzooxadiazolyl, Dihydropyrimidinonyl, Dihydrobenzofuranonyl, Pyridinyl-N-oxid, Pyrrollyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolinyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalinyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyl-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrollyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranyl-S-oxid und Benzothiopyranyl-S,S-dioxid,

worin die $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe durch ein Atom der Stamm- $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe gebunden ist, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe das Wasserstoffatom und seine Bindung ersetzt, worin das Heteroaryl gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) $-CO-OH$,

(6) $-C\equiv N$,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkyl)$,

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkenyl$ mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen),

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkinyl$ mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen),

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$,

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$,

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8-Alkyl)$,

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_{1-12}-Alkyl)$,

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$,

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ oder $R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6-Alkyl)$,

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)(OR_{100})_2$, worin R_{100} -H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$,

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6-Alkyl$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),

(35) $C_3-C_7-Cycloalkyl$,

(36) $C_2-C_6-Alkenyl$, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(37) $C_2-C_6-Alkinyl$, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ oder $R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$,

(39) $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,

(V) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}-R_{101}-R_{C-Aryl}$,

(VI) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}-R_{101}-R_{C-Heteroaryl}$,

- (VII) $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-Aryl}}$,
 (VIII) $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (IX) $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Aryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (X) $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (XI) $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-Aryl}}$,
 (XII) $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (XIII) $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ worin R_{101} eine Bindung, $(\text{CH}_2)_{0-4}$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ oder $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})$ ist,
 (XIV) $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$
 (XV) $[\text{C}(\text{R}_{\text{C-1}})(\text{R}_{\text{C-2}})]_{1-3}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{C-3}})_2$, worin $\text{R}_{\text{C-1}}$ und $\text{R}_{\text{C-2}}$ gleich oder unterschiedlich sind, und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
 (A) $-\text{H}$,
 (B) $-\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{BR}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O-Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (C) $\text{C}_2-\text{C}_6-\text{Alkenyl}$ mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O-Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (D) $\text{C}_2-\text{C}_6-\text{Alkynyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O-Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (E) $(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})$,
 (F) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7-\text{Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O-Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (G) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$,
 (H) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (I) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (J) $-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (K) $-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (M) $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{R}_{\text{C-4}}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$, worin $\text{R}_{\text{C-4}}$ $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})-$ ist,
 (N) $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{R}_{\text{C-4}}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (O) $-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$
 und worin
 $\text{R}_{\text{C-3}}$ bei jedem Auftreten unabhängig bedeutet:
 (A) $-\text{H}$,
 (B) $-\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O-Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (C) $\text{C}_2-\text{C}_6-\text{Alkenyl}$ mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O-Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (D) $\text{C}_2-\text{C}_6-\text{Alkynyl}$ mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O-Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (E) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7-\text{Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O-Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (F) $-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$,
 (G) $-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (H) $-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (I) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$,
 (J) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (K) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (XVI) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-Aryl}})_2$,
 (XVII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}})_2$,
 (XVIII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-Aryl}})(\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}})$,
 (XIX) $-\text{Cyclopentyl-}$, $-\text{Cyclohexyl-}$ oder $-\text{Cycloheptylring}$, kondensiert mit $\text{R}_{\text{C-Aryl}}$ oder $\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$ oder $\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$, worin ein Kohlenstoffatom von Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl gegebenenfalls ersetzt ist durch NH , $\text{NR}_{\text{N-5}}$, O , $\text{S}(\text{=O})_{0-2}$ und worin Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, gegebenenfalls substitu-

iert ist mit einem oder zwei $-C_1-C_3$ -Alkyl, $-F$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkoxy, $=O$ oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (XX) C_2-C_{10} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkoxy, $-O$ -Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (XXI) C_2-C_{10} -Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 -Alkoxy, $-O$ -Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (XXI) $-(CH_2)_{0-1}-CHR_{C-6}-(CH_2)_{0-1}-R_{C-Aryl}$, worin R_{C-6} $-(CH_2)_{0-6}-OH$ ist,
 (XXII) $-(CH_2)_{0-1}-CHR_{C-6}-(CH_2)_{0-1}-R_{C-Heteroaryl}$,
 (XXIII) $-CH(R_{C-Aryl} \text{ oder } R_{C-Heteroaryl})-CO-O(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 (XXIV) $-CH(-CH_2-OH)-CH(-OH)-Alkyl-NO_2$,
 (XXV) $-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-O-(C_1-C_6\text{-alkyl})-OH$,
 (XXVII) $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$,
 (XXVIII) $-H$ und
 (XXIX) $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{1-a})(NR_{1-a}R_{1-b})$.

[0017] Die Erfindung stellt auch Verbindungen, Zusammensetzungen, Kits und Verfahren zur Inhibierung von β -Sekretase-vermittelter Spaltung von Amyloid-Vorläuferprotein (APP) bereit. Genauer sind die Verbindungen, Zusammensetzungen und Verfahren der Erfindung wirksam zur Inhibierung der Produktion von A-beta-Peptid und zur Behandlung und/oder Prävention jeder menschlichen oder veterinären Erkrankung oder Zustand, der mit einer pathologischen Form von A-beta-Peptid zusammenhängt.

[0018] Die Erfindung schließt auch Verfahren ein zur Behandlung eines Patienten mit einer Krankheit oder in einem Zustand oder zur Prävention eines Patienten vor einer Krankheit oder einem Zustand, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alzheimer-Krankheit, zum Helfen des Verhinderns oder Verzögerns des Beginns von Alzheimer-Krankheit, zum Behandeln von Patienten mit leichter kognitiver Beeinflussung (MCI) und Verhindern oder Verzögern des Ausbruchs von Alzheimer-Krankheit in denjenigen, die von MCI zu AD fortschreiten würden, zur Behandlung von Down-Syndrom, zur Behandlung von Menschen, die hereditäre cerebrale Blutung mit Amyloidose vom holländischen Typ besitzen, d.h. einzelne und rezidive globuläre Blutungen, zur Behandlung von cerebraler amyloider Angiopathie und Prävention seiner potenziellen Auswirkungen, zur Behandlung anderer degenerativer Demenzen, einschließlich Demenzen vom gemischten vaskulären und degenerativen Ursprung, Demenz, verbunden mit Parkinson, Demenz, verbunden mit progressiver supranuklearer Paralyse, frontotemporale Demenz mit Parkinson (FTDP), Demenz, verbunden mit corticaler basaler Degeneration oder diffusem Lewy-Körper-Typ der Alzheimer-Krankheit, und denjenigen, die solch eine Behandlung benötigen, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon einschließt.

[0019] Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine β -Sekretease-inhibitorische Aktivität. Die inhibitorischen Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen wird leicht nachgewiesen, z.b. unter Verwendung eines oder mehrerer der hier beschriebenen oder im Gebiet bekannten Assays.

[0020] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren verwendet werden, wenn es sich bei der Krankheit um Alzheimer-Krankheit handelt.

[0021] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren helfen, den Ausbruch der Alzheimer-Krankheit zu verhindern oder zu verzögern.

[0022] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren verwendet werden, wenn es sich bei der Krankheit um leichte kognitive Beeinflussung handelt.

[0023] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren verwendet werden, wenn die Krankheit Down-Syndrom ist.

[0024] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren verwendet werden, wenn die Krankheit hereditäre cerebrale Blutung mit Amyloidose vom holländischen Typ ist.

[0025] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren verwendet werden, wenn die Krankheit cerebrale amyloide Angiopathie ist.

[0026] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren verwendet werden, wenn die Krankheit

degenerative Demenzen sind.

[0027] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren verwendet werden, wenn die Krankheit diffuser Lewy-Körper-Typ der Alzheimer-Krankheit ist.

[0028] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren zur Behandlung einer vorhandenen Krankheit dienen.

[0029] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren den Ausbruch einer Krankheit verhindern.

[0030] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren die folgenden therapeutisch wirksamen Mengen anwenden: zur oralen Verabreichung ca. 0,1 mg/Tag bis ca. 3.000 mg/Tag, vorzugsweise ca. 1.000 mg/Tag; zur parenteralen, sublingualen, intranasalen, intrathekalen Verabreichung ca. 0,5 mg/Tag bis ca. 500 mg/Tag, vorzugsweise ca. 100 mg/Tag; zur Depot-Verabreichung und für Implantate ca. 0,5 mg/Tag bis ca. 50 mg/Tag; zur topischen Verabreichung ca. 0,5 mg/Tag bis ca. 200 mg/Tag; zur rektalen Verabreichung ca. 0,5 mg bis ca. 500 mg.

[0031] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren die folgenden therapeutisch wirksamen Mengen anwenden: zur oralen Verabreichung ca. 1 mg/Tag bis ca. 100 mg/Tag; und zur parenteralen Verabreichung ca. 5 bis ca. 50 mg täglich.

[0032] In einer Ausführungsform kann dieses Behandlungsverfahren therapeutisch wirksame Mengen zur oralen Verabreichung von ca. 5 mg/Tag bis ca. 50 mg/Tag verwenden.

[0033] Die Erfindung schließt auch eine pharmazeutische Zusammensetzung ein, die eine Verbindung der hier genannten Formeln oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Ester davon einschließt.

[0034] Die Erfindung schließt auch die Verwendung einer Verbindung der hier genannten Formel oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon ein zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Patienten mit einer Krankheit oder in einem Zustand oder zur Prävention eines Patienten vor einer Krankheit oder einem Zustand, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alzheimer-Krankheit, zum Helfen des Verhinderns oder Verzögerns des Beginns von Alzheimer-Krankheit, zum Behandeln von Patienten mit leichter kognitiver Beeinflussung (MCI) und Verhindern oder Verzögern des Ausbruchs von Alzheimer-Krankheit in denjenigen, die von MCI zu AD fortschreiten würden, zur Behandlung von Down-Syndrom, zur Behandlung von Menschen, die hereditäre cerebrale Blutung mit Amyloidose vom holländischen Typ besitzen, d.h. einzelne und rezidive globuläre Blutungen, zur Behandlung von cerebraler amyloider Angiopathie und Prävention seiner potenziellen Auswirkungen, zur Behandlung anderer degenerativer Demenzen, einschließlich Demenzen vom gemischten vaskulären und degenerativen Ursprung, Demenz, verbunden mit Parkinson, Demenz, verbunden mit progressiver supranuklearer Paralyse, Demenz, verbunden mit corticaler basaler Degeneration, diffusem Lewy-Körpertyp der Alzheimer-Krankheit, und denjenigen, die solch eine Behandlung benötigen.

[0035] In einer Ausführungsform kann diese Verwendung einer Verbindung der hier genannten Formel angewendet werden, wenn die Krankheit Alzheimer ist.

[0036] In einer Ausführungsform kann diese Verwendung einer Verbindung der hier genannten Formeln den Ausbruch von Alzheimer-Krankheit verhindern oder verzögern.

[0037] In einer Ausführungsform kann diese Verwendung einer Verbindung der hier genannten Formel angewendet werden, wenn die Krankheit leichte kognitive Beeinflussung ist.

[0038] In einer Ausführungsform kann diese Verwendung einer Verbindung der hier genannten Formel angewendet werden, wenn die Krankheit Down-Syndrom ist.

[0039] In einer Ausführungsform kann diese Verwendung einer Verbindung der hier genannten Formel angewendet werden, wenn die Krankheit hereditäre cerebrale Blutung mit Amyloidose von holländischen Typ ist.

[0040] In einer Ausführungsform kann diese Verwendung einer Verbindung der hier genannten Formel angewendet werden, wenn die Krankheit cerebrale amyloide Angiopathie ist.

- [0041]** In einer Ausführungsform kann diese Verwendung einer Verbindung der hier genannten Formel angewendet werden, wenn die Krankheit degenerative Demenzen sind.
- [0042]** In einer Ausführungsform kann diese Verwendung einer Verbindung der hier genannten Formel angewendet werden, wenn die Krankheit diffuser Lewy-Körper-Typ der Alzheimer-Krankheit ist.
- [0043]** In einer Ausführungsform verwendet diese Verwendung eines substituierten Amins ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Salzen der folgenden Säuren- Salz, Bromwasserstoff, Iodwasserstoff, Salpeter, Schwefel, Phosphor, Zitronen, Methansulfon, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)-n-COOH}$, worin n 0 bis 4 ist, $\text{HOOC-(CH}_2\text{)-n-COOH}$, worin n 0 bis 4 ist, HOOC-CH=CH-COOH und Phenyl-COOH.
- [0044]** Die Erfindung schließt auch Verfahren ein zur Inhibierung von β -Sekretase-Aktivität, zur Inhibierung der Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP), in einer Reaktionsmischung, an einer Stelle zwischen Met596 und Asp597, nummeriert für den APP-695-Aminosäure-Isotyp, oder einer entsprechenden Stelle eines Isotyps oder Mutanten davon; zur Inhibierung der Erzeugung von Amyloid- β -peptid (A beta) in einer Zelle; zur Inhibierung der Produktion von β -Amyloid-Plaques in einem Tier; und zur Behandlung oder Prävention einer Krankheit, gekennzeichnet durch β -Amyloid-Abscheidungen im Gehirn. Diese Verfahren schließen jeweils die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der hier genannten Formel oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon ein.
- [0045]** Die Erfindung schließt auch ein Verfahren zur Inhibierung von β -Sekretase-Aktivität, einschließlich des Aussetzens der β -Sekretase einer wirksamen inhibitorischen Menge einer Verbindung der hier genannten Formel oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon ein.
- [0046]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung, die 50 % der Enzymaktivität bei einer Konzentration von weniger als 50 μM inhibiert.
- [0047]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung, die 50 % der Enzymaktivität bei einer Konzentration von 10 μM oder weniger inhibiert.
- [0048]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung, die 50 % der Enzymaktivität bei einer Konzentration von 1 μM oder weniger inhibiert.
- [0049]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung, die 50 % der Enzymaktivität bei einer Konzentration von 10 Nanomolar oder weniger inhibiert.
- [0050]** In einer Ausführungsform schließt dieses Verfahren das Aussetzen der β -Sekretase der Verbindung in vitro ein.
- [0051]** In einer Ausführungsform schließt dieses Verfahren das Aussetzen der β -Sekretase zu der Verbindung in einer Zelle ein.
- [0052]** In einer Ausführungsform schließt dieses Verfahren das Aussetzen der β -Sekretase der Verbindung in einer Zelle in einem Tier ein.
- [0053]** In einer Ausführungsform schließt dieses Verfahren das Aussetzen der β -Sekretase der Verbindung in einem Menschen ein.
- [0054]** Diese Erfindung schließt auch ein: ein Verfahren zur Inhibierung der Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP) in einer Reaktionsmischung an einer Stelle zwischen Met596 und Asp597, nummeriert für den APP-695-Aminosäure-Isotyp; oder einer entsprechenden Stelle eines Isotyps oder Mutanten davon, einschließlich Aussetzen der Reaktionsmischung einer wirksamen inhibitorischen Menge einer Verbindung der hier genannten Formel oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon.
- [0055]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Abspaltungsstelle: zwischen Met652 und Asp653, nummeriert für den APP-751-Isotyp; zwischen Met 671 und Asp 672, nummeriert für den APP-770-Isotyp; zwischen Leu596 und Asp597 der APP-695 schwedischen Mutation; zwischen Leu652 und Asp653 der APP-751 schwedischen Mutation; oder zwischen Leu671 und Asp672 der APP-770 schwedischen Mutation.

- [0056]** In einer Ausführungsform setzt dieses Verfahren die Reaktionsmischung in vitro aus.
- [0057]** In einer Ausführungsform setzt dieses Verfahren die Reaktionsmischung in einer Zelle aus.
- [0058]** In einer Ausführungsform setzt dieses Verfahren die Reaktionsmischung in einer tierischen Zelle aus.
- [0059]** In einer Ausführungsform setzt dieses Verfahren die Reaktionsmischung in einer menschlichen Zelle aus.
- [0060]** Die Erfindung schließt auch ein Verfahren zur Inhibierung der Produktion von Amyloid- β -peptid (A β -ta) in einer Zelle aus, einschließlich der Verabreichung an die Zelle einer wirksamen inhibitorischen Menge einer Verbindung der hier genannten Formel oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon.
- [0061]** In einer Ausführungsform schließt dieses Verfahren die Verabreichung an ein Tier ein.
- [0062]** In einer Ausführungsform schließt dieses Verfahren die Verabreichung an einen Menschen ein.
- [0063]** Die Erfindung schließt auch ein Verfahren ein zur Inhibierung der Produktion von β -Amyloid-Plaques in einem Tier, einschließlich der Verabreichung an das Tier einer wirksamen inhibitorischen Menge einer Verbindung der hier genannten Formel oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon.
- [0064]** In einer Ausführungsform schließt dieses Verfahren die Verabreichung an einen Menschen ein.
- [0065]** Die Erfindung schließt auch ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention einer Krankheit ein, gekennzeichnet durch β -Amyloid-Abscheidungen im Gehirn, einschließlich der Verabreichung an einen Patienten einer wirksamen therapeutischen Menge einer Hydroxyethylenverbindung der hier genannten Formel oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon.
- [0066]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung, die 50 % der Enzymaktivität bei einer Konzentration von weniger als 50 μ M inhibiert.
- [0067]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung, die 50 % der Enzymaktivität bei einer Konzentration von 10 μ M oder weniger inhibiert.
- [0068]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung, die 50 % der Enzymaktivität bei einer Konzentration von 1 μ M oder weniger inhibiert.
- [0069]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung, die 50 % der Enzymaktivität bei einer Konzentration von 10 Nanomolar oder weniger inhibiert.
- [0070]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung in einer therapeutischen Menge im Bereich von ca. 0,1 bis ca. 1.000 mg/Tag.
- [0071]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung in einer therapeutischen Menge im Bereich von ca. 15 bis ca. 1.500 mg/Tag.
- [0072]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung in einer therapeutischen Menge im Bereich von ca. 1 bis ca. 100 mg/Tag.
- [0073]** In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Verbindung in einer therapeutischen Menge im Bereich von ca. 5 bis ca. 50 mg/Tag.
- [0074]** In einer Ausführungsform kann dieses Verfahren verwendet werden, worin die Krankheit Alzheimer-Krankheit ist.
- [0075]** In einer Ausführungsform kann dieses Verfahren verwendet werden, worin die Krankheit leichte kognitive Beeinflussung, Down-Syndrom oder hereditäre cerebrale Blutung mit Amyloidose vom holländischen Typ ist.

[0076] Diese Erfindung schließt auch eine Zusammensetzung, einschließlich β -Sekretease, komplexiert mit einer Verbindung der hier genannten Formel oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon ein.

[0077] Die Erfindung schließt auch ein Verfahren zur Herstellung eines β -Sekretase-Komplexes einschließlich dem Aussetzen der β -Sekretase einer Verbindung der hier genannten Formel oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon in einer Reaktionsmischung unter für die Erzeugung des Komplexes geeigneten Bedingungen ein.

[0078] In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren das Aussetzen in vitro.

[0079] In einer Ausführungsform verwendet dieses Verfahren eine Reaktionsmischung, bei der es sich um eine Zelle handelt.

[0080] Die Erfindung schließt auch einen Komponentenkit einschließlich Komponententeilen ein, die zusammengesetzt werden können, worin mindestens ein Komponententeil eine Verbindung der hier genannten Formel, eingeschlossen in einem Behälter, einschließt.

[0081] In einer Ausführungsform schließt dieses Komponentenkit eine lyophilisierte Verbindung ein und mindestens ein weiterer Komponententeil schließt einen Verdünner ein.

[0082] Die Erfindung schließt auch einen Behälterkit ein einschließlich einer Vielzahl an Behältern, wobei jeder Behälter eine oder mehrere Einheitsdosen einer Verbindung der hier genannten Formel oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon einschließt.

[0083] In einer Ausführungsform schließt dieser Behälterkit jeden Behälter, angepasst zur oralen Verabreichung ein, und schließt eine Tablette, Gele oder Kapsel ein.

[0084] In einer Ausführungsform schließt dieser Behälterkit jeden Behälter, angepasst zur parenteralen Verabreichung ein und schließt ein Depotprodukt, Spritze, Ampulle oder Fiole ein.

[0085] In einer Ausführungsform schließt dieser Behälterkit jeden Container, angepasst zur topischen Verabreichung ein und schließt ein Pflaster, Medipad, Salbe oder Creme ein.

[0086] Die Erfindung schließt auch ein Agentienkit ein, einschließlich einer Verbindung der hier genannten Formel oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon; und ein oder mehrere therapeutische Mittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Antioxidanz, einem Antiphlogistikum, einem γ -Sekretase-Inhibitor, einem neurotrophen Mittel, einem Acetylcholinesterasinhbitor, einem Statin, einem A-beta-Peptid und einem Anti-A- β -Antikörper.

[0087] Die Erfindung schließt auch eine Zusammensetzung ein, die einschließt: eine Verbindung der hier genannten Formel oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Ester davon; und einen inerten Verdünner oder eßbaren Träger.

[0088] In einer Ausführungsform schließt diese Zusammensetzung einen Träger ein, bei dem es sich um ein Öl handelt.

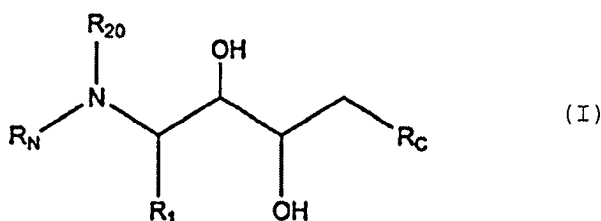
[0089] Die Erfindung schließt auch eine Zusammensetzung ein, die einschließt: eine Verbindung der hier genannten Formel oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Ester davon; und ein Bindemittel, Exzipient, Sprengmittel, Gleitmittel oder Füllstoff.

[0090] Die Erfindung schließt auch eine Zusammensetzung ein, die einschließt: eine Verbindung der hier genannten Formel oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Ester davon; in einer Creme, Salbe oder Pflaster.

[0091] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Krankheit oder in einem Zustand oder zur Prävention eines Patienten vor einer Krankheit oder einem Zustand, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alzheimer-Krankheit, zum Helfen des Verhinderns oder Verzögerns des Beginns von Alzheimer-Krankheit, zum Behandeln von Patienten mit leichter kognitiver Beeinflussung (MCI) und Verhindern oder Verzögern des Ausbruchs von Alzheimer-Krankheit in denjenigen, die von MCI zu AD fortschreiten würden.

den, zur Behandlung von Down-Syndrom, zur Behandlung von Menschen, die hereditäre cerebrale Blutung mit Amyloidose vom holländischen Typ besitzen, d.h. einzelne und rezidive globuläre Blutungen zur Behandlung von cerebraler amyloider Angiopathie und Prävention seiner potenziellen Auswirkungen, zur Behandlung anderer degenerativer Demenzen, einschließlich Demenzen vom gemischten vaskulären und degenerativen Ursprung, Demenz, verbunden mit Parkinson, Demenz, verbunden mit progressiver supranuklearer Paralyse, Demenz, verbunden mit corticaler basaler Degeneration, diffusem Lewy-Körper-Typ der Alzheimer-Krankheit, und denjenigen, die solch eine Behandlung benötigen, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon umfasst, worin R_{20} , R_1 , R_N , n und R_C wie oben oder nachstehend definiert sind.

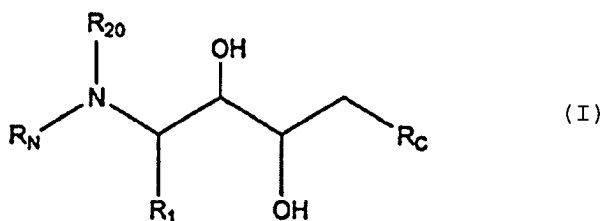
[0092] Die Erfindung schließt auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 ein:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Ester davon, worin R_{20} , R_1 , R_N , n und R_C wie oben oder nachstehend definiert sind.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0093] In einem breiten Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel (I) bereit:



worin R_N , R_{20} , R_1 , n und R_C wie oben definiert sind, und pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester davon. Allgemein gesprochen ist in den verschiedenen hier offenbarten Formeln es bevorzugt, dass R_{20} H ist.

[0094] In einem anderen breiten Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel I bereit, worin R_1 ist:

(VI) $-(CH_2)_{n1}-(R_{1-Aryl})$, worin n_1 eins ist und worin R_{1-Aryl} Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden unabhängig ausgewählten Substituenten am Arylring:

(A) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ und C_1-C_3 -Alkoxy,

(B) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(C) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(D) -F, Cl, -Br und -I,

(E) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(F) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(G) -OH,

(H) $-C\equiv N$,

(I) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(J) $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,

(K) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(L) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ oder

(M) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})$

worin R_N ist:

(I) $\text{R}_{N-1}-\text{X}_N$, worin X_N $-\text{CO}-$ ist,

worin R_{N-1} $\text{R}_{N\text{-Aryl}}$ ist, und worin $\text{R}_{N\text{-Aryl}}$ Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und bedeuten:

(1) $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-Alkoxy}$, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(2) $-\text{OH}$,

(3) $-\text{NO}_2$,

(4) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$,

(5) $-\text{CO}-\text{OH}$,

(6) $-\text{C}\equiv\text{N}$,

(7) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CO}-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

(a) $-\text{H}$,

(b) $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

(i) $-\text{OH}$,

(ii) $-\text{NH}_2$,

(c) $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einer bis drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ und $-\text{I}$,

(d) $-\text{C}_3-\text{C}_7\text{-Cycloalkyl}$,

(e) $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{-Alkyl})-(\text{C}_3-\text{C}_7\text{-cycloyl})$,

(f) $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-alkyl})$,

(g) $-\text{C}_2-\text{C}_6\text{-Alkenyl}$ mit einer oder zwei Doppelbindungen,

(h) $-\text{C}_2-\text{C}_6\text{-Alkynyl}$ mit einer oder zwei Dreifachbindungen,

(i) $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Kohlenwasserstoffkette}$ mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,

(j) $-\text{R}_{1\text{-Aryl}}$

(k) $-\text{R}_{1\text{-Heteroaryl}}$

(8) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{-Alkyl})$,

(9) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{-Alkenyl}$ mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen),

(10) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{-Alkynyl}$ mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen),

(11) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_7\text{-Cycloalkyl})$,

(12) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CO}-\text{R}_{1\text{-Aryl}}$

(13) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CO}-\text{R}_{1\text{-Heteroaryl}}$

(14) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CO}-\text{R}_{1\text{-Heterozyklus}}$

(15) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CO}-\text{R}_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei oder vier $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl}$,

(16) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

(a) $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl}$,

(b) $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_{1\text{-Aryl}})$,

(c) $\text{C}_2-\text{C}_6\text{-Alkenyl}$, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,

(d) $\text{C}_2-\text{C}_6\text{-Alkynyl}$, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen,

(e) $\text{C}_3-\text{C}_7\text{-Cycloalkyl}$,

(17) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{H oder } \text{R}_{N-5})\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,

(18) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{H oder } \text{R}_{N-5})\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$, worin R gleich oder unterschiedlich sein kann,

(19) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,

(20) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(-\text{H oder } \text{R}_{N-5})\text{CO}-\text{R}_{N-2}$,

(21) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$,

(22) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}_{N-4}$,

(23) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})$,

(24) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$,

(25) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$,

(26) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}-(\text{R}_{N-5})$,

(27) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}-(\text{R}_{N-5})\text{COOH}$,

(28) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf $-\text{F}$,

(29) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(-\text{H oder } \text{R}_{N-5})\text{SO}_2-\text{R}_{N-2}$ oder

(30) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}_3-\text{C}_7\text{-Cycloalkyl}$,

worin R_{20} H ist,

worin R_C -O- R_A ist oder -X R_A ist, worin -NH-, -N(R_{20})- oder -N(R_A)- ist;

worin R_A ist:

(I) -C₁-C₁₀-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, Halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy, -O-Phenyl, -NR_{1-a}R_{1-b}, -OC=O NR_{1-a}R_{1-b}, -S(=O)₀₋₂ R_{1-a}, -NR_{1-a}R_{1-b}-C=O NR_{1-a}R_{1-b}, -C=O NR_{1-a}R_{1-b} und -S(=O)₂ NR_{1-a}R_{1-b}, worin

R_{1-a} und R_{1-b} bei jedem Auftreten unabhängig H oder C₁-C₆-Alkyl sind,

(II) -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, Halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy, -O-Phenyl, -CO₂H, -CO₂-(C₁-C₄-Alkyl) und -NR_{1-a}R_{1-b}

(III) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-Aryl}, worin R_{C-x} und R_{C-y} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus: -H,

C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 -OH,

C₁-C₄-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Halogen, -(CH₂)₀₋₄C₃-C₈-Cycloalkyl,

C₂-C₆-Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,

C₂-C₆-Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen, und Phenyl,

oder

R_{C-x} und R_{C-y} werden mit dem Kohlenstoff, an das sie gebunden sind, zusammengekommen, zur Bildung eines Kohlenstoffrings aus drei, vier, fünf, sechs oder sieben Kohlenstoffatomen, worin ein Kohlenstoffatom gegebenenfalls ersetzt ist durch eine Gruppe, ausgewählt aus -O-, -S-, SO₂, -NR_{N-2}- und R_{C-Aryl}, worin

R_{C-Aryl} bei jedem Auftreten unabhängig Phenyl, Naphthyl, Tetralinyl, Indanyl, Dihydronaphthyl oder 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind:

(1) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, Halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},

(2) -OH,

(3) -NO₂,

(4) Halogen,

(5) -CO₂H,

(6) -C≡N,

(7) -(CH₂)₀₋₄-CO-NR_{N-2}R_{N-3}, worin

R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

(a) -H,

(b) -C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

(i) -OH und

(ii) -NH₂,

(c) -C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind -F, -Cl, -Br, -I oder OH,

(d) -C₃-C₇-Cycloalkyl,

(e) -(C₁-C₂-Alkyl)-(C₃-C₇-cycloalkyl),

(f) -(C₁-C₆-Alkyl)-O-(C₁-C₃-alkyl),

(g) -C₂-C₆-Alkenyl,

(h) -C₂-C₆-Alkynyl,

(i) -C₁-C₆-Alkylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,

(j) -R_{1-Aryl}, worin R_{1-Aryl} bei jedem Auftreten unabhängig Phenyl, Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl oder Tetralinyl ist, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(i) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR_{1-a}R_{1-b}, -C≡N, -CF₃ und C₁-C₃-Alkoxy,

(ii) C₂-C₆-Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},

(iii) C₂-C₆-Alkynyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},

(iv) -F, Cl, -Br und -I,

(v) -C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 -F,

(vi) -NR_{N-2}R_{N-3},

- (vii) -OH,
 (viii) -C≡N,
 (ix) C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (x) -CO-(C₁-C₄-Alkyl),
 (xi) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b},
 (xii) -CO-NR_{1-a}R_{1-b} oder
 (xiii) -SO₂-(C₁-C₄-Alkyl),
 (k) -R_{1-Heteroaryl}, worin R_{1-Heteroaryl} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyll, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthylridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β-Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranyl, Benzothiopyranyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-N-oxid, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxazolyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl, N-Oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalanyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyll-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranyl-S-oxid und Benzothiopyranyl-S,S-dioxid,
 worin die R_{1-Heteroaryl}gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:
 (i) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR_{1-a}R_{1-b}, -C≡N, -CF₃ und C₁-C₃-Alkoxy,
 (ii) C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (iii) C₂-C₆-Alkinyll, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (iv) -F, -Cl, -Br und -I,
 (v) -C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
 (vi) -(CH₂)₀₋₄-NR_{N-2}R_{N-3},
 (vii) -OH,
 (viii) -C≡N,
 (ix) (CH₂)₀₋₄-C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, CF₃, C₁-C₃Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (x) (CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₆-Alkyl),
 (xi) (CH₂)₀₋₄-SO₂-NR_{N-2}R_{N-3},
 (xii) (CH₂)₀₋₄-CO-NR_{N-2}R_{N-3},
 (xiii) (CH₂)₀₋₄-SO₂(C₁-C₆-Alkyl),
 (xiv) (CH₂)₀₋₄-N(R_{N-2})SO₂ und
 (xv) (CH₂)₀₋₄-N(R_{N-2})-C(O)-
 (8) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkyl),
 (9) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkenyl),
 (10) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkinyll),
 (11) -(CH₂)₀₋₄-CO-(CH₂)₀₋₄(C₃-C₇-Cycloalkyl),
 (12) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-Aryl},
 (13) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-Heteroaryl},
 (14) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-Heterozyklus} worin
 R_{1-Heterozyklus} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-S-oxid, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Homopiperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Oxazolidinonyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrofuryl, Dihydropyranyl, Tetrahydrothienyl-S-oxid, Tetrahydrothienyl-S,S-dioxid und Homothiomorpholinyl-S-oxid,
 worin die R_{1-Heterozyklus}gruppe gebunden ist durch ein Atom der Stamm-R_{1-Heterozyklus}gruppe, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die R_{1-Heterozyklus}gruppe das Wasserstoff und seine Bindung er-

setzt, worin Heterozyklus gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(a) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ und C_1-C_3 -Alkoxy,

(b) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(c) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(d) Halogen,

(e) C_1-C_6 -Alkoxy,

(f) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(g) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(h) -OH,

(i) $-C\equiv N$,

(j) $(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7$ -Cycloalkyl), gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, CF_3 , C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(k) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4$ -Alkyl),

(l) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(m) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(n) $-(CH_2)_{0-4}SO_2(C_1-C_6$ -Alkyl) und

(o) =O,

(p) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$

(q) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin

R_{N-4} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyrrolidinonyl, Pyrrollyl, Pyrazolyl, Thienyl, Pyridyl-N-oxid, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig C_1-C_6 -Alkyl sind,

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$, worin

R_{N-5} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

(a) C_1-C_6 -Alkyl,

(b) $-(CH_2)_{0-2}-(R$ -Aryl),

(c) C_2-C_6 -Alkenyl,

(d) C_2-C_6 -Alkynyl,

(e) C_3-C_7 -Cycloalkyl und

(f) $-(CH_2)_{0-4}-(R_{1-Heteroaryl})$,

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$ -Alkyl),

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ -Alkyl),

(20) $-(CH_2)_{0-4}SO_2(C_3-C_7$ -Cycloalkyl),

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$,

(22) $-(CH_2)_{0-4}N(H$ oder $R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,

(23) $-(CH_2)_{0-4}N-CS-N(R_{N-5})_2$,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ oder $R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ -Alkyl),

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$, worin R_{100} unabhängig H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$,

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6$ -Alkyl), worin die Alkylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei, vier oder fünf Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus F, Cl, Br und I,

(35) $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8$ -Cycloalkyl),

(36) C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alk-

oxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(37) C_2-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$ und

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$;

(IV) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}$, worin

$R_{C-Heteroaryl}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyll, Indazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanonyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benztetrahydrofuranlyl, Benztetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranlyl, Benzothiopyranlyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Imidazopyrazolyl, Chinazolinonyl, Pyrazopyridyl, Benzooxadiazolyl, Dihydropyrimidinonyl, Dihydrobenzofuranonyl, Pyridinyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalanyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyll-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranlyl-S-oxid und Benzothiopyranlyl-S,S-dioxid,

worin die $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe durch ein Atom der Stamm- $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe gebunden ist, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe das Wasserstoffatom und seine Bindung ersetzt, worin Heteroaryl gegebenenfalls substituiert ist durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind: (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) $-CO-OH$,

(6) $-C\equiv N$,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkyl)$,

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkenyl \text{ mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen})$,

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkyl \text{ mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen})$,

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$,

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$,

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8-Alkyl)$,

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}-Alkyl)$,

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$,

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6-Alkyl)$,

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)(OR_{100})_2$, worin R_{100} -H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,

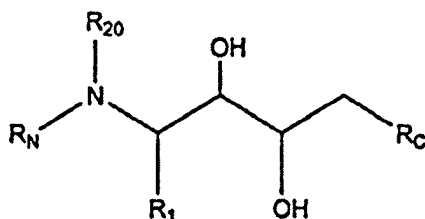
(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$,

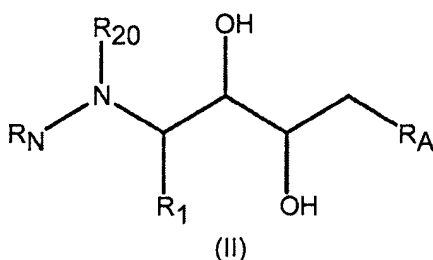
- (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
- (35) $-C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$,
- (36) $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_3\text{-Alkoxy}$ oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (37) $C_2-C_6\text{-Alkynyl}$, gegebenenfalls substituiert mit $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_3\text{-Alkoxy}$ oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$,
- (39) $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
- (V) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}-R_{101}-R_{C-Aryl}$,
- (VI) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}-R_{101}-R_{C-Heteroaryl}$,
- (VII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}-R_{101}-R_{C-Aryl}$,
- (VIII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}-R_{101}-R_{C-Heteroaryl}$,
- (IX) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}-R_{101}-R_{1-Heterozyklus}$,
- (X) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}-R_{101}-R_{1-Heterozyklus}$,
- (XI) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}-R_{101}-R_{C-Aryl}$,
- (XII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}-R_{101}-R_{C-Heteroaryl}$,
- (XIII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}-R_{101}-R_{1-Heterozyklus}$ worin R_{101} eine Bindung, $(CH_2)_{0-4}$, -O-, -NH- oder $-N(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ ist
- (XIV) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}$,
- (XV) $-[C(R_{C-1})(R_{C-2})]_{1-3}-CO-N(R_{C-3})_2$, worin R_{C-1} und R_{C-2} gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
- (A) -H,
- (B) $-C_1-C_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (C) $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$, mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (D) $C_2-C_6\text{-Alkynyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (E) $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
- (F) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (G) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1-Aryl}$,
- (H) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{C-Heteroaryl}$,
- (I) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1-Heterozyklus}$,
- (J) $-R_{C-Heteroaryl}$,
- (K) $-R_{1-Heterozyklus}$,
- (M) $-(CH_2)_{1-4}-R_{C-4}-(CH_2)_{0-4}-R_{1-Aryl}$, worin R_{C-4} -O-, -S- oder $-NR(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ - ist,
- (N) $-(CH_2)_{1-4}-R_{C-4}-(CH_2)_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}$,
- (O) $-R_{1-Aryl}$,
und worin
 R_{C-3} bei jedem Auftreten unabhängig ist:
- (A) -H,
- (B) $-C_1-C_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (C) $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$ mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (D) $C_2-C_6\text{-Alkynyl}$ mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (E) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (F) $-R_{1-Aryl}$,
- (G) $-R_{C-Heteroaryl}$,

- (H) $-R_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (I) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1-\text{Aryl}}$,
 (J) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{C\text{-Heteroaryl}}$,
 (K) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (XVI) $-\text{CH}(R_{C\text{-Aryl}})_2$,
 (XVII) $-\text{CH}(R_{C\text{-Heteroaryl}})_2$,
 (XVIII) $-\text{CH}(R_{C\text{-Aryl}})(R_{C\text{-Heteroaryl}})$,
 (XIX) -Cyclopentyl-, -Cyclohexyl- oder -Cycloheptylring, kondensiert mit $R_{C\text{-Aryl}}$ oder $R_{C\text{-Heteroaryl}}$ oder $R_{1-\text{Heterozyklus}}$, worin ein Kohlenstoff von Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl gegebenenfalls ersetzt ist durch NH, NR_{N-5} , O, $S(=O)_{0-2}$ und worin Cyclopentyl, Cyclohexyl oder -Cycloheptyl gegebenenfalls substituiert sein können mit einem oder zwei $-C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -OH, -SH, -N=C, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, =O oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (XX) $C_2-C_{10}\text{-Alkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (XXI) $C_2-C_{10}\text{-Alkynyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (XXI) $-(CH_2)_{0-1}-CHR_{C-6}(CH_2)_{0-1}-R_{C\text{-Aryl}}$ worin $R_{C-6}-(CH_2)_{0-6}-OH$ ist,
 (XXII) $-(CH_2)_{0-1}-CHR_{C-6}(CH_2)_{0-1}-R_{C\text{-Heteroaryl}}$,
 (XXIII) $-\text{CH}-R_{C\text{-Aryl}}$ oder $R_{C\text{-Heteroaryl}}-\text{CO}-O-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 (XXIV) $-\text{CH}(-CH_2-OH)-CH(-OH)-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-NO_2$,
 (XXV) $-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-O-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-OH$,
 (XXVII) $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(-O-CH_2-CH_3)_2$,
 (XXVIII) -H und
 (XXIX) $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{1-a})(NR_{1-a}R_{1-b})$.

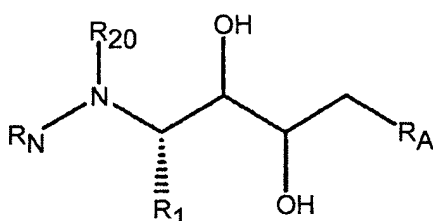
[0095] In einem Aspekt der Erfindung ist es bevorzugt, dass die Verbindungen der Formel I die Stereochemie, wie nachstehend gezeigt, aufweisen:



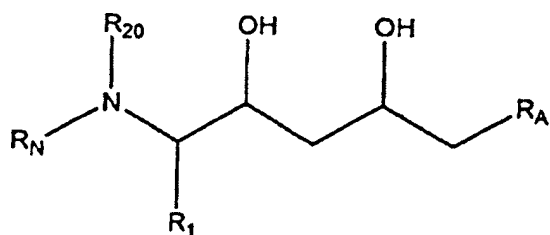
[0096] In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel II bereit:



worin R_N , R_{20} , R_1 und R_A wie oben definiert sind, und pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester davon. Gemäß dieser Ausführungsform ist es bevorzugt, dass die Verbindungen der Formel II die nachstehend angegebene Stereochemie aufweisen:

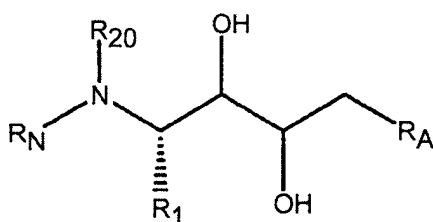


[0097] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung Verbindungen der Formel III bereit:

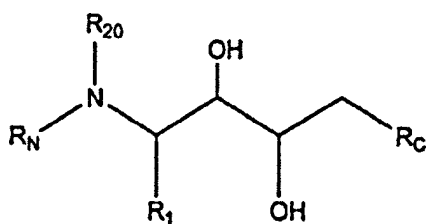


(III)

worin R_N , R_{20} , R_1 und R_A wie oben definiert sind, und pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester davon. Gemäß dieser Ausführungsform ist es bevorzugt, dass die Verbindungen der Formel III die nachstehend angegebene Stereochemie aufweisen:



[0098] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung Verbindungen der Formel IV bereit:



und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Ester davon, worin R_N , R_{20} , R_1 und n wie oben definiert sind, worin R_C -O- R_A ist, worin R_A ist:

(I) -C₁-C₈-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1–3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- a) Aryl,
- b) Heteroaryl,
- c) Heterocyclyl,
- d) CN
- e) O- R_{1-a}
- f) $NR_{1-a}R_{1-b}$
- g) C(O) $NR_{1-a}R_{1-b}$
- h) $NR_{1-a}C(O)R_{1-b}$
- i) $NR_{1-a}C(O)NR_{1-a}R_{1-b}$,
- j) $S(O)_2R_{1-a}$
- k) $S(O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$ und
- l) $NR_{1-a}S(O)_2R_{1-b}$; oder

(II) Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl;

worin, wenn X- R_A - R_NR_A ist, die Gruppen R_A gegebenenfalls zusammengekommen werden können zur Bildung eines 5- bis 7-gliedrigen Rings, gegebenenfalls enthaltend ein O- oder N-Atom im Ring, worin solch ein Ring gegebenenfalls substituiert ist mit:

- a) OH
- b) O- R_{1-a}
- c) Aryl
- d) Heteroaryl
- e) (CH₂)₀₋₄- $NR_{N-2}C(O)-R_{N-2}$
- f) (CH₂)₀₋₄- $NR_{N-2}C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$
- g) (CH₂)₀₋₄-C(O)- $NR_{N-2}R_{N-3}$

h) $C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

i) $NR_{N-2}R_{N-3}$;

worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, R_{1-a} und R_{1-b} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

a) H

b) C_1-C_7 -Alkyl

c) $(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-R_{N-2}$

d) $(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

e) $(CH_2)_{1-4}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

f) $(CH_2)_{1-4}-O-R_{N-2}$

g) Aryl

h) Heteroaryl

i) Heterocyclyl;

worin, wie innerhalb dieser Ausführungsform verwendet, R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

i) H

ii) C_1-C_7 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

1. OH

2. Aryl

3. Heteroaryl;

iii) $(C_1-C_6\text{-Alkyl})-O-(C_1-C_6\text{-alkyl})$

iv) C_1-C_6 -Cycloalkyl

v) Aryl

vi) Heteroaryl

(vii) Heterocyclyl;

worin R_{N-2} und R_{N-3} , wenn sie zusammen in Fällen auftreten wie:

$-(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-R_{N-2}$

$-(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

$-(CH_2)_{1-4}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

gegebenenfalls einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden können, worin 0-1 Atome des R_{N-2} - R_{N-3} -Teils des Rings gegebenfalls ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom enthalten kann;

worin R_{1-a} und R_{1-b} , wenn sie zusammen auftreten, in Fällen wie:

$-NR_{1-a}R_{1-b}$

$-C(O)NR_{1-a}R_{1-b}$

$-NR_{1-a}C(O)R_{1-b}$

$-NR_{1-a}C(O)NR_{1-a}R_{1-b}$

$-S(O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$

$-NR_{1-a}S(O)_2R_{1-b}$;

gegebenenfalls einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden können, worin 0-1 Atome des R_{1-a} - R_{1-b} -Anteils des Rings gegebenfalls ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom enthalten können;

worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, Alkyl derart definiert ist, dass es geradkettige, verzweigte, Cycloalkyl und Cycloalkylmethyl einschließt, und gegebenenfalls 1 oder 2 Alkenbindungen oder eine Alkinbindung enthalten kann; worin solch eine Alkylgruppe gegebenenfalls mit 1-3 Gruppen substituiert sein kann, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

a) OH,

b) $NR_{1-c}R_{1-d}$

c) $C(O)NR_{1-c}R_{1-d}$

d) $NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}$

e) $NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}$

f) $NS(O)_2NR_{1-c}R_{1-d}$

g) NR_{1-c} -Aryl

h) NR_{1-c} -Heteroaryl

i) Aryl

j) Heteroaryl

k) Heterocyclyl;

worin in dieser Ausführungsform, wenn Alkyl Cycloalkyl oder Cycloalkylmethyl ist, 1 oder 2 der Ringkohlenstoffatome gegebenenfalls ersetzt sein können durch Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

i) -O-

- ii) $-NR_{1-a}$
- iii) $-NC(O)R_{1-c}$
- iv) $-NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- v) $-NS(O)_2R_{1-c}$
- vi) -N-Aryl
- vii) -N-Heteroaryl;

worin ferner in dieser Ausführungsform, Cycloalkyl gegebenenfalls mit einem weiteren aromatischen oder nicht-aromatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Ring, enthaltend 3–7 Ringatome, kondensiert sein kann, in welchem Fall dieser zusätzliche kondensierte Ring gegebenenfalls durch 1–3 Gruppen substituiert sein kann, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- 1. -OH
- 2. $-O-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$
- 3. $-NR_{1-c}R_{1-d}$
- 4. $-C(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- 5. $-NC(O)R_{1-c}R_{1-d}$
- 6. $-NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- 7. $-NS(O)_2R_{1-c}R_{1-d}$

8. ein Halogen im aromatischen Ring,

worin der kondensierte Ring aromatisch ist;

worin ferner in dieser Ausführungsform Cycloalkyl oder Cycloalkylmethyl gegebenenfalls 1 oder 2 Alkenbindungen enthalten kann, falls nicht mit einem weiteren aromatischen Ring kondensiert,

worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, Heteroaryl sein kann: Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazynyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indoliziny, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranly, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, pyridopyridinyl, Benzetetrahydrofuranly, Benzetetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranly, Benzothiopyranly, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl;

worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, Aryl ausgewählt sein kann aus Phenyl sowie bicyclischen Ringen, worin Phenyl mit einem weiteren nicht-aromatischen Ring, enthaltend 3 bis 4 Mitglieder, bestehend aus Kohlenstoff und gegebenenfalls 1 oder 2 Nicht-Kohlenstoffatomen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff und Sauerstoff, kondensiert ist;

worin ferner, wie in dieser Ausführungsform verwendet, in Fällen, worin Heteroaryl und Aryl einen zweiten nicht-aromatischen Ring besitzt, der nicht-aromatische Ring eine Carbonylgruppe direkt gebunden an ein Kohlenstoffringmitglied enthalten kann;

worin ferner, wie in dieser Ausführungsform verwendet, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sein können mit 1 oder 2 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- a) OR_{1-c}
- b) $NR_{1-c}R_{1-d}$
- c) $C(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- d) $NC(O)R_{1-c}R_{1-d}$
- e) $NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- f) $NS(O)_2R_{1-c}R_{1-d}$
- g) NR_{1-c} -Thiazolyl
- h) NR_{1-c} -Imidazolyl
- i) NR_{1-c} -Oxazolyl;

worin ferner, wie in dieser Ausführungsform verwendet, Heterocyclyl ausgewählt sein kann aus der Gruppe, bestehend aus Azetidiny, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Azepinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydrofuranly, Tetrahydropyranly, Indolinyl oder Isochromanyl, worin Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 oder 2 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- a) =O
- b) $-OH-NR_{1-c}R_{1-d}$
- c) $-NC(O)R_{1-c}R_{1-d}$
- d) $-NS(O)NR_{1-c}R_{1-d}$
- e) $-NS(O)_2R_{1-c}R_{1-d}$

- f) $-NR_{1-a}$ -Aryl
 g) $-NR_{1-a}$ -Heteroaryl
 h) -Aryl

i) -Heteroaryl;

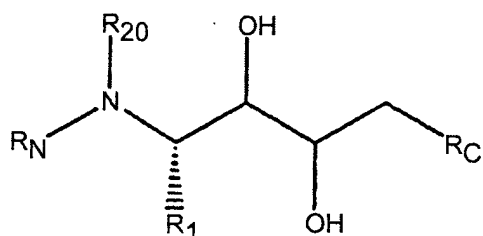
worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, R_{1-c} und R_{1-d} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus:

- a) -H
 b) $-C_1-C_6$ -Alkyl
 c) $-(CH_2)_{0-2}-NR_{1-e}R_{1-f}$
 d) $-(CH_2)_{0-2}-C(O)NR_{1-e}R_{1-f}$
 e) $-(CH_2)_{0-2}-NR_{1-e}-C(O)R_{1-f}$
 f) $-(CH_2)_{0-2}-NR_{1-e}-C(O)NR_{1-e}R_{1-f}$
 g) $-(CH_2)_{0-2}-O-C(O)NR_{1-e}R_{1-f}$
 h) $-(CH_2)_{0-2}-O-R_{1-e}$;

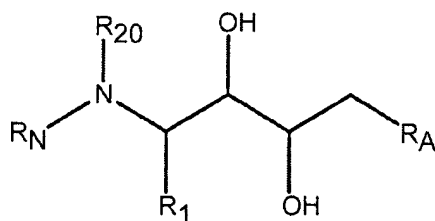
worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, R_{1-e} und R_{1-f} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- i) H
 ii) C_1-C_6 -Alkyl.

[0099] Die Verbindungen der Formel IV besitzen vorzugsweise die Stereochemie der Konfiguration:

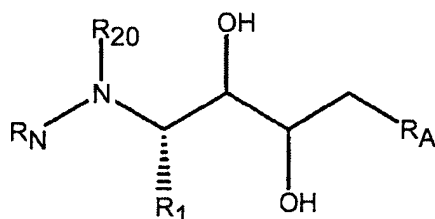


[0100] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel (V) bereit

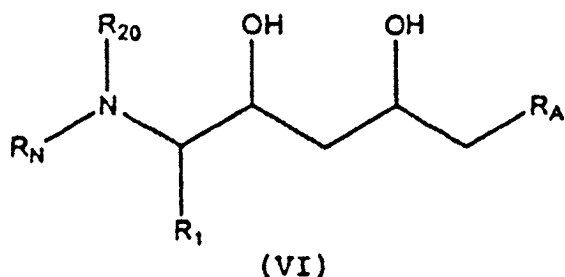


(V)

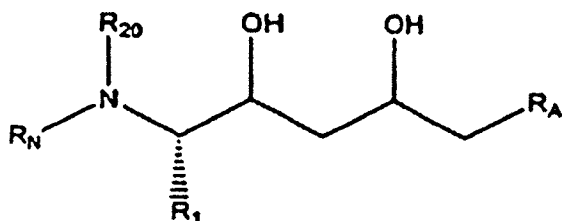
worin R_N , R_{20} und R_1 wie oben definiert sind, und worin R_A wie oben für Verbindungen der Formel (IV) definiert ist, und pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester davon. Gemäß dieser Ausführungsform ist es bevorzugt, dass die Verbindungen der Formel V die nachstehend angegebene Stereochemie aufweisen:



[0101] Ferner, gemäß dieser bevorzugten Ausführungsform, stellt die Erfindung Verbindungen der Formel VI bereit:



worin R_N , R_{20} und R_1 wie oben definiert sind, und worin R_A wie oben für Verbindungen der Formel (IV) definiert ist, und pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester davon. Gemäß dieser Ausführungsform ist es bevorzugt, dass die Verbindungen der Formel VI die nachstehend angegebene Stereochemie aufweisen.



[0102] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I schließen diejenigen ein, worin R_N $R_{N-1}C(O)-$ ist.

[0103] In anderen bevorzugten Verbindungen der Erfindung stellt R_N $R_{N-1}C(O)-$ dar; und R_1 stellt dar:

(I) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-Aryl})$, worin n_1 eins ist und worin R_{1-Aryl} Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei oder vier der folgenden Substituenten am Arylring:

(A) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(B) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(C) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(D) -F, Cl, -Br, oder -I

(F) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

(1) -H,

(2) $-C_1-C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

(a) -OH und

(b) $-NH_2$,

(3) $-C_1-C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei -F, -Cl, -Br oder -I,

(4) $-C_3-C_7$ -cycloalkyl,

(5) $-(C_1-C_2\text{-Alkyl})-(C_3-C_7\text{-cycloalkyl})$,

(6) $-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-O-(C_1-C_3\text{-alkyl})$,

(7) $-C_2-C_6$ -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen,

(8) $-C_2-C_6$ -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen,

(9) $-C_1-C_6$ -Alkylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,

(10) $-R_{1-Aryl}$ und

(11) $-R_{1-Heteroaryl}$,

(H) -OH,

(I) $-C\equiv N$,

(J) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(K) $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(N) $-SO_2-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ oder

(II) $-(CH_2)_{n1}-(R_{1-Heteroaryl})$ worin n_1 null oder eins ist und worin $R_{1-Heteroaryl}$ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, worin die $R_{1-Heteroaryl}$ -Gruppe an $-(CH_2)_{n1}$ - durch irgendein Ringatom der Stamm- $R_{1-Heteroaryl}$ -Gruppe, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $R_{1-Heteroaryl}$ -Gruppe das Wasserstoffatom und seine Bindung ersetzt, wobei Heteroaryl gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei oder vier von:

- (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (2) C_2-C_6 -Alkenyl mit einem oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$, worin R_{1-a} und R_{1-b} -H oder C_1-C_6 -Alkyl sind,
- (3) C_2-C_6 -Alkinyl mit einem oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_2 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$, worin R_{1-a} und R_{1-b} -H oder C_1-C_6 -Alkyl sind,
- (4) -F, -Cl, -Br oder -I,
- (6) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
- (7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (8) -OH,
- (9) $-C\equiv N$,
- (10) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$, worin R_{1-a} und R_{1-b} -H oder C_1-C_6 -Alkyl sind,
- (11) $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
- (12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ oder
- (14) $SO_2(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, unter der Voraussetzung, dass wenn n_1 null ist, $R_{1-Heteroaryl}$ nicht an die Kohlenstoffkette durch Stickstoff gebunden ist.

[0104] In anderen bevorzugten Verbindungen der Erfindung stellt $R_{N-1}C(O)-$ dar; und

R_{N-1} ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und sind:

- (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (2) -OH,
- (3) $-NO_2$,
- (4) -F, -Cl, -Br oder -I,
- (5) $-CO-OH$,
- (6) $-C\equiv N$,
- (7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkyl})$,
- (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkenyl mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen})$,
- (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkinyl mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen})$,
- (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
- (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(R_{1-Aryl})$,
- (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,
- (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,
- (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei, drei oder vier aus: C_1-C_6 -Alkyl,
- (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 - (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Aryl})$,
 - (c) C_2-C_6 -Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,
 - (d) C_2-C_6 -Alkinyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen und
 - (e) C_3-C_7 -Cycloalkyl,
- (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} dieselbe unter unterschiedlich sein kann,

- (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} dieselbe oder unterschiedlich sein kann,
 (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können oder
 (39) $-(CH_2)_{0-4}-C_2-C_7\text{-Cycloalkyl}$.

[0105] In bevorzugteren Verbindungen der Erfindung stellt $R_N R_{N-1}C(O)-$ dar; und

R_{N-1} ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können, und sind:

- (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (2) -OH,
- (3) $-NO_2$,
- (4) -F, -Cl, -Br oder -I,
- (5) $-CO-OH$,
- (6) $-C\equiv N$,
- (7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkyl})$,
- (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkenyl mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen})$,
- (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkynyl mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen})$,
- (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
- (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,
- (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,
- (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,
- (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei, drei oder vier von: C_1-C_6 -Alkyl,
- (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 - (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Aryl})$,
 - (c) C_2-C_6 -Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,
 - (d) C_2-C_6 -Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen und
 - (e) C_3-C_7 -Cycloalkyl,
- (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
- (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
- (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
- (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können,
- (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sein können,
- (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
- (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
- (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
- (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
- (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,
- (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,
- (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
- (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können oder
- (39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$.

[0106] Bei noch bevorzugteren Verbindungen der Erfindung stellt $R_N R_{N-1}C(O)-$ dar; und

R_{N-1} ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und sind:

- (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (2) -OH,
- (3) $-NO_2$,
- (4) -F, -Cl, -Br oder -I,
- (5) $-CO-OH$,
- (6) $-C\equiv N$,
- (7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkyl})$,
- (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkenyl mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen})$,

- (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-\text{Alkynyl mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen})$,
 (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7-\text{Cycloalkyl})$,
 (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(R_{1-\text{Aryl}})$,
 (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-\text{Heteroaryl}}$,
 (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei, drei oder vier von: C_1-C_6 -Alkyl,
 (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-\text{Aryl}})$,
 (c) C_2-C_6 -Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,
 (d) C_2-C_6 -Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen,
 (e) C_3-C_7 -Cycloalkyl und
 (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sein können,
 (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6-\text{Alkyl})$,
 (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,
 (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6-\text{Alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
 (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können oder
 (39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7-\text{Cycloalkyl}$.

[0107] In besonders bevorzugten Verbindungen der Erfindung stellt $R_N R_{N-1}C(O)-$ dar; und R_{N-1} ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und sind:

- (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (2) -OH,
 (3) $-NO_2$,
 (4) -F, -Cl, -Br oder -I,
 (5) -CO-OH,
 (6) $-C\equiv N$,
 (7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-\text{Alkyl})$,
 (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-\text{Alkenyl mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen})$,
 (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-\text{Alkynyl mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen})$,
 (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7-\text{Cycloalkyl})$,
 (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-\text{Aryl}}$,
 (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-\text{Heteroaryl}}$,
 (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei oder vier C_1-C_6 -Alkyl,
 (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-\text{Aryl}})$,
 (c) C_2-C_6 -Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,
 (d) C_2-C_6 -Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen,
 (e) C_3-C_7 -Cycloalkyl und
 (17) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein können,
 (18) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein können,
 (19) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein können,

- (20) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können,
 (21) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sein können,
 (22) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 (23) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
 (24) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 (25) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (26) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$,
 (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$,
 (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
 (29) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können oder
 (39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$.

[0108] In besonders bevorzugten Verbindungen der Erfindung stellt $R_N R_{N-1}C(O)$ dar; und

R_1 stellt $-(CH_2)_{n_1}$ -Phenyl dar, worin n_1 eins ist und worin Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sind:

- (A) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (B) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (C) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (D) -F, Cl, -Br oder -I
 (F) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei -F,
 (G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:
 (1) -H,
 (2) $-C_1-C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) -OH und
 (b) $-NH_2$,
 (3) $-C_1-C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder drei -F, -Cl, -Br oder -I,
 (4) C_3-C_7 -Cycloalkyl,
 (5) $-(C_1-C_2\text{-Alkyl})-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
 (6) $-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-O-(C_1-C_3\text{-alkyl})$,
 (7) $-C_2-C_6$ -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen,
 (8) $-C_2-C_6$ -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen,
 (9) $-C_1-C_6$ -Alkylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,
 (10) $-R_{1-Aryl}$ und
 (11) $-R_{1-Heteroaryl}$,
 (H) -OH,
 (I) $-C\equiv N$,
 (J) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (K) $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 (L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ oder
 (N) $SO_2(C_1-C_4\text{-Alkyl})$.

[0109] Besonders bevorzugte R_1 -Gruppen schließen Phenyl(C_1-C_6)alkylgruppen ein, worin das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit einer oder zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus: (A) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

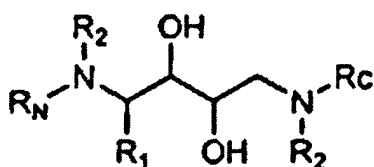
- (B) -F, Cl, -Br oder -I,
 (C) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
 (D) $-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
 (1) -H,
 (2) $-C_1-C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) -OH und

- (b) $-\text{NH}_2$,
- (3) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder drei $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ oder $-\text{I}$,
- (4) $-\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalkyl,
- (5) $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{-Alkyl})-(\text{C}_3-\text{C}_7\text{-cycloalkyl})$,
- (6) $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-alkyl})$,
- (9) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,
- (E) $-\text{OH}$,
- (F) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- (G) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
- (H) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})$,
- (I) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ oder
- (J) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$.

[0110] Typische R_1 -Gruppen schließen Benzyl, 4-Hydroxybenzyl, 2-Fluor-4-propylbenzyl, 3-Amino-4-brombenzyl; 3-Chlor-5-methylphenethyl, 3,5-Difluorbenzyl, 2-Methylphenylpropyl, 4-Trifluormethylbenzyl, 4-Trifluormethylphenethyl, 2,3-Dichlorbenzyl und 2-chlor-4-cyanobenzyl ein.

[Zusätzliche 01-1724 Ausführungsformen hier eingeschoben]

[0111] In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel (VII) bereit:



(VII)

und pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester davon, worin R_1 ist:

- (I) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_7 -Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl und C_1-C_3 -Alkoxy), $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, worin R_{1-a} und R_{1-b} unabhängig $-\text{H}$ oder C_1-C_6 -Alkyl, $-\text{OC}=\text{O}$ $\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ist,
- (II) $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0,2}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})$,
- (III) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0,2}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl})$,
- (IV) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
- (V) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
- (VI) $-(\text{CH}_2)_{n1}-(\text{R}_{1-\text{Aryl}})$, worin n_1 null oder eins ist und worin $\text{R}_{1-\text{Aryl}}$ Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetralinyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei oder vier der folgenden unabhängig ausgewählten Substituenten auf dem Arylring:
- (A) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy,
- (B) C_2-C_6 -Alkenyl mit einem oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
- (C) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
- (D) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ und $-\text{I}$,
- (E) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei $-\text{F}$,
- (F) $-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} wie unten definiert sind,
- (G) $-\text{OH}$,
- (H) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- (I) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(J) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})$,

(K) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(L) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(M) $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})$,

(VII) $-(\text{CH}_2)_{n_1}-(\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}})$, worin n_1 wie oben definiert ist und worin $\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyll, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benztetrahydrofuranlyl, Benztetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranyl, Benzothiopyranyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-N-oxid, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalanyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyll-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranyl-S-oxid, Benzothiopyranyl-S,S-dioxid,

worin die $\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$ gruppe gebunden ist mit $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$ durch jedes Ringatom der Stamm- $\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$ gruppe, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung zu der $\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$ gruppe das Wasserstoffatom und seine Bindung ersetzt, worin Heteroaryl gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei oder vier von:

(1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy,

(2) C_2-C_6 -Alkenyl mit einem oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(3) C_2-C_6 -Alkinyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(4) -F, -Cl, -Br und -I,

(5) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(6) $-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} wie unten definiert sind,

(7) -OH,

(8) $-\text{C}\equiv\text{N}$

(9) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(10) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})$,

(11) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(12) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(13) $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{alkyl})$, mit dem Vorbehalt, dass wenn n_1 null ist, $\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$ nicht an die Kohlenstoffkette durch Stickstoff bindet,

(VIII) $-(\text{CH}_2)_{n_1}-(\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}})$ worin n_1 wie oben definiert ist und $\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-S-oxid, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydrothienyl, Homopiperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S,S-Dioxid, Oxazolidinonyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyraznlyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrofuryl, Dihydropyranyl, Tetrahydrothienyl-S-oxid, Tetrahydrothienyl-S,S-dioxid, Homothiomorpholinyl-S-oxid,

worin die $\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ gruppe gebunden ist durch jedes Atom der Stamm- $\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ gruppe, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung der $\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ gruppe das Wasserstoffatom und seine Bindung ersetzt, worin der Heterozyklus gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei oder vier:

(1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy,

(2) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy,

$-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(3) $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(4) -F, -Cl, -Br und -I,

(5) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(6) $-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} wie unten definiert sind,

(7) -OH,

(8) $-\text{C}\equiv\text{N}$,

(9) $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(10) $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$,

(11) $-\text{SO}_2\text{-NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(12) $-\text{CO-NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(13) $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$,

(14) =O mit dem Vorbehalt, dass wenn n_1 null ist, $\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ nicht durch Stickstoff an die Kohlenstoffkette bindet;

worin R_2 ist:

(I) -H oder

(II) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CON, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$; und

worin R_N ist:

(I) $\text{R}_{N-1}\text{-X}_N$, worin X_N ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

(A) $-\text{CO}-$,

(B) SO_2 ,

worin R_{N-1} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

(A) $\text{R}_{N\text{-Aryl}}$, worin $\text{R}_{N\text{-Aryl}}$ Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Tetralinyl, Indanyl, Dihydronaphthyl oder 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und sind:

(1) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(2) -OH,

(3) $-\text{NO}_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) $-\text{CO-OH}$,

(6) $-\text{C}\equiv\text{N}$,

(7) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO-NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

(a) -H,

(b) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

(i) -OH,

(ii) $-\text{NH}_2$,

(c) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus -F, -Cl, -Br und -I,

(d) $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl,

(e) $-(\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkyl})(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl})$,

(f) $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl})$,

(g) $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen,

(h) $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen,

(i) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Hydrocarbylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,

(j) $-\text{R}_{1\text{-Aryl}}$

(k) $-\text{R}_{1\text{-Heteroaryl}}$,

(8) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl})$,

(9) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkenyl mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen})$,

(10) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkynyl mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen})$,

(11) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl})$,

(12) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO-R}_{1\text{-Aryl}}$,

(13) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO-R}_{1\text{-Heteroaryl}}$,

- (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,
 (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei oder vier C_1-C_6 -Alkyl,
 (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Aryl})$,
 (c) C_2-C_6 -Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,
 (d) C_2-C_6 -Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen,
 (e) C_3-C_7 -Cycloalkyl,
 (f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Heteroaryl})$
 (17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8-Alkyl)$,
 (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_1-C_{12}-Alkyl)$,
 (20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,
 (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein können und wie oben definiert sind,
 (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, worin jedes R_{N-5} unabhängig wie oben definiert ist,
 (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,
 (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6-Alkyl)$,
 (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-1})_2$ worin R_{N-1} -H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,
 (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$,
 (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$,
 (33) $-(CH_2)_{0-4}-5-(R_{N-5})_2$,
 (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6-Alkyl)$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
 (35) C_1-C_7 -Cycloalkyl,
 (36) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer zwei zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ e,
 (37) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ oder
 (39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ -Cycloalkyl,
 (B) $-R_{N-Heteroaryl}$ worin $R_{N-Heteroaryl}$ dieselbe Definition wie $R_{1-Heteroaryl}$ trägt, worin die $R_{N-Heteroaryl}$ gruppe gebunden ist durch ein Atom der Stamm- $R_{N-Heteroaryl}$ gruppe, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung zur $R_{N-Heteroaryl}$ gruppe das Wasserstoffatom ersetzt und seine Bindung, worin Heteroaryl gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei, drei oder vier Gruppen, unabhängig ausgewählt aus:
 (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (2) -OH,
 (3) $-NO_2$,
 (4) -F, -Cl, -Br, -I,
 (5) -CO-OH,
 (6) $-C\equiv N$,
 (7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (C) $-R_{N-Aryl}-W-R_{N-aryl}$,
 (D) $R_{N-Aryl}-W-R_{N-heteroaryl}$,
 (E) $R_{N-Aryl}-W-R_{N-heterozyklus}$, worin $R_{N-Heterozyklus}$ dieselbe ist wie $R_{1-Heterozyklus}$
 (F) $R_{N-Heteroaryl}-W-R_{N-aryl}$,
 (G) $R_{N-Heteroaryl}-W-R_{N-heteroaryl}$,
 (H) $R_{N-Heteroaryl}-W-R_{N-heterozyklus}$,
 (I) $R_{N-Heterozyklus}-W-R_{N-aryl}$,
 (J) $R_{N-Heterozyklus}-W-R_{N-heteroaryl}$,
 (K) $R_{N-Heterozyklus}-W-R_{N-heterozyklus}$, und
 worin W
 (11) $-(CH_2)_{0-4}-$,

- (12) -O-,
 (13) -S(O)₀₋₂-,
 (14) -N(R_{N-5})- ist, worin R_{N-5} wie oben definiert ist,
 (5) -CO-; und

R_C ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- (I) -C₁-C₁₀-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, Halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy, -O-Phenyl, -NR_{1-a}R_{1-b}, -CO=O NR_{1-a}R_{1-b}, -S(=O)₀₋₂ R_{1-a}, -NR_{1-a}, -NR_{1-a}C=O NR_{1-a}R_{1-b}, -C=O NR_{1-a}R_{1-b} und -S(=O)₂ NR_{1-a}R_{1-b} worin R_{1-a} und R_{1-b} bei jedem Ereignis unabhängig H oder C₁-C₆-Alkyl sind,
 (II) -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₈)-cycloalkyl, worin Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, Halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆-Alkoxy, -O-Phenyl, -CO₂H, -CO₂-(C₁-C₄-Alkyl) und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (III) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-Aryl}, worin R_{C-x} und R_{C-y} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
 -H,
 C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 -OH,
 C₁-C₄-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Halogen, -(CH₂)₀₋₄C₃-C₈-Cycloalkyl,
 C₂-C₆-Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,
 C₂-C₆-Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen, und Phenyl,
 oder

R_{C-x} und R_{C-y} werden mit dem Kohlenstoff, an das sie gebunden sind, zusammengekommen, zur Bildung eines Kohlenstoffrings aus drei, vier, fünf, sechs oder sieben Kohlenstoffatomen, worin ein Kohlenstoffatom gegebenenfalls ersetzt ist durch eine Gruppe, ausgewählt aus -O-, -S-, -SO₂-, -NR_{N-2}- und R_{C-Aryl}, worin R_{C-Aryl} bei jedem Auftreten unabhängig Phenyl, Naphthyl, Tetralinyl, Indanyl, Dihydronaphthyl oder 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind:

- (1) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, Halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (2) -OH,
 (3) -NO₂,
 (4) Halogen,
 (5) -CO₂H,
 (6) -C≡N,
 (7) -(CH₂)₀₋₄-CO-NR_{N-2}R_{N-3}, worin

R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

- (a) -H,
 (b) -C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:
 (i) -OH und
 (ii) -NH₂,
 (c) -C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind -F, -Cl, -Br, -I oder OH,
 (d) -C₃-C₇-Cycloalkyl,
 (e) -(C₁-C₂-Alkyl)-(C₃-C₇-cycloalkyl),
 (f) -(C₁-C₆-Alkyl)-O-(C₁-C₃-alkyl),
 (g) -C₂-C₆-Alkenyl,
 (h) -C₂-C₆-Alkynyl,
 (i) -C₁-C₆-Alkylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,
 (j) -R_{1-Aryl}, worin R_{1-Aryl} bei jedem Auftreten unabhängig Phenyl, Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl oder Tetralinyl ist, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:
 (i) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR_{1-a}R_{1-b}, -C≡N, -CF₃ und C₁-C₃-Alkoxy,
 (ii) C₂-C₆-Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (iii) C₂-C₆-Alkynyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (iv) -F, Cl, -Br und -I,
 (v) -C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 -F,

- (vi) $-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$,
 (vii) $-\text{OH}$,
 (viii) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
 (ix) $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$,
 (x) $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$,
 (xi) $-\text{SO}_2\text{-NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$,
 (xii) $-\text{CO-NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$ oder
 (xiii) $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$,
 (k) $-\text{R}_{1\text{-Heteroaryl}}$, worin $\text{R}_{1\text{-Heteroaryl}}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranlyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranyl, Benzothiopyranyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-N-oxid, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxazolyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl, N-Oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalanyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Indolizinyl-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranyl-S-oxid und Benzothiopyranyl-S,S-dioxid, worin die $\text{R}_{1\text{-Heteroaryl}}$ gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:
 (i) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$ und $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$,
 (ii) $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$,
 (iii) $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$,
 (iv) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ und $-\text{I}$,
 (v) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei $-\text{F}$,
 (vi) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$,
 (vii) $-\text{OH}$,
 (viii) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
 (ix) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$,
 (x) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$,
 (xi) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-SO}_2\text{-NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$,
 (xii) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO-NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$,
 (xiii) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$,
 (xiv) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-N(R}_{\text{N-2}})\text{-SO}_2\text{-}$ und
 (xv) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-N(R}_{\text{N-2}})\text{-C(O)-}$
 (8) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl})$,
 (9) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkenyl})$,
 (10) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkinyl})$,
 (11) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO}(\text{CH}_2)_{0-4}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl})$,
 (12) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO-R}_{1\text{-Aryl}}$,
 (13) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO-R}_{1\text{-Heteroaryl}}$,
 (14) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO-R}_{1\text{-Heterozyklus}}$ worin $\text{R}_{1\text{-Heterozyklus}}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-S-oxid, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydrothienyl, Homopiperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Oxazolidinonyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrofuryl, Dihydropyranyl, Tetrahydrothienyl-S-oxid, Tetrahydrothienyl-S,S-dioxid und Homothiomorpholinyl-S-oxid, worin die $\text{R}_{1\text{-Heterozyklus}}$ gruppe gebunden ist durch ein Atom der Stamm- $\text{R}_{1\text{-Heterozyklus}}$ gruppe, substituiert durch

- Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $R_{1-\text{Heterozyklus}}$ Gruppe das Wasserstoff und seine Bindung ersetzt, worin Heterozyklus gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:
- (a) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ und C_1-C_3 -Alkoxy,
 - (b) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 - (c) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 - (d) Halogen,
 - (e) C_1-C_6 -Alkoxy,
 - (f) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
 - (g) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 - (h) -OH,
 - (i) $-C\equiv N$,
 - (j) $(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, CF_3 , C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 - (k) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 - (l) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2NR_{1-a}R_{1-b}$,
 - (m) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 - (n) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ und
 - (o) =O,
 - (p) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$
 - (q) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$
 - (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyrrolidinonyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Pyridyl-N-oxid, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig C_1-C_6 -Alkyl sind,
 - (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$, worin R_{N-5} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 - (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R\text{-Aryl})$,
 - (c) C_2-C_6 -Alkenyl,
 - (d) C_2-C_6 -Alkynyl,
 - (e) C_3-C_7 -Cycloalkyl und
 - (f) $-(CH_2)_{0-4}-(R_{1-\text{Heteroaryl}})$,
 - (17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 - (18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8\text{-Alkyl})$,
 - (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}\text{-Alkyl})$,
 - (20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
 - (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ oder }R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$,
 - (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ oder }R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,
 - (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,
 - (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H\text{ oder }R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,
 - (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 - (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 - (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
 - (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$, worin R_{100} unabhängig H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,
 - (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 - (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 - (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,
 - (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,
 - (33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$,
 - (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$, worin die Alkylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei, vier oder fünf Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus F, Cl, Br und I,
 - (35) $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})$,

- (36) C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (37) C_2-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$ und
- (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$;
- (IV) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}$, worin $R_{C-Heteroaryl}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyll, Indazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanonyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benztetrahydrofuranlyl, Benztetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranlyl, Benzothiopyranlyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Imidazopyrazolyl, Chinazolinonyl, Pyrazopyridyl, Benzooxadiazolyl, Dihydropyrimidinonyl, Dihydrobenzofuranonyl, Pyridinyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalanyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyll-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranlyl-S-oxid und Benzothiopyranlyl-S,S-dioxid,
- worin die $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe durch ein Atom der Stamm- $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe gebunden ist, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe das Wasserstoffatom und seine Bindung ersetzt, worin Heteroaryl gegebenenfalls substituiert ist durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:
- (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (2) -OH,
- (3) $-NO_2$,
- (4) -F, -Cl, -Br, -I,
- (5) $-CO-OH$,
- (6) $-C\equiv N$,
- (7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkyl})$,
- (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkenyl mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen})$,
- (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkyl mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen})$,
- (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
- (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,
- (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,
- (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,
- (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$,
- (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$,
- (17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8\text{-Alkyl})$,
- (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}\text{-Alkyl})$,
- (20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
- (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$,
- (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,
- (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,
- (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,
- (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
- (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
- (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)(OR_{100})_2$, worin R_{100} -H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,
- (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
- (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
- (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,
- (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,

- (33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$,
 (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
 (35) $-C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$,
 (36) $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_3\text{-Alkoxy}$ oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (37) $C_2-C_6\text{-Alkynyl}$, gegebenenfalls substituiert mit $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_3\text{-Alkoxy}$ oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$,
 (39) $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
 (V) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}-R_{101}-R_{C-Aryl}$
 (VI) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}-R_{101}-R_{C-Heteroaryl}$,
 (VII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}-R_{101}-R_{C-Aryl}$
 (VIII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}-R_{101}-R_{C-Heteroaryl}$
 (IX) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}-R_{101}-R_{1-Heterozyklus}$
 (X) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}-R_{101}-R_{1-Heterozyklus}$
 (XI) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}-R_{101}-R_{C-Aryl}$
 (XII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}-R_{101}-R_{C-Heteroaryl}$
 (XIII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}-R_{101}-R_{1-Heterozyklus}$, worin worin R_{101} eine Bindung, $(CH_2)_{0-4}$, -O-, -NH- oder $-N(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ ist
 (XIV) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}$,
 (XV) $-[C(R_{C-1})(R_{C-2})]_{1-3}-CO-N(R_{C-3})_2$, worin R_{C-1} und R_{C-2} gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
 (A) -H,
 (B) $-C_1-C_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (C) $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$, mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (D) $C_2-C_6\text{-Alkynyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (E) $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
 (F) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (G) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1-Aryl}$,
 (H) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{C-Heteroaryl}$,
 (I) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1-Heterozyklus}$,
 (J) $-R_{C-Heteroaryl}$,
 (K) $-R_{1-Heterozyklus}$,
 (M) $-(CH_2)_{1-4}-R_{C-4}-(CH_2)_{0-4}-R_{1-Aryl}$, worin R_{C-4} -O-, -S- oder $-NR(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ - ist,
 (N) $-(CH_2)_{1-4}-R_{C-4}-(CH_2)_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}$,
 (O) $-R_{1-Aryl}$,
 und worin
 R_{C-3} bei jedem Auftreten unabhängig ist:
 (A) -H,
 (B) $-C_1-C_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (C) $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$ mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (D) $C_2-C_6\text{-Alkynyl}$ mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (E) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (F) $-R_{1-Aryl}$,

- (G) $-R_{C\text{-Heteroaryl}}$,
 (H) $-R_{1\text{-Heterozyklus}}$,
 (I) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1\text{-Aryl}}$,
 (J) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{C\text{-Heteroaryl}}$,
 (K) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1\text{-Heterozyklus}}$,
 (XVI) $-\text{CH}(R_{C\text{-Aryl}})_2$,
 (XVII) $-\text{CH}(R_{C\text{-Heteroaryl}})_2$,
 (XVIII) $-\text{CH}(R_{C\text{-Aryl}})(R_{C\text{-Heteroaryl}})$,
 (XIX) -Cyclopentyl-, -Cyclohexyl- oder -Cycloheptylring, kondensiert mit $R_{C\text{-Aryl}}$ oder $R_{C\text{-Heteroaryl}}$ oder $R_{1\text{-Heterozyklus}}$, worin ein Kohlenstoff von Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl gegebenenfalls ersetzt ist durch NH, NR_{N-5} , O, $\text{S}(=\text{O})_{0-2}$ und worin Cyclopentyl, Cyclohexyl oder -Cycloheptyl gegebenenfalls substituiert sein können mit einem oder zwei $-C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -OH, -SH, -N=C, $-\text{CF}_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, =O oder $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,
 (XX) $C_2-C_{10}\text{-Alkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,
 (XXI) $C_2-C_{10}\text{-Alkynyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,
 (XXII) $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CHR}_{C-6}-(\text{CH}_2)_{0-1}-R_{C\text{-Aryl}}$, worin $R_{C-6}-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{OH}$ ist,
 (XXIII) $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CHR}_{C-6}-(\text{CH}_2)_{0-1}-R_{C\text{-Heteroaryl}}$,
 (XXIII) $-\text{CH}-R_{C\text{-Aryl}}$ oder $R_{C\text{-Heteroaryl}}-\text{CO}-\text{O}-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 (XXIV) $-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{OH})-\text{CH}(-\text{OH})-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-\text{NO}_2$,
 (XXV) $-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-\text{O}-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-\text{OH}$,
 (XXVII) $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$,
 (XXVIII) -H und
 (XXIX) $-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}(=\text{NR}_{1-a})(\text{NR}_{1-a}R_{1-b})$.

[0112] Bevorzugte Verbindungen der Formel VII schließen diejenigen ein, worin $R_N R_{N-1}\text{C}(\text{O})$ ist.

[0113] In bevorzugten Verbindungen der Formel VII der Erfindung stellt $R_N R_{N-1}\text{C}(\text{O})-$ dar; und R_1 stellt dar:

- (I) $-(\text{CH}_2)_{n1}-(R_{1\text{-Aryl}})$, worin n_1 null oder eins ist und worin $R_{1\text{-Aryl}}$ Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Indnyl, Indenyl, Dihydronaphthalyl oder Tetralinyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei oder vier der folgenden substituenten auf dem Arylring ist:
 (A) $C_1-C_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$ und $C_1-C_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,
 (B) $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$ mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $C_1-C_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,
 (C) $C_2-C_6\text{-Alkynyl}$ mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $C_1-C_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,
 (D) -F, Cl, -Br und -I,
 (F) $-C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
 (G) $-\text{NR}_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
 (1) -H,
 (2) $-C_1-C_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) -OH und
 (b) $-\text{NH}_2$,
 (3) $-C_1-C_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei -F, -Cl, -Br oder -I,
 (4) $-C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$,
 (5) $-(C_1-C_2\text{-Alkyl})-(C_3-C_7\text{-cycloalkyl})$,
 (6) $-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-\text{O}-(C_1-C_3\text{-alkyl})$,
 (7) $-C_2-C_6\text{-Alkenyl}$ mit einer oder zwei Doppelbindungen,
 (8) $-C_2-C_6\text{-Alkynyl}$ mit einer oder zwei Dreifachbindungen,
 (9) $-C_1-C_6\text{-Alkylkette}$ mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,
 (10) $-R_{1\text{-Aryl}}$ und
 (11) $-R_{1\text{-Heteroaryl}}$.

- (H) -OH,
 (I) -C≡N,
 (J) C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (K) -CO-(C₁-C₆-Alkyl),
 (L) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b},
 (M) -SO₂-(C₁-C₄-Alkyl) oder
 (II) -(CH₂)_{n1}-(R_{1-Heteroaryl}), worin n₁ null oder eins ist und worin R_{1-Heteroaryl} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β-Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranlyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoaxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranlyl, Benzothiopyranlyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-N-oxid, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl, N-Oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalanyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyl-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranlyl-S-oxid und Benzothiopyranlyl-S,S-dioxid, worin die R_{C-Heteroaryl} Gruppe durch ein Atom der Stamm-R_{C-Heteroaryl} Gruppe gebunden ist, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die R_{C-Heteroaryl} Gruppe das Wasserstoffatom und seine Bindung ersetzt, worin Heteroaryl gegebenenfalls substituiert ist durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:
 (1) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (2) C₂-C₆-Alkenyl mit einem oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b}, worin R_{1-a} und R_{1-b} -H oder C₁-C₆-Alkyl sind,
 (3) C₂-C₆-Alkinyl mit einem oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₂-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b}, worin R_{1-a} und R_{1-b} -H oder C₁-C₆-Alkyl sind,
 (4) -F, -Cl, -Br oder -I,
 (6) -C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
 (7) -NR_{N-2}R_{N-3},
 (8) -OH,
 (9) -C≡N,
 (10) C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b}, worin R_{1-a} und R_{1-b} -H oder C₁-C₆-Alkyl sind,
 (11) -CO-(C₁-C₄-Alkyl),
 (12) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b},
 (13) -CO-NR_{1-a}R_{1-b} oder
 (14) SO₂-(C₁-C₄-Alkyl), unter der Voraussetzung, dass wenn n₁ null ist, R_{1-Heteroaryl} nicht an die Kohlenstoffkette durch Stickstoff gebunden ist.

[0114] In anderen bevorzugten Verbindungen der Formel VII der Erfindung stellt

R_N R_{N-1}C(O)- dar; und

R_{N-1} ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Tetralinyl, Indanyl, Dihydronaphthyl oder 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und sind:

- (1) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy, -NR_{1-a}R_{1-b},
 (2) -OH,
 (3) -NO₂,
 (4) -F, -Cl, -Br, -I,

- (5) $-\text{CO}-\text{OH}$,
- (6) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- (7) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$, worin $\text{R}_{\text{N-2}}$ und $\text{R}_{\text{N-3}}$ gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (8) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{Alkyl})$,
 - (9) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{Alkenyl mit 1, 2 oder 3 Doppelbindungen})$,
 - (10) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{Alkynyl mit 1, 2 oder 3 Dreifachbindungen})$,
 - (11) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8-\text{Cycloalkyl})$,
 - (12) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$,
 - (13) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$,
 - (14) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 - (15) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N-4}}$, worin $\text{R}_{\text{N-4}}$ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei, drei oder vier Gruppen, die unabhängig C_1-C_6 -Alkyl sind,
 - (16) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-5}}$, worin $\text{R}_{\text{N-5}}$ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 - (b) $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_{1-\text{Aryl}})$,
 - (c) C_2-C_6 -Alkenyl,
 - (d) C_2-C_6 -Alkynyl und
 - (e) $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{C}_2-\text{C}_8-\text{Cycloalkyl}$,
 - (f) $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}})$
 - (17) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$,
 - (18) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8-\text{Alkyl})$,
 - (19) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{Alkyl})$,
 - (20) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_7-\text{Cycloalkyl})$,
 - (21) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H oder } \text{R}_{\text{N-5}})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-5}}$, worin $\text{R}_{\text{N-5}}$ gleich oder unterschiedlich sein können und wie oben definiert sind,
 - (22) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H oder } \text{R}_{\text{N-5}})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N-5}})_2$, worin jedes $\text{R}_{\text{N-5}}$ unabhängig wie oben definiert ist,
 - (23) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N-5}})_2$, worin $\text{R}_{\text{N-5}}$ dieselbe oder unterschiedlich sein kann,
 - (24) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H oder } \text{R}_{\text{N-5}})-\text{CO}-\text{R}_{\text{N-2}}$, worin $\text{R}_{\text{N-5}}$ und $\text{R}_{\text{N-2}}$ gleich oder unterschiedlich sein können,
 - (25) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$, worin $\text{R}_{\text{N-2}}$ und $\text{R}_{\text{N-3}}$ gleich oder unterschiedlich sein können,
 - (26) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N-4}}$,
 - (27) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})$,
 - (29) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N-5}})_2$,
 - (30) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N-5}})_2$,
 - (31) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N-5}})$,
 - (32) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N-5}})-\text{COOH}$,
 - (34) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
 - (35) $\text{C}_3-\text{C}_7-\text{Cycloalkyl}$,
 - (36) C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$,
 - (37) C_2-C_6 -Alkynyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$, und
 - (38) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H oder } \text{R}_{\text{N-5}})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N-2}}$;
 - (39) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3-\text{C}_7-\text{Cycloalkyl})$,

[0115] In noch anderen bevorzugten Verbindungen der Formel VII der Erfindung, stellt $\text{R}_{\text{N}} \text{R}_{\text{N-1}} \text{C}(\text{O})$ dar; und

$\text{R}_{\text{N-1}}$ ist $\text{R}_{\text{N-Heteroaryl}}$, worin $\text{R}_{\text{N-Heteroaryl}}$ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, worin die $\text{R}_{\text{N-Heteroaryl}}$ gruppe gebunden ist durch jedes Atom der Stamm- $\text{R}_{\text{N-Heteroaryl}}$ gruppe, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$ gruppe das Wasserstoff und seine Bindung ersetzt, wobei das Heteroaryl gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

- (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der

Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},

- (2) -OH,
- (3) -NO₂,
- (4) -F, -Cl, -Br oder -I
- (5) -CO-OH,
- (6) -C≡N,
- (7) -(CH₂)₀₋₄-CO-NR_{N-2}R_{N-3},
- (8) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkyl),
- (9) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkenyl mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen)
- (10) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkynyl mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen),
- (11) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇-Cycloalkyl),
- (12) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-Aryl},
- (13) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-Heteroaryl},
- (14) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-Heterozyklus},
- (15) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{N-4},
- (16) -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R_{N-5},
- (17) -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR_{N-2}R_{N-3},
- (18) -(CH₂)₀₋₄-SO-(C₁-C₈-Alkyl),
- (19) -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂-Alkyl),
- (20) -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₃-C₇-Cycloalkyl),
- (21) -(CH₂)₀₋₄-N(H oder R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
- (22) -(CH₂)₀₋₄-N(H oder R_{N-5})-CO-N(R_{N-5}), worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
- (23) -(CH₂)₀₋₄-N-CS-N(R_{N-5})₂, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
- (24) -(CH₂)₀₋₄-N(-H oder R_{N-5}), worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können,
- (25) -(CH₂)₀₋₄-NR_{N-2}R_{N-3}, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sein können,
- (26) -(CH₂)₀₋₄-R_{N-4},
- (27) -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆-Alkyl),
- (28) -(CH₂)₀₋₄-O-P(O)-(OR_{N-Aryl-1})₂, worin R_{N-Aryl-1} -H oder C₁-C₄-Alkyl ist,
- (29) -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R_{N-5})₂,
- (30) -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R_{N-5})₂,
- (31) -(CH₂)₀₋₄-O-(R_{N-5})₂,
- (32) -(CH₂)₀₋₄-O-(R_{N-5})₂-COOH,
- (33) -(CH₂)₀₋₄-S-(R_{N-5})₂,
- (34) -(CH₂)₀₋₄-O-(C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F,
- (35) C₃-C₇-Cycloalkyl,
- (36) C₂-C₆-Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy oder -NR_{1-a}R_{1-b},
- (37) C₂-C₆-Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₂-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy oder -NR_{1-a}R_{1-b},
- (38) -(CH₂)₀₋₄-N(-H oder R_{N-5})-SO₂-R_{N-2}, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können oder
- (39) -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇-Cycloalkyl.

[0116] In bevorzugteren Verbindungen der Formel VII der Erfindung stellt R_N R_{N-1}C(O)- dar; und R_{N-1} ist Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und sind:

- (1) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b}, worin R_{1-a} und R_{1-b} wie oben definiert sind,
- (2) -OH,
- (3) -NO₂,
- (4) -F, -Cl, -Br oder -I,
- (5) -CO-OH,
- (6) -C≡N,
- (7) -(CH₂)₀₋₄-CO-NR_{N-2}R_{N-3},
- (8) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkyl),
- (9) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkenyl mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen),
- (10) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkynyl mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen),
- (11) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇-Cycloalkyl),
- (12) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-Aryl},
- (13) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{N-Heteroaryl},

- (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,
 (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei, drei oder vier von: C_1-C_6 -Alkyl,
 (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Aryl})$,
 (c) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen,
 (d) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen,
 (e) C_3-C_7 -Cycloalkyl und
 (f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Heteroaryl})$,
 (17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8-Alkyl)$,
 (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}-Alkyl)$,
 (20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,
 (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können,
 (25) $(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sein können,
 (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ,
 (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6-Alkyl)$,
 (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-Aryl-1})_2$, worin $R_{N-Aryl-1}$ -H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,
 (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$,
 (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$,
 (33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$,
 (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-C_1-C_6-Alkyl$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
 (35) C_3-C_7 -Cycloalkyl
 (36) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (37) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können oder
 (39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7-Cycloalkyl$.

[0117] In noch bevorzugteren Verbindungen der Formel VII der Erfindung stellt R_N $R_{N-1}C(O)-$ dar; und R_{N-1} ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und sind:

- (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (2) -OH,
 (3) $-NO_2$,
 (4) -F, -Cl, -Br oder -I,
 (5) -CO-OH,
 (6) $-C\equiv N$,
 (7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkyl)$,
 (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkenyl$ mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen,
 (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkynyl$ mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen),
 (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,
 (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,
 (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,
 (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,
 (15) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei oder vier von: C_1-C_6 -Alkyl,

- (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
- C_1-C_6 -Alkyl,
 - $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Aryl})$,
 - C_2-C_6 -Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,
 - C_2-C_6 -Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen,
 - C_3-C_7 -Cycloalkyl und
 - $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Heteroaryl})$,
- (17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8-Alkyl)$,
- (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}-Alkyl)$,
- (20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,
- (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
- (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
- (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
- (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können,
- (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sein können,
- (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
- (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6-Alkyl)$,
- (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)(OR_{N-Aryl-1})_2$, worin $R_{N-Aryl-1}$ -H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,
- (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
- (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
- (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$,
- (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$,
- (33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$,
- (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6-Alkyl)$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
- (35) C_3-C_7 -Cycloalkyl,
- (36) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (37) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können oder
- (39) $-(CH_2)_{0-4}-C_2-C_7$ -Cycloalkyl ist.

[0118] In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel VII der Erfindung stellt R_N $R_{N-1}C(O)-$ dar; und R_{N-1} ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und sind:

- C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- OH,
- $-NO_2$,
- F, -Cl, -Br oder -I,
- CO-OH,
- $-C\equiv N$,
- $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkyl)$,
- $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkenyl)$ mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen),
- $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkynyl)$ mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen),
- $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,
- $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,
- $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-Heteroaryl}$,
- $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,
- $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei, drei oder vier von: C_1-C_6 -Alkyl,
- $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 - C_1-C_6 -Alkyl,
 - $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Aryl})$, worin R_{1-Aryl} wie oben definiert ist,
 - C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen,
 - C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen und

- (e) C₃-C₇-Cycloalkyl,
 (17) -(CH₂)₀₋₄-N(H oder R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich ist und wie oben definiert ist,
 (18) -(CH₂)₀₋₄-N(H oder R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})₂, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 (19) -(CH₂)₀₋₄-N-CS-N(R_{N-5})₂, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 (20) -(CH₂)₀₋₄-N(H oder R_{N-5})-CO-R_{N-2}, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 (21) -(CH₂)₀₋₄-NR_{N-2}R_{N-3}, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sein können,
 (22) -(CH₂)₀₋₄-R_{N-4},
 (23) -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆-Alkyl),
 (24) -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R_{N-5})₂,
 (25) -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R_{N-5})₂,
 (26) -(CH₂)₀₋₄-O-(R_{N-5})₂,
 (27) -(CH₂)₀₋₄-O-(R_{N-5})₂-COOH,
 (28) -(CH₂)₀₋₄-O-(C₁-C₆-Alkyl), gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
 (29) -(CH₂)₀₋₄-N(H oder R_{N-5})SO₂R_{N-2}, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können oder
 (39) -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇-Cycloalkyl.

[0119] In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel VII der Erfindung stellt R_N R_{N-1}C(O)- dar; und R₁ stellt -(CH₂)_{n1}-Phenyl dar, worin n₁ null oder eins ist, und worin Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können:

- (A) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (B) C₂-C₆-Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (C) C₂-C₆-Alkynyl mit einem oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (D) -F, Cl, -Br oder -I,
 (F) -C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
 (G) -NR_{N-2}R_{N-3}, worin R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
 (1) -H,
 (2) -C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) -OH und
 (b) -NH₂,
 (3) -C₁-C₆-Alkyl, ggf substituiert mit einem oder drei -F, -Cl, -Br oder -I,
 (4) -C₃-C₇-Cycloalkyl,
 (5) -(C₁-C₂-Alkyl)-(C₃-C₇-Cycloalkyl),
 (6) -(C₁-C₆-Alkyl)-O-(C₁-C₃-alkyl),
 (7) -C₂-C₆-Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen,
 (8) -C₂-C₆-Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen,
 (9) -C₁-C₆-Alkylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,
 (10) -R_{1-Aryl} und
 (11) -R_{1-Heteroaryl},
 (H) -OH,
 (I) -C≡N,
 (J) C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (K) -CO-(C₁-C₄-Alkyl),
 (L) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b},
 (M) -CO-NR_{1-a}R_{1-b} oder
 (N) -SO₂-(C₁-C₄-Alkyl).

[0120] Besonders bevorzugte R₁-Gruppen der Verbindungen der Formel VII schließen Phenyl(C₁-C₆)alkylgruppen ein, worin das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit einer oder zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus

- (A) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},
 (B) -F, -Cl, -Br oder -I,
 (C) -C₁-C₆-Alkoxy, ggf substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(D) $-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

(1) -H,

(2) $-C_1-C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

(a) -OH und

(b) $-NH_2$,

(3) $-C_1-C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder drei -F, -Cl, -Br oder -I,

(4) $-C_3-C_7$ -Cycloalkyl,

(5) $-(C_1-C_2\text{-Alkyl})-(C_3-C_7\text{-cycloalkyl})$,

(6) $-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-O-(C_1-C_3\text{-alkyl})$,

(9) $-C_1-C_6$ -Alkylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,

(E) -OH,

(F) $-C\equiv N$,

(G) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(H) $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,

(I) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ oder

(J) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$

[0121] Repräsentative R_1 -Gruppen der Formel VII schließen Benzyl, 4-Hydroxybenzyl, 2-Fluor-4-propylbenzyl, 3-Amino-4-brombenzyl; 3-chlor-5-methylphenethyl, 3,5-Difluorbenzyl, 2-Methylphenylpropyl, 4-Trifluormethylbenzyl, 4-Trifluormethylphenethyl, 2,3-Dichlorbenzyl und 2-Chlor-4-cyanobenzyl ein.

[0122] Die Verbindungen der Erfindung und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Ester davon sind nützlich zur Behandlung von Menschen, die Alzheimer-Krankheit haben, zum Helfen des Verhinderns oder Verzögerns des Beginns von Alzheimer-Krankheit, zum Behandeln von Patienten mit leicht kognitiver Beeinflussung (MCI) und Verhindern oder Verzögern des Ausbruchs von Alzheimer-Krankheit in denjenigen, von von MCI zu AD fortschreiten würden, Down-Syndrom, zur Behandlung von Menschen, die hereditäre cerebrale Blutung mit Amyloidose vom holländischen Typ besitzen, zur Behandlung von cerebraler amyloider Angiopathie und Prävention seiner potenziellen Auswirkungen, d.h. einzelne und rezidive globuläre Blutungen, zur Behandlung anderer degenerativer Demenzen, einschließlich Demenzen vom gemischten vaskulären und degenerativen Ursprung, Demenz, verbunden mit Parkinson, Demenz, verbunden mit progressiver supranuklearer Paralyse, Demenz, verbunden mit corticaler basaler Degeneration, diffusum Lewy-Körpertyp der Alzheimer-Krankheit. Es ist bevorzugt, dass die Krankheit Alzheimer-Krankheit ist.

[0123] Die Verbindungen der Erfindung sind auch nützlich zur Inhibierung von β -Sekretase und Reduktion oder Inhibierung der Bildung von Plaques.

[0124] Wenn diese Krankheiten behandelt werden, können die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder einzeln oder zusammen, wie es am besten für die Patienten ist, verwendet werden.

[0125] Im Hinblick auf diese Krankheiten bedeutet der Ausdruck "behandeln", dass erfindungsgemäße Verbindungen in Menschen mit bestehenden Krankheiten verwendet werden können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden dem Patienten, der die Krankheit hat, nicht notwendigerweise heilen, sondern das Fortschreiten der Krankheit verzögern oder verlangsamen, wodurch dem Individuum eine nützliche Lebenserwartung gegeben wird.

[0126] Der Ausdruck "verhindern" bedeutet, dass, falls die erfindungsgemäßen Verbindungen an diejenigen, die die Krankheit noch nicht haben, aber normalerweise die Krankheit bekommen würden oder die ein erhöhtes Risiko für die Krankheit aufweisen, verabreicht werden, sie die Krankheit nicht bekommen werden. Außerdem schließt "verhindern" auch das Verzögern der Entwicklung der Krankheit in einem Individuum ein, das schließlich die Krankheit bekommen würde oder ein Risiko für die Krankheit hätte. Durch Verzögern des Beginns der Krankheit haben die erfindungsgemäßen Verbindungen das Individuum davor geschützt, dass sie die Krankheit während der Dauer, in der das Individuum normalerweise die Krankheit bekommen hätte, bekommt oder die Entwicklungsgeschwindigkeit der Erkrankung oder manche ihrer Auswirkungen vermindert, kehren die erfindungsgemäßen Verbindungen bis zu der Zeit, dass das Individuum schließlich die Krankheit bekommt, verabreicht wurde.

[0127] Beim Behandeln oder Verhindern obiger Krankheiten werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer therapeutisch wirksamen Menge verabreicht. Die therapeutisch wirksame Menge wird abhängig von

der verwendeten besonderen Verbindung und dem Verabreichungsweg variieren, wie es dem Fachmann bekannt ist.

[0128] Bei der Behandlung eines Patienten mit einem oben angegebenen Zustand sollte ein Arzt die Verabreichung einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen sofort beginnen und unbegrenzt fortsetzen.

[0129] Beim Behandeln von Patienten, die keine Alzheimer-Krankheit haben, aber von denen angenommen wird, dass sie ein beträchtliches Risiko für den Ausbruch der Alzheimer-Krankheit in der Zukunft aufweisen, sollte der Arzt die Behandlung beginnen, wenn der Patient die ersten frühen Vorsymptome von Alzheimer zeigt, wie Gedächtnis- oder kognitive Probleme, die mit dem Altern zusammenhängen. Außerdem gibt es manche Patienten, die ein hohes Risiko aufweisen, da sie den genetischen Marker APOE4 aufweisen, der prädiktiv für Alzheimer-Krankheit ist. In diesen Situationen, obwohl der Patient die Krankheit nicht hat, sollte die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen begonnen werden, bevor die Krankheitssymptome auftreten, und die Behandlung sollte unbegrenzt fortgesetzt werden, um den möglichen Ausbruch der Krankheit zu verhindern oder zu verzögern.

[0130] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral, parenteral (IV, IM, depo-IM, SQ und depo-SQ) sublingual, intranasal (Inhalation), intrathekal, topisch und rektal verabreicht werden. Bei der Erfindung handelt es sich hier um die erfindungsgemäßen Verbindungen. Es gibt nichts neues zu den Verabreichungswegen, noch den Dosierungsformen. Dem Fachmann bekannte Dosierungsformen sind geeignet für die Zufuhr der erfindungsgemäßen Verbindungen.

[0131] Wenn sie oral verabreicht werden, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblichen Dosierungsformen für die orale Verabreichung, wie sie dem Fachmann wohlbekannt ist, verabreicht werden. Diese Dosierungsformen schließen die üblichen festen Einheitsdosierungsformen von Tabletten und Kapseln als auch flüssige Dosierungsformen wie Lösungen, Suspensionen und Elixiere ein. Wenn die festen Dosierungsformen verwendet werden ist es bevorzugt, dass sie vom Retard-Formulierungstyp sind, so dass die erfindungsgemäßen Verbindungen nur einmal oder zweimal täglich verabreicht werden müssen.

[0132] Die oralen Dosierungsformen werden dem Patienten ein- bis viermal täglich verabreicht. Es ist bevorzugt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder dreimal oder seltener, bevorzugter einmal oder zweimal täglich, verabreicht werden. Somit ist es bevorzugt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in fester Dosierungsform verabreicht werden, und ferner ist es bevorzugt, dass die feste Dosierungsform eine Retardformulierung ist, die eine einmal oder zweimal tägliche Dosierung gestattet. Es ist bevorzugt, dass, welche Dosierungsform auch verwendet wird, sie derart gestaltet ist, dass sie die erfindungsgemäßen Verbindungen vor der sauren Umgebung des Magens schützen. Enterisch beschichtete Tabletten sind dem Fachmann wohlbekannt. Außerdem sind dem Fachmann auch mit kleinen Kügelchen gefüllte Kapseln, wobei jede beschichtet ist, um sie vor dem sauren Magen zu schützen, wohlbekannt. Wenn sie oral verabreicht werden, ist die therapeutisch wirksame Menge ca. 0,1 bis ca. 3.000 mg/Tag, vorzugsweise 1 mg/Tag. Es ist bevorzugter, dass die orale Dosis ca. 1 bis ca. 100 mg/Tag ist. Es ist noch bevorzugter, dass die orale Dosierung ca. 5 bis ca. 50 mg/Tag ist. Es ist zu beachten, dass während ein Patient mit einer Dosis beginnt, dass diese Dosis im Laufe der Zeit verändert werden muss, wenn der Zustand des Patienten sich verändert.

[0133] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können parenteral, z.B. durch IV, IM, depo-IM, SC oder depo-SC verabreicht werden. Wenn sie parenteral verabreicht werden, sollte eine therapeutisch wirksame Menge von ca. 0,5 bis ca. 100 mg/Tag, vorzugsweise ca. 5 bis ca. 50 mg/Tag verabreicht werden. Wenn eine Depoformulierung einmal pro Monat oder einmal jede 2 Wochen zur Injektion verwendet wird, sollte die Dosis 0,5 bis ca. 50 mg/Tag, oder eine monatliche Dosis ca. 15 bis ca. 1500 mg sein. Teilweise aufgrund der Vergesslichkeit der Patienten mit Alzheimer-Krankheit ist es bevorzugt, dass die parenterale Dosisform eine Depotformulierung sein sollte.

[0134] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können sublingual gegeben werden. Wenn sie sublingual gegeben werden, sollten die erfindungsgemäßen Verbindungen ein- bis viermal täglich in der gleichen Menge, wie für IM-Verabreichung, gegeben werden.

[0135] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können intranasal gegeben werden. Wenn sie über diesen Verabreichungsweg gegeben werden, sind die angemessenen Dosierungsformen ein Nasenspray oder Trockenpulver, wie es für den Fachmann bekannt ist. Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur intranasalen Verabreichung ist die gleiche wie für IM-Verabreichung.

[0136] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können intrathekal gegeben werden. Wenn sie durch diesen Verabreichungsweg gegeben werden, kann die angemessene Dosierungsform eine parenterale Dosierungsform sein, wie sie dem Fachmann bekannt ist. Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur intrathekalen Verabreichung ist die gleiche wie zur IM-Verabreichung.

[0137] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können topisch verabreicht werden. Wenn über diesen Weg gegeben werden, ist die geeignete Dosierungsform eine Creme, Salbe oder Pflaster. Aufgrund der Menge der zu verabreichenden erfindungsgemäßen Verbindungen ist das Pflaster bevorzugt. Wenn topisch verabreicht, ist die Dosierung ca. 0,5 bis ca. 200 mg/Tag. Da die Menge, die durch ein Pflaster gegeben werden kann, limitiert ist, können zwei oder mehr Pflaster verwendet werden. Die Anzahl und Größe des Pflasters ist nicht wichtig, was wichtig ist, ist, dass eine therapeutisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie es für den Fachmann bekannt ist, zugeführt werden kann. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können rektal durch Suppositorien, wie für den Fachmann bekannt, verabreicht werden. Wenn durch Suppositorien verabreicht, ist die therapeutisch wirksame Menge ca. 0,5 bis ca. 500 mg.

[0138] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch Implantate, wie für den Fachmann bekannt, verabreicht werden. Wenn eine erfindungsgemäße Verbindung durch Implantat verabreicht wird, ist die therapeutisch wirksame Menge die gleiche wie für eine Depot-Verabreichung.

[0139] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auf die gleiche Weise durch die gleichen Verabreichungswege unter Verwendung der gleichen pharmazeutischen Dosierungsformen und dem gleichen Dosierungsschema verwendet zur Behandlung von Patienten mit MCI (leichte kognitive Beeinflussung) und zur Prävention oder Verzögern des Ausbruchs von Alzheimer-Krankheit, in denjenigen, die von MCI zu AD fortschreiten würden, zur Behandlung von Down-Syndrom, zur Behandlung von Menschen, die hereditäre cerebrale Blutung mit Amyloidose vom holländischen Typ besitzen, d.h. einzelne und rezidive globuläre Blutungen, zur Behandlung von cerebraler amyloider Angiopathie und Prävention seiner potenziellen Auswirkungen, zur Behandlung anderer degenerativer Demenzen, einschließlich Demenzen vom gemischten vaskulären und degenerativen Ursprung, Demenz, verbunden mit Parkinson, Demenz, verbunden mit progressiver supranuklearer Paralyse, frontotemporale Demenz mit Parkinson, Demenz, verbunden mit corticaler basaler Degeneration oder diffusem Lewy-Körpertyp der Alzheimer-Krankheit.

[0140] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können miteinander oder mit anderen Mitteln verwendet werden zur Behandlung oder Prävention der oben angeführten Zustände. Solche Mittel schließen γ -Sekretase-Inhibitoren, Anti-Amyloid-Vaccine und pharmazeutische Mittel wie Donepezil-Hydrochlorid (ARICEPT-Tabletten), Tacrinhydrochlorid (CIGNEX-Kapseln) oder andere Acetylcholinesterase-Inhibitoren und mit direkten oder indirekten zukünftigen neurotrophen Mitteln ein.

[0141] Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch mit Inhibitoren von P-Glycoprotein (P-gp) verwendet werden. Die Verwendung von P-gp-Inhibitoren ist dem Fachmann bekannt. Siehe z.B. Cancer Research, 53, 4595–4602 (1993), Clin. Cancer Res., 2, 7–12 (1996), Cancer Research, 56, 4171–4179 (1996), internationale Veröffentlichung WO99/64001 und WO01/10387. Die wichtige Sache ist, dass der Blutspiegel des p-gp-Inhibitors derart sein soll, dass er seine Wirkung bei der Inhibierung von P-gp vor dem Herabsetzen der Hirn-Blut-Spiegel bei den erfindungsgemäßen Verbindungen zeigt. Zu diesem Zweck können der P-gp-Inhibitor und die erfindungsgemäßen Verbindungen gleichzeitig, durch die gleiche oder verschiedene Verabreichungswege, oder zu verschiedenen Zeiten verabreicht werden. Die wichtige Sache ist nicht die Zeit der Verabreichung, sondern das Vorhandensein eines wirksamen Blutspiegels des P-gp-Inhibitors.

[0142] Geeignete P-gp-Inhibitoren schließen Cyclosporin A, Verapamil, Tamoxifen, Quinidin, Vitamin E-TGPS, Ritonavir, Megestrolacetat, Progesteron, Rapamycin, 10,11-Methanodibenzosuberan, Phenothiazine, Acridin-Derivate, wie z.B. GF120918, FK506, VX-710, LY335979, PSC-833, GF-102,918 und andere Steroide. Es ist zu beachten, dass weitere Mittel gefunden werden, die die gleiche Funktion zeigen und auch als nützlich angesehen werden.

[0143] Die P-gp-Inhibitoren können oral, paranteral (IV, IM, 2M-depo, SQ, SQ-depo), topisch, sublingual, rektal, intranasal, intrathekal und als Implantat verabreicht werden.

[0144] Die therapeutisch wirksame Menge der P-gp-Inhibitoren ist ca. 0,1 bis ca. 300 mg/kg/Tag, vorzugsweise ca. 0,1 bis ca. 150 mg/kg/täglich. Es ist zu beachten, dass während ein Patient mit einer Dosis beginnt, dass diese Dosis im Laufe der Zeit geändert werden muss, während sich der Zustand des Patienten ändert.

[0145] Wenn oral verabreicht, können die P-gp-Inhibitoren in üblichen Dosierungsformen zur oralen Verabreichung, wie sie für den Fachmann bekannt sind, verabreicht werden. Diese Dosierungsformen schließen die üblichen festen Einheitsdosierungsformen von Tabletten und Kapseln, sowie flüssige Dosierungsformen wie Lösungen, Suspensionen oder Elixiere ein. Wenn die festen Dosierungsformen verwendet werden ist es bevorzugt, dass sie vom Retat-Formulierungstyp sind, so dass die erfindungsgemäßen Verbindungen nur einmal oder zweimal täglich verabreicht werden müssen.

[0146] Die oralen Dosierungsformen werden dem Patienten ein- bis viermal täglich verabreicht. Es ist bevorzugt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder dreimal oder seltener, bevorzugter einmal oder zweimal täglich, verabreicht werden. Somit ist es bevorzugt, dass die P-gp-Inhibitoren in fester Dosierungsform verabreicht werden, und ferner ist es bevorzugt, dass die feste Dosierungsform eine Retatformulierung ist, die eine einmal oder zweimal tägliche Dosierung gestattet. Es ist bevorzugt, dass, welche Dosierungsform auch verwendet wird, sie derart gestaltet ist, dass sie die P-gp-Inhibitoren vor der sauren Umgebung des Magens schützen. Enterisch beschichtete Tabletten sind dem Fachmann wohlbekannt. Außerdem sind dem Fachmann auch mit kleinen Kügelchen gefüllte Kapseln, wobei jede beschichtet ist, um sie vor dem sauren Magen zu schützen, wohlbekannt.

[0147] Außerdem können die P-gp-Inhibitoren parenteral verabreicht werden. Wenn parenteral verabreicht, können sie IV, IM, depo-IM, SQ oder depo-SQ verabreicht werden. Die P-gp-Inhibitoren können sublingual gegeben werden. Wenn sublingual gegeben, sollten die p-gp-Inhibitoren ein- bis viermal täglich in dergleichen Menge wie zur IM-Verabreichung gegeben werden.

[0148] Die P-gp-Inhibitoren können intranasal gegeben werden. Wenn durch diesen Verabreichungsweg gegeben, sind die geeigneten Dosierungsformen Nasenspray oder Trockenpulver, wie für den Fachmann bekannt. Die Dosierung der P-gp-Inhibitoren zur intranasalen Verabreichung ist die gleiche wie zur IM-Verabreichung.

[0149] Die P-gp-Inhibitoren können intrathekal gegeben werden. Wenn durch diesen Verabreichungsweg gegeben, kann die geeignete Dosierungsform eine parenterale Dosierungsform, wie für den Fachmann bekannt, sein.

[0150] Die P-gp-Inhibitoren können topisch gegeben werden. Wenn durch diesen Verabreichungsweg gegeben, ist die geeignete Dosierungsform eine Creme, Salbe oder Pflaster. Aufgrund der zur Verabreichung benötigten Menge an P-gp-Inhibitoren ist das Pflaster bevorzugt. Die Menge, die durch ein Pflaster zugeführt werden kann, ist eingeschränkt. Deshalb können zwei oder mehr Pflaster benötigt werden. Die Anzahl und Größe des Pflasters ist nicht wichtig, was wichtig ist, ist, dass eine therapeutisch wirksame Menge der P-gp-Inhibitoren zugeführt wird, wie für den Fachmann bekannt.

[0151] Die P-gp-Inhibitoren können rektal durch Suppositorien, wie für den Fachmann bekannt, verabreicht werden.

[0152] Die P-gp-Inhibitoren können durch Implantate, wie für den Fachmann bekannt, verabreicht werden.

[0153] Der Verabreichungsweg und die Dosierungsformen zur Verabreichung der P-gp-Inhibitoren sind im Gebiet bekannt. Für einen bestimmten P-gp-Inhibitor und eine gewünschte Dosierungsform würde ein Fachmann wissen, wie die geeignete Dosierungsform für den P-gp-Inhibitor herzustellen ist.

[0154] Es sollte für einen Fachmann offensichtlich sein, dass die genaue Dosis und Häufigkeit der Verabreichung von den bestimmten verabreichten erfindungsgemäßen Verbindungen, dem bestimmten zu behandelnden Zustand, der Schwere des zu behandelnden Zustands, dem Alter, Gewicht, allgemeinen physikalischen Zustand des einzelnen Patienten, anderen Arzneimitteln, die das Individuum aufnimmt, wie für den Fachmann bekannt, abhängen wird.

[0155] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Inhibierung von β -Sekretase und zur Verminderung oder Inhibierung der Bildung von Plaques.

Inhibierung der APP-Spaltung

[0156] Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die Spaltung von APP zwischen Met595 und Asp596, nummeriert für die APP695-Isoform, oder einen Mutanten davon, oder an einer entsprechenden Stelle

einer anderen Isoform, wie APP751 oder APP770, oder einen Mutanten davon (manchmal als "β-Sekretase-Stelle" bezeichnet). Obwohl man nicht durch eine bestimmte Theorie gebunden sein will, wird angenommen, dass die Inhibierung der β-Sekretase-Aktivität die Produktion von β-Amyloidpeptid (A-beta oder Abeta) inhibiert.

[0157] Die inhibitorische Aktivität wird in einem einer Vielzahl von Inhibierungsassays gezeigt, wobei die Spaltung eines APP-Substrats in der Gegenwart von A-beta-Sekretaseenzym in der Gegenwart der inhibitorischen Verbindung analysiert wird, unter Bedingungen, die normalerweise ausreichen, dass eine Spaltung an der β-Sekretase-Spaltungsstelle resultiert. Die Reduktion der APP-Spaltung an der β-Sekretase-Spaltungsstelle, verglichen mit einer unbehandelten oder inaktiven Kontrolle korreliert mit der inhibitorischen Aktivität. Assay-Systeme, die verwendet werden können, zum Zeigen der erfindungsgemäßen Inhibitorverbindungen sind bekannt. Repräsentative Assay-Systeme sind z.B. beschrieben in US-Patenten Nr. 5,942,400, 5,744,346, sowie in den nachstehenden Beispielen.

[0158] Die enzymatische Aktivität von β-Sekretase und die Produktion von Abeta kann in vitro oder in vivo, unter Verwendung von natürlichen, mutierten und/oder künstlichen APP-Substraten, natürlichen, mutierten und/oder synthetischem Enzym und der Testverbindung analysiert werden. Die Analyse kann primäre oder sekundäre Zellen, die native, mutierende und/oder künstliche APP und Enzym exprimieren oder kann transgene Tiermodelle, die das Substrat und Enzym exprimieren, verwenden, umfassen. Die Detektion der enzymatischen Aktivität kann durch Analyse von einem oder mehreren der Spaltungsprodukte geschehen, z.B. durch Immunoassay, fluorimetrischen oder chromogenen Assay, HPLC oder anderen Detektionsmitteln. Inhibitorische Verbindungen werden als diejenigen bestimmt, mit der Fähigkeit, die Menge an β-Sekretase-Spaltungsprodukt, das im Vergleich mit einer Kontrolle erzeugt wird, vermindern, wobei β-Sekretase vermittelte Abspaltung in dem Reaktionssystem beobachtet und gemessen wird in der Gegenwart von inhibitorischen Verbindungen.

β-Sekretase

[0159] Verschiedene Formen an β-Sekretaseenzym sind bekannt, und sind erhältlich und nützlich für einen Assay der Enzymaktivität und Inhibierung der Enzymaktivität. Diese schließen native, rekombinante und künstliche Formen des Enzyms ein. Humane β-Sekretase ist bekannt als β-Stelle APP-Spaltungsenzym (BACE), Asp2 und Memapsin 2 und wurde z.B. charakterisiert in US-Patent 5,744,346 und veröffentlichten PCT-Anmeldungen WO98/22597, WO00/03819, WO01/23533 und WO00/17369 sowie in Veröffentlichungen der Literatur (Mol. Cell. Neurosci. 14:419–427 (1999); Science 286:735–741 (1999); Nature 402:533–537 (1999); Nature 40:537–540 (1999) und PNAS USA 97:1456–1460 (2000)). Künstliche Formen des Enzyms wurden ebenfalls beschrieben (WO98/22597 und WO00/17369). β-Sekretase kann extrahiert und gereinigt werden aus menschlichem Hirngewebe und kann produziert werden in Zellen, z.B. Zellen von Säugern, die rekombinantes Enzym exprimieren.

[0160] Bevorzugte Verbindungen bewirken eine Inhibierung von 50 % der β-Sekretase enzymatischen Aktivität bei einer Konzentration von weniger als ca. 50 Mikromolar, vorzugsweise bei einer Konzentration von weniger als ca. 10 Mikromolar, noch bevorzugter weniger als ca. 1 Mikromolar und am bevorzugtesten weniger als ca. 10 Nanomolar.

APP-Substrat

[0161] Assays, die die Inhibierung von β-Sekretase-vermittelter Spaltung von APP zeigen, können jede der bekannten Form von APP verwenden, einschließlich dem 695 Aminosäuren-"normalen"-Isotyp, beschrieben in Nature 325:733-6 (1987), dem 770 Aminosäure-Isotyp, beschrieben in Nature 331:530–532 (1981) und Varianten wie der schwedischen Mutation (KM670-1NL) (APP-SW), der Londoner Mutation (V7176F) und anderen. Siehe z.B. US-Patent 5,766,846 und auch Nature Genet. 1:233–234 (1992), für eine Übersicht bekannter Variantenmutationen. Weitere nützliche Substrate schließen die dibasische Aminosäuremodifikation, APP-KK, offenbart z.B. in WO00/17369, Fragmente von APP und künstliche Peptide, enthaltend die β-Sekretase-Spaltungsstelle, Wildtyp (WT) oder mutierte Form, z.B. SW, wie beschrieben z.B. in US-Patent 5,942,400 und WO00/03819.

[0162] Das APP-Substrat enthält die β-Sekretase-Spaltungsstelle von APP (KM-DA oder NL-DA), z.B. ein vollständiges APP-Peptid oder Variante, ein APP-Fragment, ein rekombinantes oder künstliches APP oder ein Fusionspeptid. Vorzugsweise schließt das Fusionspeptid die β-Sekretase-Spaltungsstelle, kondensiert mit einem Peptid mit einem Teil, das nützlich ist für einen enzymatischen Assay, z.B. mit Isolations- und Detektions-

eigenschaften. Ein nützlicher Teil kann ein antigenes Epitop zur Antikörperbindung, ein Marker oder anderer Detektionsteil, ein Bindungssubstrat usw. sein.

Antikörper

[0163] Für die APP-Spaltung charakteristische Produkte können durch Immunoassay gemessen werden unter Verwendung verschiedener Antikörper, wie beschrieben, z.B. in Neuro. Lett. 249:21-4 (1999) und in US-Patent 5,612,486. Nützliche Antikörper zur Detektion von Abeta schließen z.B. ein: den monoklonalen Antikörper 6E10 (Senetek, St. Louis, MO), der spezifisch ein Epitop auf Aminosäuren 1-16 des Abeta-Peptids erkennt; Antikörper 162 und 164 (New York State Institute for Basic Research, Staten Island, NY), die spezifisch auf menschliches A-beta 1-40 bzw. 1-42 sind; und Antikörper, die die Verzweigungsregion des β -Amyloidpeptids, die Stelle zwischen Resten 16 und 17 erkennt, wie beschrieben in US-Patent 5,593,846. Antikörper, gezüchtet gegen ein künstliches Peptid der Reste 591 bis 596 von APP und SW192-Antikörper, gezüchteten gegen 590–596 der schwedischen Mutation sind auch nützlich in Immunoassays von APP und ihren Spaltungsprodukten, wie beschrieben in US-Patenten 5,604,102 und 5,721,130.

Assay-Systeme

[0164] Assays zur Bestimmung der APP-Spaltung an der β -Sekretase-Spaltungsstelle sind im Gebiet wohl-bekannt. Beispielhafte Assays sind z.B. beschrieben in US-Patent 5,744,346 und 5,942,400, und beschrieben in den nächstehenden Beispielen.

Zollfreie Assays

[0165] Beispielhafte Assays, die verwendet werden können, um die inhibitorische Aktivität der erfindungs-gemäßen Verbindungen zu zeigen, sind z.B. beschrieben in WO00/17369, WO00/03819 und US-Patenten 5,942,400 und 5,744,346. Solche Assays können in zollfreien Inkubationen oder in zellulären Inkubationen unter Verwendung von Zellen, die A-beta-Sekretase exprimieren und einem APP-Substrat mit A-beta-Sekreta-se-Spaltungsstelle.

[0166] Ein APP-Substrat, enthaltene die β -Sekretase-Spaltungsstelle von APP, z.B. ein vollständiges APP oder Variante, ein APP-Fragment oder ein rekombinantes oder künstliches APP-Substrat, enthaltend die Ami-nosäuresequenz: KM-DA oder NL-DA, wird in der Gegenwart von β -Sekretaseenzym, einem Fragment davon oder einer künstlichen oder rekombinanten Polypeptidvariante mit β -Sekretase-Aktivität und wirksam zur Spal-tung der β -Sekretase-Spaltungsstelle von APP unter Inkubationsbedingungen, die geeignet sind für die Spal-tungsaktivität des Enzyms, inkubiert. Geeignete Substrate schließen gegebenenfalls Derivate ein, bei denen es sich um Fusionsproteine oder Peptide handeln kann, die das Substrat Peptid und eine Modifikation, die nützlich ist zur Erleichterung der Reinigung oder Detektion des Peptids oder seiner β -Sekretase-Spaltungspro-dukte enthält. Nützliche Modifikationen schließen die Insertion eines bekannten Antigenepitops für Antikörper-bindung; die Verknüpfung eines Markers oder detektierbaren Teils, die Verknüpfung eines Bindungssubstrats usw. ein.

[0167] Geeignete Inkubationsbedingungen für ein zellfreies in vitro-Assay schließen z.B. ein: ca. 200 Nano-molar bis 100 Mikromolar Substrat, ca. 10 bis 200 Picomolar Enzym und ca. 0,1 Nanomolar bis 10 Mikromolar Inhibitorverbindung in wässriger Lösung bei einem pH von ca. 4 bis 7 bei ca. 37°C für eine Zeitdauer von ca. 10 Minuten bis 3 Stunden. Diese Inkubationsbedingungen sind lediglich beispielhaft und können, wie für die bestimmten Assaykomponenten und/oder gewünschten Messsysteme verändert werden. Optimierung der In-kubationsbedingungen für die bestimmten Assaykomponenten sollten das spezifische verwendete β -Sekreta-seenzym und sein pH-Optimum, jegliche weitere Enzyme und/oder Marker, die im Assay verwendet werden können, usw. in Betracht ziehen. Solche Optimierung ist Routine und benötigt kein unangemessenes Experi-mentieren.

[0168] Ein nützliches Assay verwendet ein Fusionspeptid mit Maltose-Bindungsprotein (MBP), fusioniert an die C-terminalen 125 Aminosäuren von APP-SW. Der MBP-Teil wird eingefangen auf einem Assaysubstrat durch anti-MBP-Einfangantikörper. Inkubation des eingefangenen Fusionsproteins in der Gegenwart von β -Se-kretase resultiert in der Spaltung des Substrats an der β -Sekretase-Spaltungsstelle. Analyse der Spaltungsak-tivität kann z.B. durch Immunoassay von Spaltungsprodukten geschehen. Ein solches Aminoassay detektiert ein einzigartiges Epitop, herausgestellt am Carboxyterminus des gespaltenen Fusionsproteins, z.B. unter Ver-wendung des Antikörpers SW192. Dieser Assay wird z.B. beschrieben in US-Patent 5,942,400.

Zelluläres Assay

[0169] Verschiedene zellbasierende Assays können verwendet werden zur Analyse von β -Sekretaseaktivität und/oder Verarbeiten von APP zur Freisetzung von Abeta. Kontakt eines APP-Substrats mit A-beta-Sekretaseenzym in der Zelle in der Gegenwart oder Abwesenheit einer erfindungsgemäßen Inhibitorverbindung kann verwendet werden zum Zeigen der inhibitorischen β -Sekretaseaktivität der Verbindung. Vorzugsweise stellt das Assay in der Gegenwart einer nützlichen Inhibitorverbindung mindestens ca. 30 %, am bevorzugtesten mindestens 50 % Inhibition der enzymatischen Aktivität, verglichen mit einer nicht inhibierenden Kontrolle bereit.

[0170] In einer Ausführungsform werden Zellen, die natürlich β -Sekretase exprimieren, verwendet. Alternativ werden Zellen modifiziert zum Exprimieren einer rekombinanten β -Sekretase oder künstlichen Variantenzyms, wie oben diskutiert. Das APP-Substrat kann zum Kulturmedium gegeben werden und wird vorzugsweise in den Zellen exprimiert. Zellen, die APP natürlich exprimieren, Varianten oder Mutantenformen von APP oder Zellen, transformiert zum Exprimieren einer Isoform von APP, Mutanten oder Varianten von APP, rekombinantes oder künstliches APP, APP-Fragment oder künstliches APP-Peptid oder Fusionsprotein, enthaltend die β -Sekretase-APP-Spaltungsstelle können verwendet werden, vorausgesetzt, dass das exprimierte APP das Enzym kontaktieren kann und die enzymatische Spaltungsaktivität analysiert werden kann.

[0171] Menschliche Zelllinien, die normalerweise Abeta aus APP bearbeiten, stellen nützliche Mittel zum Untersuchen inhibitorischer Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen bereit. Die Erzeugung und Freisetzung von Abeta und/oder anderen Spaltungsprodukten in das Kulturmedium kann gemessen werden, z.B. durch Immunoassay, wie Western Blot oder enzymverknüpfter Aminoassay (EIA) wie ELISA.

[0172] Zellen, die ein APP-Substrat exprimieren und eine aktive β -Sekretase können in der Gegenwart einer Inhibitorverbindung inkubiert werden zum Zeigen der Inhibierung der enzymatischen Aktivität, verglichen mit einer Kontrolle. Aktivität der β -Sekretase kann gemessen werden durch Analyse eines oder mehrerer Spaltungsprodukte des APP-Substrats. Zum Beispiel würde man erwarten, dass die Inhibierung der β -Sekreteaseaktivität gegen das Substrat APP die Freisetzung spezifischer β -Sekretase induzierte APP-Spaltungsprodukte wie Abeta verringern würde.

[0173] Obwohl sowohl neurale als auch nicht-neurale Zellen A-beta verarbeiten und freisetzen, sind die Spiegel von endogener β -Sekretaseaktivität niedrig und lassen sich oft durch EIA nur mit Schwierigkeiten detektieren. Die Verwendung von Zelltypen, von denen bekannt ist, dass sie eine erhöhte β -Sekretaseaktivität, erhöhte Bearbeitung von APP zu Abeta und/oder erhöhte Produktion von A-beta besitzen, sind deshalb bevorzugt. Zum Beispiel kann die Transfektion von Zellen mit der schwedischen Mutantenform von APP (APP-SW); mit APP-KK; oder mit APP-SW-KK Zellen bereit mit erhöhter β -Sekretaseaktivität und erzeugt Mengen von A-beta, die leicht gemessen werden können.

[0174] In solchen Assays werden z.B. die APP-exprimierenden Zellen und β -Sekretase in einem Kulturmedium unter Bedingungen, die geeignet sind für β -Sekretase-enzymatische Aktivität an ihrer Spaltungsstelle auf dem APP-Substrat inkubiert. Beim Aussetzen der Zellen an die Inhibitorverbindung wird die Menge an Abeta, freigesetzt in das Medium und/oder die Menge an CTF99-Fragmenten von APP in den Zelllysaten, verglichen mit der Kontrolle, vermindert. Die Spaltungsprodukte von APP können analysiert werden, z.B. durch Immunreaktionen mit spezifischen Antikörpern, wie oben erläutert.

[0175] Bevorzugte Zellen zur Analyse der β -Sekretaseaktivität schließen primäre menschliche neuronale Zellen, primäre transgene tierische neuronale Zellen, worin das Transgen APP ist, und andere Zellen wie diejenigen von stabilen 293-Zelllinien, die APP exprimieren, z.B. APP-SW ein.

In-vivo-Assays: Tiermodelle

[0176] Verschiedene Tiermodelle können verwendet werden zum Analysieren von β -Sekretaseaktivität und/oder Verarbeiten von APP zur Freisetzung von APP, wie oben beschrieben. Zum Beispiel können transgene Tiere, die APP-Substrat exprimieren und β -Sekretaseenzym verwendet werden zum Zeigen der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen. Bestimmte transgene Tiermodelle wurden beschrieben, z.B. in US-Patenten 5,877,399, 5,612,486, 5,387,742, 5,720,936, 5,850,003, 5,877,015 und 5,811,633 und Nature 373:523 (1995)). Bevorzugt sind Tiere, die Eigenschaften zeigen, die mit der Pathophysiologie von AD im Zusammenhang stehen. Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Inhibitorverbindungen an transgene Mäuse, wie hier beschrieben, stellt ein alternatives Verfahren zum Zeigen der inhibitorischen Aktivität der

Verbindungen bereit. Die Verabreichung der Verbindungen in einem pharmazeutisch wirksamen Träger und über einen verabreichbaren Weg, die das Zielgewebe in einer angemessenen therapeutischen Menge erreicht, ist auch bevorzugt.

[0177] Die Inhibierung der β -Sekretase-vermittelten Spaltung von APP an der β -Sekretase-Spaltungsstelle und der Abeta-Freisetzung kann in diesen Tieren analysiert werden durch Messen der Spaltungsfragmente in den tierischen Körperflüssigkeiten, wie cerebrale Flüssigkeiten oder Geweben. Analyse von Hirngeweben auf Abeta-Abscheidungen oder Plaques ist bevorzugt.

[0178] Beim Kontaktieren eines APP-Substrats mit A-beta-Sekretaseenzym in der Gegenwart einer erfindungsgemäßen Inhibitorverbindung und unter Bedingungen, die ausreichen für eine enzymatisch vermittelte Spaltung an APP und/oder Freisetzung von Abeta aus dem Substrat sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam zum Vermindern der β -Sekretase-vermittelten Spaltung an APP an der β -Sekretase-Spaltungsstelle und/oder wirksam zum Vermindern von freigesetzten Mengen an Abeta. Wenn solches Kontaktieren die Verabreichung der in erfindungsgemäßen Inhibitorverbindungen an ein Tiermodell, z.B. wie oben beschrieben ist, sind die Erfindungen wirksam zum Vermindern der Abeta-Abscheidung in Hirngeweben des Tieres und zur Verminderung der Anzahl und/oder Größe der β -Amyloid-Plaques. Wenn solch eine Verabreichung an einen Menschen geschieht, sind die Verbindungen wirksam zur Inhibierung oder Verminderung des Fortschreitens von Krankheiten, gekennzeichnet durch erhöhte Mengen an Abeta, zum Vermindern der Progression von AD in und/oder das Verhindern des Ausbruchs oder Entstehens von AD in einem Patienten, der ein Risiko auf diese Krankheit besitzt.

[0179] Falls nicht anders definiert, besitzen alle wissenschaftlichen und technischen Begriffe, wie hier verwendet, die gleiche Bedeutung wie üblicherweise durch einen Fachmann, auf den sich diese Erfindung bezieht, verstehen würde.

Definitionen und Übereinkommen

[0180] Die nachstehenden Definitionen und Erläuterungen dienen für die durch dieses vollständige Dokument, einschließlich sowohl der Beschreibung als auch der Ansprüche verwendeten Ausdrücke.

Definitionen

[0181] Pharmazeutisch annehmbar betrifft diejenigen Eigenschaften und/oder Substanzen, die für den Patienten unter einem pharmakologischen/toxikologischen Gesichtspunkt annehmbar sind und einen pharmazeutischen Chemiker der Herstellung unter einem physikalischen/chemischen Gesichtspunkt betreffend die Zusammensetzung, Formulierung, Stabilität, Patientenakzeptanz und Bioverfügbarkeit.

[0182] AD bezieht sich auf Alzheimer-Krankheit.

[0183] APP, Amyloid-Vorläuferprotein ist definiert als irgendein APP-Polypeptid, einschließlich APP-Varianten, Mutationen und Isoformen, z.B. wie offenbart in US-Patent 5,766,846.

[0184] A-beta (oder Abeta), Amyloid-beta-Peptid, ist definiert als irgendein Peptid, das aus β -Sekretase-vermittelter Spaltung an APP resultiert, einschließlich Peptiden von 39, 40, 41, 42 und 43 Aminosäuren und erstreckt sich von der β -Sekretase-Spaltungsstelle bis zu den Aminosäuren 39, 40, 41, 42 oder 43.

[0185] β -Sekretase, (β -Sekretase, BACE1, Asp2, Memapsin 2) ist eine Aspartylprotease, die die Spaltung von APP an der aminoterminalen Ecke von Abeta vermittelt. Menschliche β -Sekretase ist z.B. beschrieben in WO00/17369.

[0186] DMSO betrifft Dimethylsulfoxid.

[0187] Alle Temperaturen sind in Grad Celsius.

[0188] HPLC bezieht sich auf Hochdruckflüssig-Chromatographie.

[0189] BOC bezieht sich auf 1,12-Dimethylethoxycarbonyl oder t-Butoxycarbonyl, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

[0190] Schutzgruppe bezieht sich im allgemeinen auf alle geeigneten Schutzgruppen, die mit den Synthese-

wegen zum Herstellen der hier beschriebenen Verbindungen kompatibel sind. Im allgemeinen sind geeignete Schutzgruppen diejenigen, gefunden in Protective Groups in Organic Synthesis, Greene et al., 2. Ausgabe, John Wiley & Sons, 1991 und 3. Ausgabe, John Wiley & Sons, 1999. Genauer sind Schutzgruppen: α -Methylbenzyl, t-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Formyl, Trityl, Phthalimido, Trichloracetyl, Chloracetyl, Bromacetyl, Iodacetyl, 4-Phenylbenzyloxycarbonyl, 2-Methylbenzyloxycarbonyl, 4-Ethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Fluorbenzyloxycarbonyl, 4-Chlorbenzyloxycarbonyl, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl, 2,4-Dichlorbenzyloxycarbonyl, 4-Brombenzyloxycarbonyl, 3-Brombenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Cyanobenzyloxycarbonyl, 2-(4-Xenyl)isopropoxycarbonyl, 1,1-Diphenyleth-1-yloxycarbonyl, 1,1-Diphenylprop-1-yloxycarbonyl, 2-Phenylprop-2-yloxycarbonyl, 2-(p-Tolyl)prop-2-yloxycarbonyl, Cyclopentanyloxycarbonyl, 1-Methylcyclopentanyloxycarbonyl, Cyclohexanyloxycarbonyl, 1-Methylcyclohexanyloxycarbonyl, 2-Methylcyclohexanyloxycarbonyl, 2-(4-Tolylsulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(Methylsulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(Triphenylphosphino)ethoxycarbonyl, Fluorenylmethoxycarbonyl, 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 1-(Trimethylsilylmethyl)prop-1-enyloxycarbonyl, 5-Benzisoxalylmethoxycarbonyl, 4-Acetoxybenzyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2-Ethynyl-2-propoxycarbonyl, Cyclopropylmethoxycarbonyl, 4-(De-cyloxy)benzyloxycarbonyl, Isobornyloxycarbonyl und 1-Piperidyloxycarbonyl, 9-Fluorenylmethylcarbonat, $-\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}_2$ und Phenyl-C(=N)-H.

[0191] Kochsalzlösung bezieht sich auf eine gesättigte wässrige Natriumchloridlösung.

[0192] Chromatographie (Säulen- und Flash-Chromatographie) bezieht sich auf die Reinigung/Trennung von Verbindungen, exprimiert als (Träger, Eluent). Es ist zu beachten, dass die geeigneten Fraktionen gesammelt und konzentriert werden zum Erhalt der gewünschten Verbindung(en).

[0193] Pharmazeutisch annehmbar bezieht sich auf diejenigen Eigenschaften und/oder Substanzen, die für den Patienten annehmbar sind, unter einem pharmakologischen/toxikologischen Gesichtspunkt und für einen pharmazeutischen Chemiker der Herstellung unter einem physikalischen/chemischen Gesichtspunkt unter Bezug auf Zusammensetzung, Formulierung, Stabilität, Patientenakzeptanz und Bioverfügbarkeit.

[0194] Eine therapeutisch wirksame Menge ist definiert als eine Menge, die wirksam ist zum Vermindern oder Herabsetzen mindestens eines Symptoms der behandelten Krankheit oder zum Vermindern oder Verzögern des Ausbruchs von einem oder mehreren klinischen Markern oder Symptomen der Krankheit.

[0195] Es ist zu beachten, dass, wie in dieser Beschreibung und den angehängten Ansprüchen verwendet, die singulären Formen "ein", "eine", "einer", "eines", "einem" und "der", "die", "das" auch die Mehrzahlformen schließt, außer dass der Inhalt etwas anderes deutlich zeigt. Somit schließt z.B. die Referenz auf eine Zusammensetzung, enthaltend "eine Verbindung" eine Mischung von zwei oder mehr Verbindungen ein. Es ist auch zu beachten, dass der Ausdruck "oder" im allgemeinen im Sinne von "und/oder" verwendet wird, falls nicht der Inhalt deutlich etwas anderes angibt.

[0196] Sofern nicht anders definiert, haben alle hier verwendeten wissenschaftlichen und technischen Begriffe die gleiche Bedeutung, die durch einen Fachmann, auf den sich diese Erfindung bezieht, üblicherweise versteht.

[0197] Alle hier genannten Patente und Veröffentlichungen sind hiermit durch Bezugnahme für alle Zwecke mit eingeschlossen.

[0198] Durch "Alkyl" und "C₁-C₆-Alkyl" in der vorliegenden Erfindung wird gemeint: geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, 2-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl und 3-Methylpentyl. Es ist zu verstehen, dass in Fällen, bei denen eine Alkylkette eines Substituenten (z.B. eine Alkyl-, Alkoxy- oder Alkenylgruppe) kürzer oder länger als 6 Kohlenstoffatome ist, sie durch das zweite "C" angegeben wird, wie z.B. "C₁-C₁₀" ein Maximum von 10 Kohlenstoffatomen bedeutet.

[0199] Durch "Alkoxy" und "C₁-C₆-Alkoxy" in der vorliegenden Erfindung wird gemeint: geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, verbunden durch mindestens ein divalenten Sauerstoffatom, wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Neopentoxy, Hexoxy und 3-Methylpentoxy.

[0200] Der Ausdruck "Halogen" in der vorliegenden Erfindung bedeutet Fluor, Brom, Chlor und Iod.

[0201] "Alkenyl" und "C₂-C₆-Alkenyl" bedeutet geradkettige und verzweigte Kohlenwasserstoffradikale mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und mit ein bis drei Doppelbindungen und schließt z.B. Ethenyl, Propenyl, 1-But-3-enyl, 1-Pent-3-enyl, 1-Hex-5-enyl usw. ein.

[0202] "Alkynyl" und "C₂-C₆-Alkynyl" bedeutet geradkettige und verzweigte Kohlenwasserstoffradikale mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Dreifachbindungen und schließt Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentin-2-yl usw. ein.

[0203] Wie hier verwendet, bezieht sich der Ausdruck "Cycloalkyl" auf gesättigte carbocyclische Radikale mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen. Das Cycloalkyl kann monocyclisch oder ein polycyclisches kondensiertes System sein. Beispiele solcher Radikale schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl ein. Bevorzugte Cycloalkalgruppen sind Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl. Die Cycloalkylgruppen sind hier unsubstituiert oder, wie spezifiziert, an einer oder mehreren substituierbaren Position mit verschiedenen Gruppen substituiert. Zum Beispiel können solche Cycloalkylgruppen gegebenenfalls substituiert sein mit z.B. C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Mono(C₁-C₆)alkylamino, Di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Haloalkyl, C₁-C₆-Haloalkoxy, Amino(C₁-C₆)alkyl, Mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl oder Di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl.

[0204] "Aryl" bedeutet eine aromatische carbocyclische Gruppe mit einem Einfachring (z.B. Phenyl), Mehrfachringen (z.B. Biphenyl) oder mehreren kondensierten Ringen, worin mindestens eine aromatisch ist (z.B. 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Naphthyl), die gegebenenfalls mono-, di- oder tri-substituiert ist. Bevorzugte Arylgruppen der vorliegenden Erfindung sind Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetralinyl oder 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl. Die Arylgruppen hier sind unsubstituiert oder, wie spezifiziert, in einer oder mehreren substituierbaren Positionen mit verschiedenen Gruppen substituiert. Zum Beispiel können solche Arylgruppen gegebenenfalls substituiert sein mit z.B. C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Mono(C₁-C₆)alkylamino, Di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Haloalkyl, C₁-C₆-Haloalkoxy, Amino(C₁-C₆)alkyl, Mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl oder Di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl.

[0205] "Heteroaryl" bedeutet ein oder mehrere aromatische Ringsysteme von 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ringen, das kondensierte Ringsysteme mit 9 bis 11 Atomen einschließt, enthaltend mindestens ein und bis zu vier Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Bevorzugte Heteroarylgruppen der vorliegenden Erfindung schließen Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, beta-Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranlyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranlyl, Benzothiopyranlyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-N-oxid, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isocazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizyl-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranlyl-S-oxid, Benzothiopyranlyl-S,S-dioxid. Die Heteroarylgruppen sind hier unsubstituiert oder, wie spezifiziert, an einer oder mehreren substituierbaren Positionen mit verschiedenen Gruppen substituiert. Zum Beispiel können solche Heteroarylgruppen gegebenenfalls substituiert sein mit z.B. C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Mono(C₁-C₆)alkylamino, Di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Haloalkyl, C₁-C₆-Haloalkoxy, Amino(C₁-C₆)alkyl, Mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl oder Di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl.

[0206] "Heterozyklus", "Heterocycloalkyl" oder "Heterocyclyl" bedeutet einen oder mehrere carbocyclische Ringsysteme von 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ringen, die kondensierte Ringsysteme mit 9 bis 11 Atomen einschließt, enthaltend mindestens ein und bis zu vier Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Bevorzugte Heterozyklen der vorliegenden Erfindung schließen Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-S-oxid, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranlyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydrothienyl, Homopiperidinyl, Homomorpholinyl, Homothio-

morpholinyl, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Oxazolidinonyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrofuryl, Dihydropyranyl, Tetrahydrothienyl-S-oxid, Tetrahydrothienyl-S,S-dioxid und Homothiomorpholinyl-S-oxid ein. Die Heterozyklusgruppen sind hier unsubstituiert oder, wie spezifiziert, an einer oder mehreren substituierbaren Positionen mit verschiedenen Gruppen substituiert. Zum Beispiel können solche Heterozyklusgruppen gegebenenfalls substituiert sein mit z.B. C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, Mono(C₁-C₆)alkylamino, Di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Haloalkyl, C₁-C₆-Haloalkoxy, Amino(C₁-C₆)alkyl, Mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, Di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl oder =O.

Herstellungsweisen

[0207] Erfindungsgemäße Verbindungen können unter Verwendung einer Vielzahl bekannter chemischer Transformationen hergestellt werden. Im wesentlichen kann die Herstellung der Verbindungen der hier beschriebenen Formeln erzielt werden unter Verwendung von Techniken und chemischen Verfahren, die zu denjenigen, die im Gebiet bekannt sind, analog sind; die Wahl des spezifischen Wegs ist abhängig von den üblichen Faktoren in pharmazeutischen Forschungseinrichtungen, wie Erhältlichkeit und Kosten der Ausgangsmaterialien, Zeit und Schwierigkeiten bei der Trennung und Reinigung von Zwischenprodukten und Endprodukten und solche andere Faktoren, die für den Fachmann wohlbekannt und allgemein wahrgenommen werden. Tatsächlich wird es mehr als ein Verfahren geben zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Fachmann wird verstehen, dass die Ausgangsmaterialien verändert und zusätzliche Schritte verwendet werden können zur Herstellung von durch die vorliegende Erfindung umfassten Verbindungen, wie durch folgenden Beispiele gezeigt.

[0208] Die Ausgangsmaterialien und verschiedene Zwischenprodukte können erhalten werden aus kommerziellen Quellen, hergestellt aus kommerziell erhältlichen organischen Verbindungen oder hergestellt unter Verwendung wohlbekannter Syntheseverfahren. In manchen Fällen kann das Schützen reaktiver Funktionalitäten notwendig sein zum Erzielen mancher der Transformationen. Im allgemeinen wird die Notwendigkeit solcher Schutzgruppen sowie der notwendigen Bedingungen zum Befestigen und Entfernen solcher Gruppen dem Fachmann im Gebiet der organischen Synthese bekannt sein.

[0209] Die Verbindungen der Formel I können durch einen Fachmann hergestellt werden ohne weitere Erkenntnis als der chemischen Struktur der Verbindung. Die Chemie ist für den Fachmann bekannt. Tatsächlich gibt es mehr als ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

[0210] Repräsentative synthetische Methodologien, die zum Herstellen der erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, sind im Gebiet offenbart. Spezifische Beispiele von Herstellungsverfahren können auch im Gebiet gefunden werden. Zum Beispiel siehe J. Med. Chem. 1993, 36, 941–952; J. Med. Chem. 1991, 34, 2344–2356; J. Med. Chem. 1987, 30, 976–982; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 3027–3030; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993, 3, 819–824; J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 8511–8517 und darin zitierte Literaturhinweise. Solche Beispiele sind auch beschrieben in US-Patent Nr. 4,864,017, das hiermit durch Bezugnahme mit eingeschlossen ist, und darin zitierte Literaturhinweise.

[0211] Repräsentative Verfahren zur Herstellung der Verbindungen mit Formel I sind nachstehend in Schemata I-VII angegeben. Die Gruppen R₁, R₂₀, R_N und R_C tragen die oben für Formel I angegebenen Definitionen. Der Ausdruck "Pg" bezieht sich auf eine Schutzgruppe.

[0212] Wie in Schema I gezeigt, wird ein N-geschütztes α-Aminoaldehyd (Zwischenprodukt A), synthetisiert aus einer bekannten α-Aminosäure oder einem Derivat davon, durch im Gebiet bekannte Verfahren. Siehe z.B. Chem. Rev. 1989, 89, 149. Geeignete Schutzgruppen sowie Verfahren für ihre Verwendung, d.h. Schützen und Entschützen, sind beschrieben in Wuts & Green, Protective Groups in Organic Synthesis. 1. bis 3. Ausgabe.

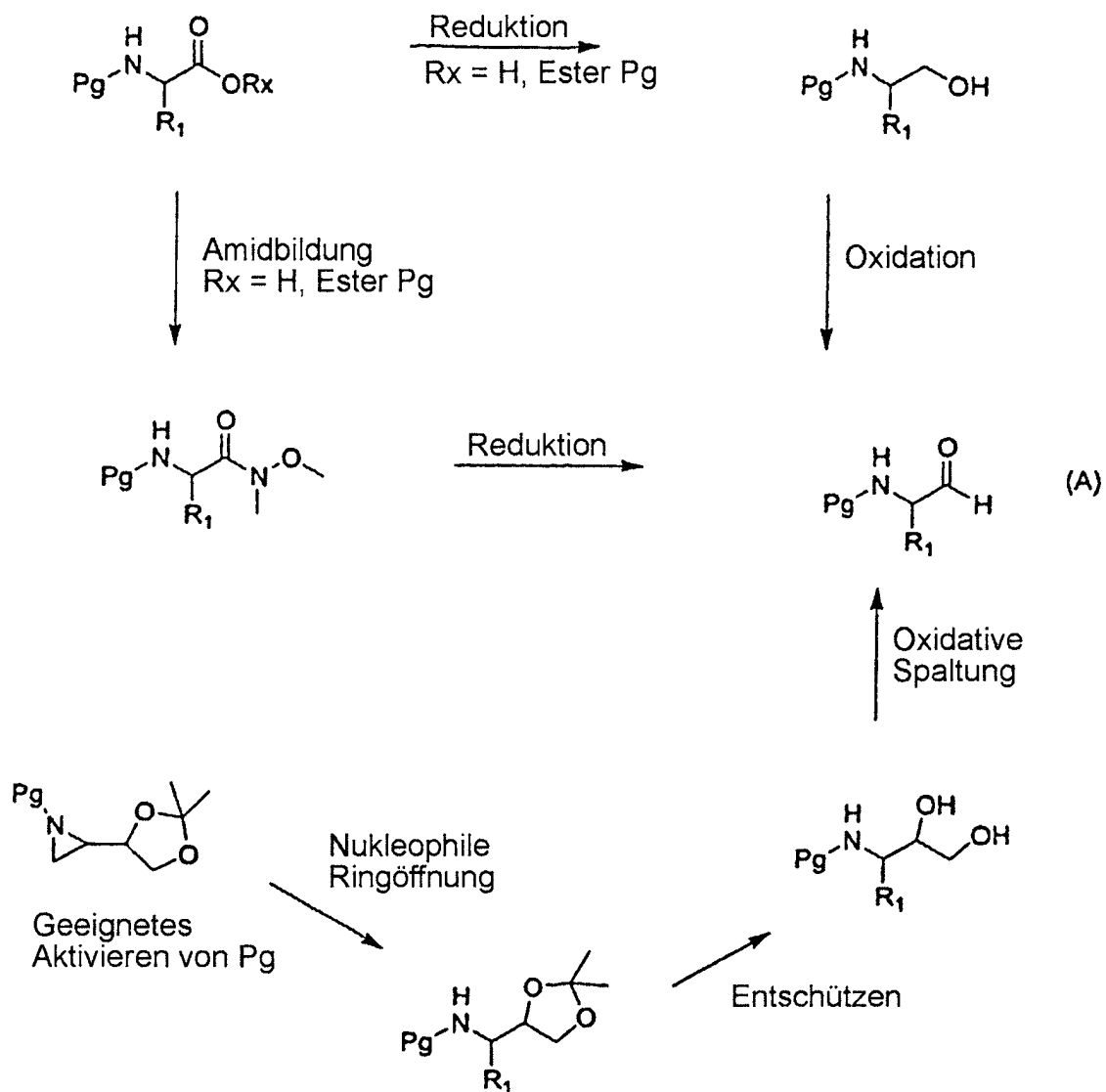
[0213] Wie gezeigt in Schema II, kann ein N-geschützter α-Aminoaldehyd (Zwischenprodukt B) synthetisiert werden aus einer bekannten α-Aminosäure oder Derivat davon unter Verwendung von im Gebiet bekannten Verfahren. Siehe z.B. Chem. Rev. 1989, 89, 149. Geeignete Schutzgruppen sowie Verfahren für ihre Verwendung, d.h. Schützen und Entschützen, sind beschrieben in Wuts & Green, Protective Groups in Organic Synthesis. 1. bis 3. Ausgabe.

[0214] Literaturverfahren können verwendet werden zum Erzielen der in Schemata III-VI angegebenen Transformationen. Siehe z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1371–1378, J. Med. Chem. 1987, 30, 1729–1737, J. Med. Chem. 1991, 34, 2692–2701, J. Med. Chem. 1993, 36, 2788–2800, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 7,

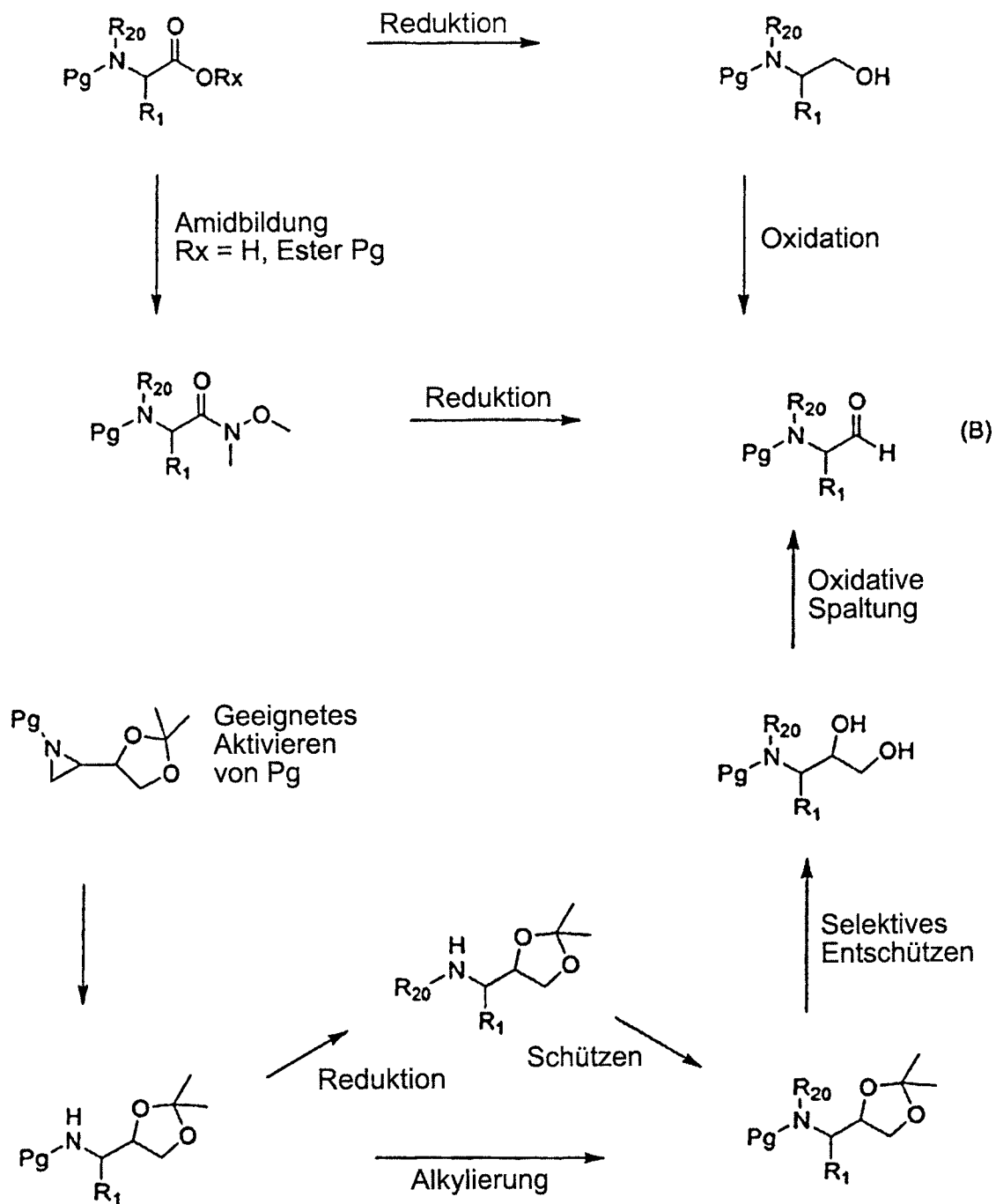
2063–2072, J. Org. Chem. 2000, 65, 7609–7611.

[0215] Zum Ausführen der in Schema VII angegebenen Transformationen geeignete Literaturverfahren finden sich z.B. in Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 2164–2166.

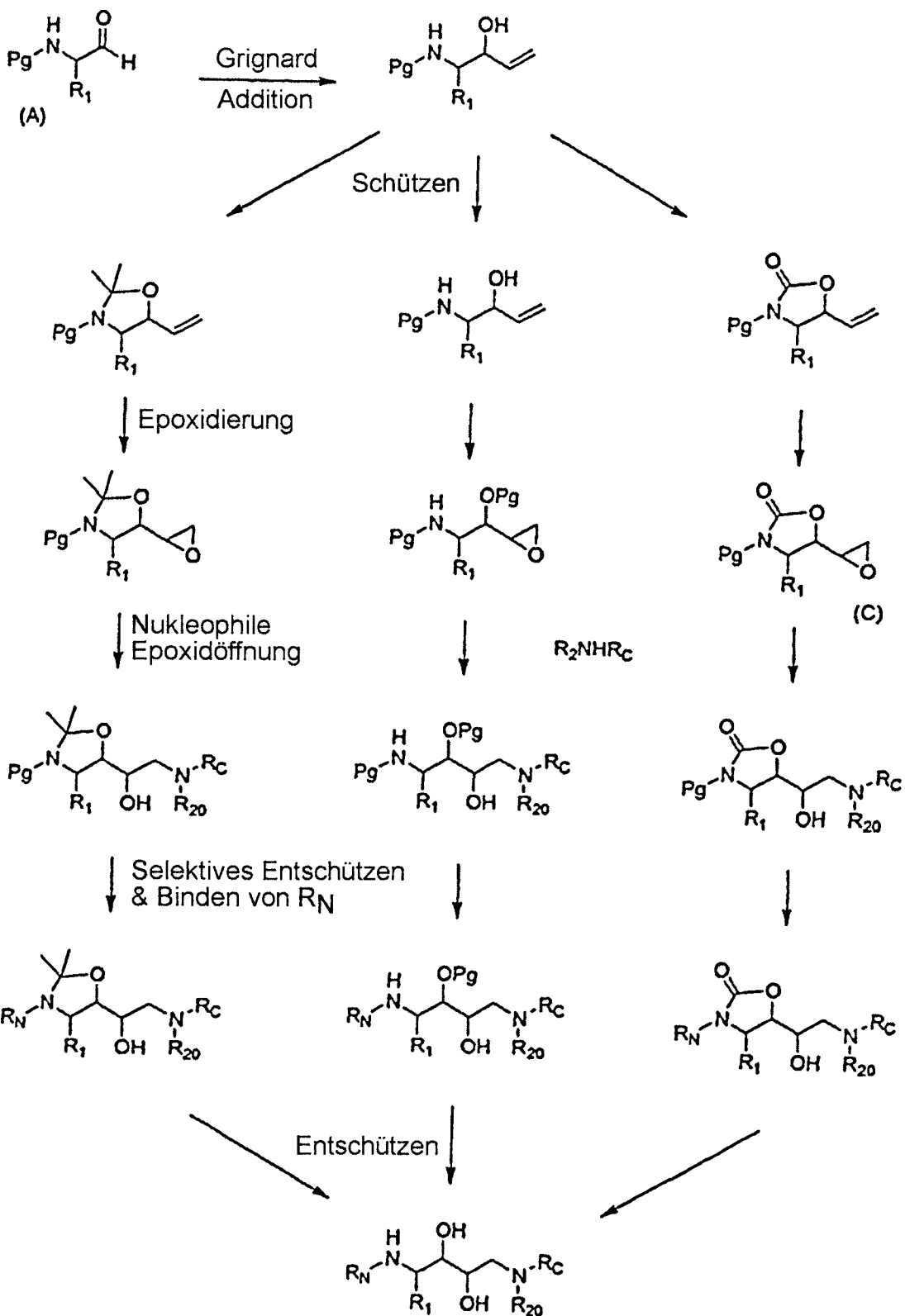
Schema I



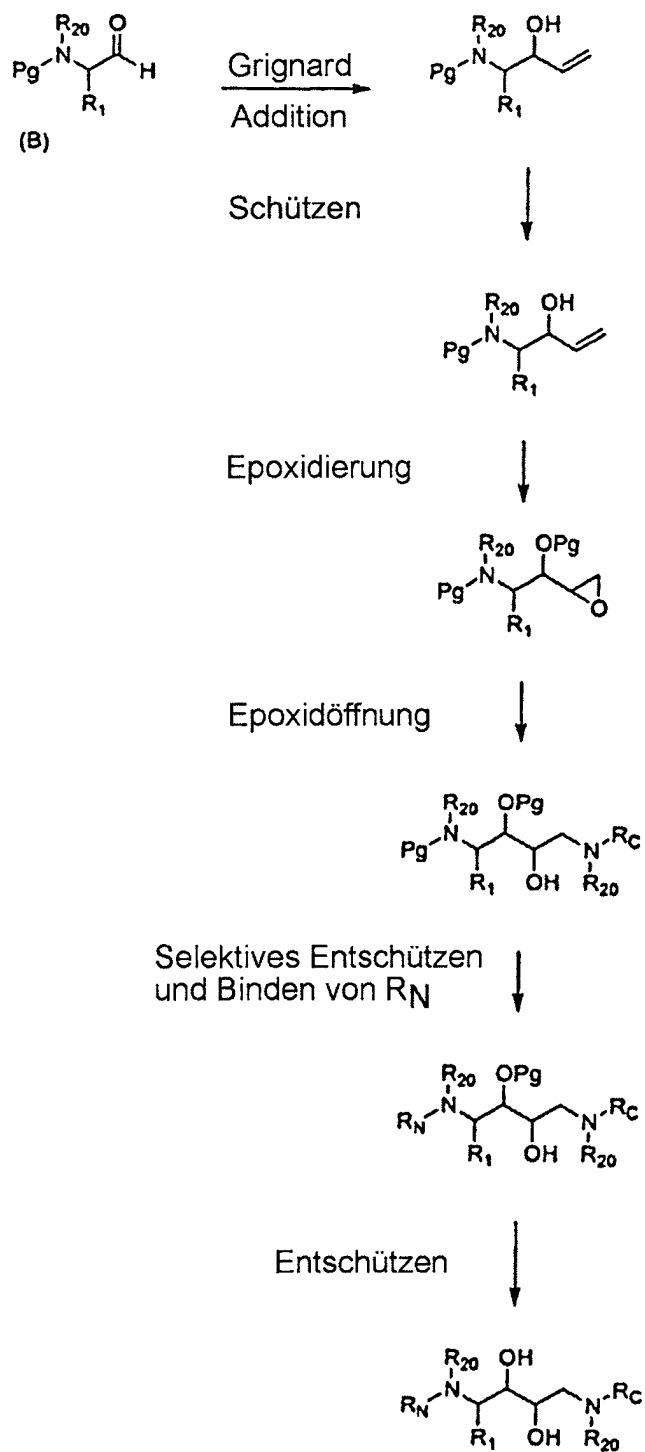
Schema II



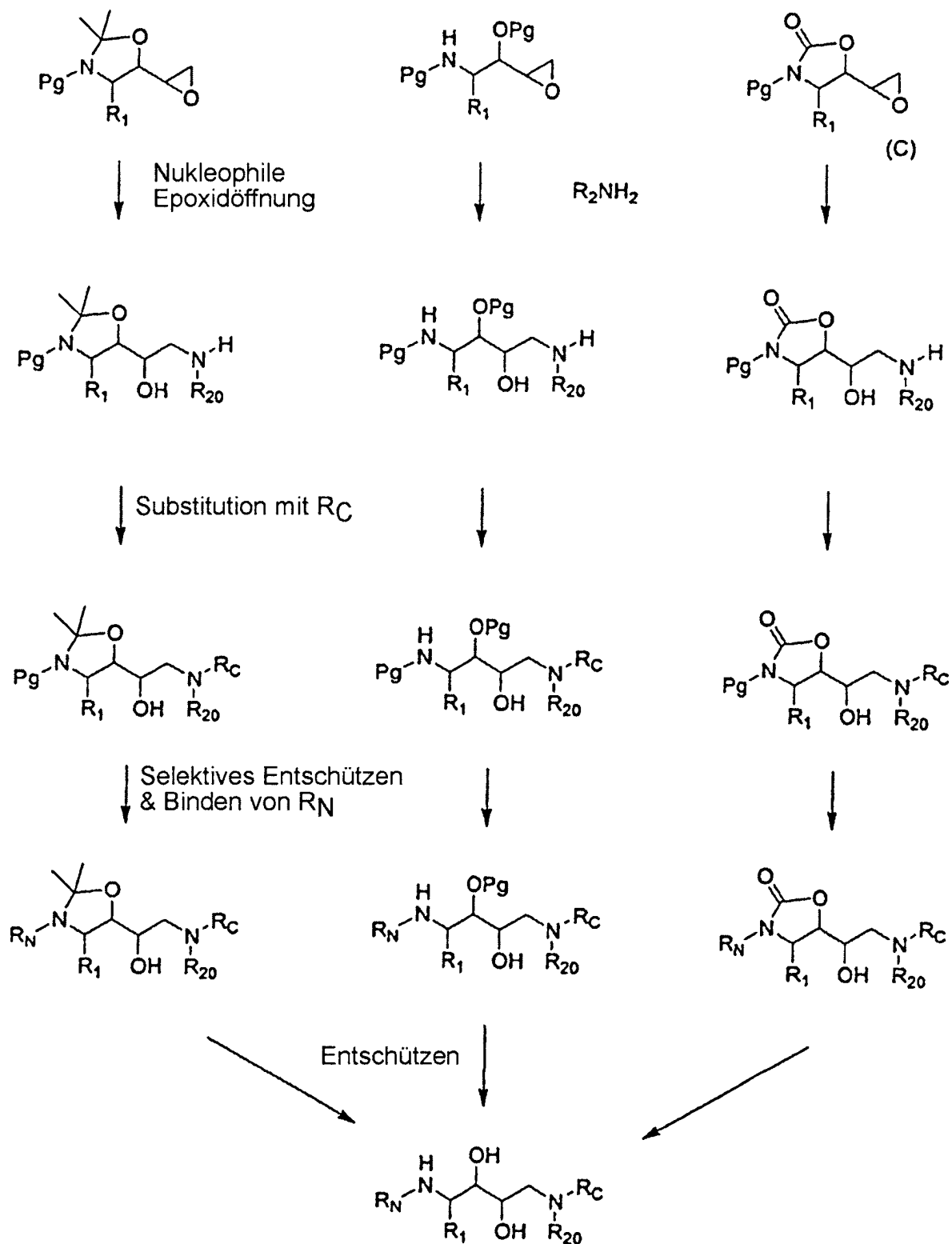
Schema III



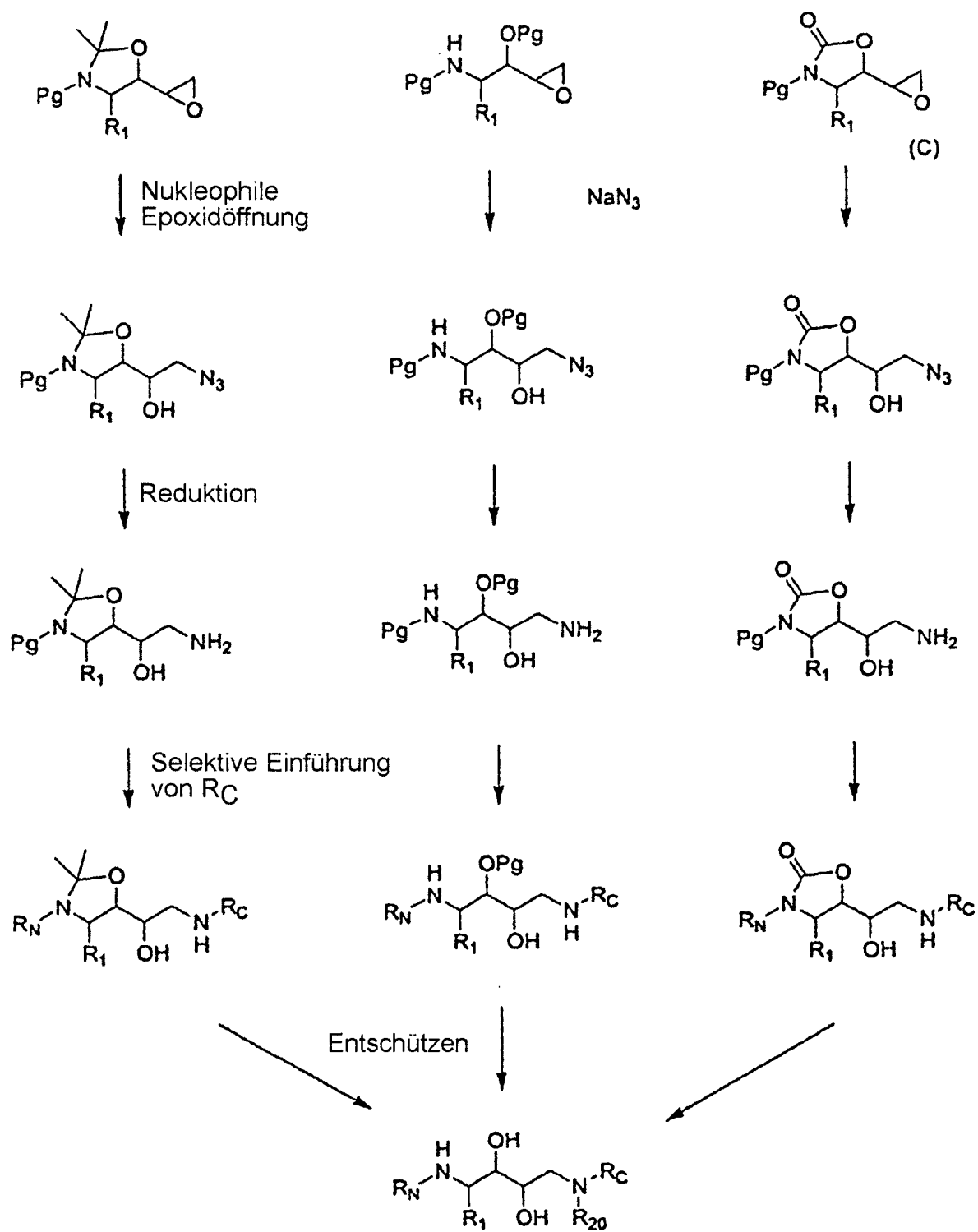
Schema IV



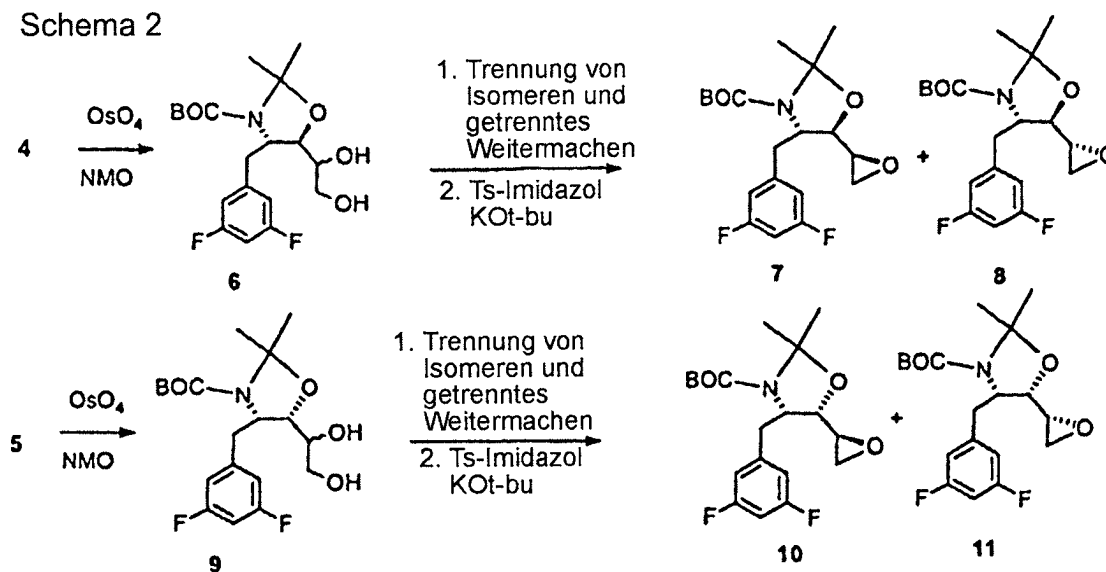
Schema V



Schema VI



Schema 2



A. Herstellung von tert-Butyl-(1S)-1-(3,5-difluorbenzyl)-2-oxobut-3-enylcarbamate (2)

[0217] N-(tert-Butoxycarbonyl)-3,5-difluor-L-phenylalanin (1) wird mit N-Methyl-N-methoxyamin unter Verwendung des Carbodiimids EDC in der Gegenwart von HOBT in DMF gekuppelt. Das "Weinreb"-Amidprodukt (Schmelzpunkt 48°C) wird dann mit Vinylmagnesiumbromid in THF 2 Stunden bei 0°C behandelt. Aufarbeiten führte zu Vinylketon 2 (Schmelzpunkt 115°C).

B. Herstellung von tert-Butyl-(1S)-1-(3,5-difluorbenzyl)-2-hydroxybut-3-enylcarbamate (3)

[0218] Keton (2) wurde mit Natriumborhydrid/Cerchlorid (Luche-Bedingungen) in Methanol bei 0°C reduziert zur Bereitstellung des Allylkohols 3 als Mischung von Alkoholepimeren (weißer Feststoff).

C. Herstellung von tert-Butyl-(4S,5S)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (4) und tert-Butyl-(4S,5R)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (5)

[0219] Die Mischung von Alkoholepimeren (3) wird mit Dimethoxypropan (10 äq.) und Pyridinium-p-toluolsulfonat (0,05 äq.) in Toluollösungsmittel bei 75°C kondensiert zum Erhalt von 4 und 5, die zum Trennen chromatographiert wurden zum Erhalt der getrennten Diastereomere. Alternativ kann diese Reaktion 3 Stunden bei 25°C durchgeführt werden und danach aufgearbeitet werden; der Alkohol, der den trans-fünfgliedrigen Ring (d.h. 4) bilden kann, ergibt das Acetonidprodukt, während sich das cis-Ring-Acetonid nicht bilden wird. Acetonid 4 kann einfach vom nicht umgesetzten Alkohol durch Kristallisation oder Chromatographie getrennt werden, wonach der isolierte Alkohol in sein cis-Ring-Acetonid (5) unter den oben beschriebenen stärkeren Acetalisierungsbedingungen umgewandelt werden kann.

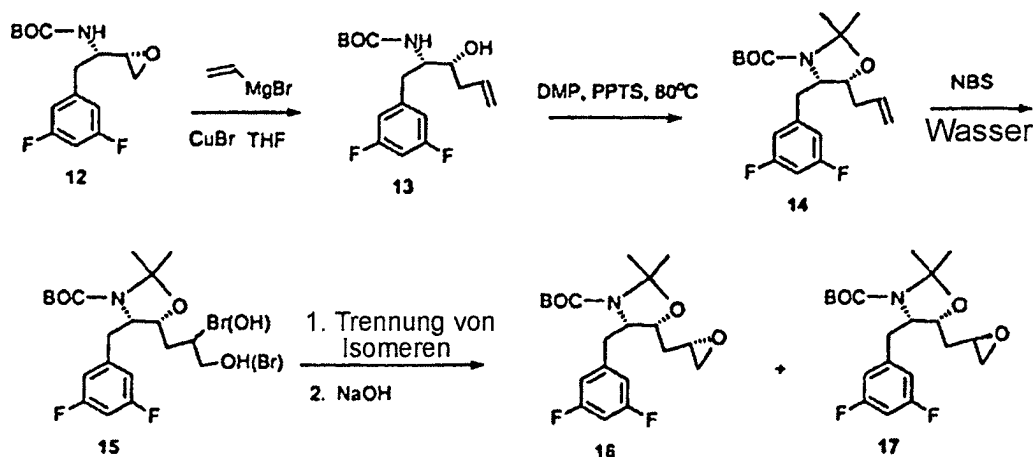
D. Herstellung von tert-Butyl-(4S,5R)-4-(3,5-difluorbenzyl)-5-(1,2-dihydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (6)

[0220] Olefine 4 und 5 wurden getrennt in Epoxide 7, 8, 10 und 11 unter Verwendung von ähnlichen Bedingungen weiter bearbeitet. Zum Beispiel wurde bei der Verwendung von 4 das Olefin mit katalytischem OsO₄ in der Gegenwart von NMO zum Erhalt einer Mischung von Diolisomeren (6) behandelt. Die Diole wurden auf einer ChiralPak AD-Säule getrennt, Elution mit 10 % Isopropanol in Heptan. Auf eine analoge Weise wurde Olefin 5 in Diol 9 umgewandelt, die auf einer Whelk-01-Säule getrennt wurden, Elution mit 5 % Isopropanol in Heptan.

E. Herstellung von tert-Butyl-(4S,5R)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-5-[(2S)-oxiran-2-yl]-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (7)

[0221] Die oben synthetisierten und getrennten Diol-Isomere wurden dann getrennt, mit Tosylimidazol/Kalium-t-butoxid behandelt, zum Erhalt der Epoxide 7 und 8. Das gleiche Verfahren wurde zum Erhalt der Epoxide 10 und 11 verwendet.

Schema 3



(F) Herstellung von tert-Butyl-(1S,2R)-1-(3,5-difluorbenzyl)-2-hydroxypent-4-enylcarbamate (13)

[0222] Vinylmagnesiumbromid wurde Kupfer-(I)-bromid-dimethyl-sulfid-komplex in Tetrahydrofuran bei niedriger Temperatur gegeben. Tert-butyl-(1S)-2-(3,5-difluorphenyl)-1-[(2S)-oxiran-2-yl]ethylcarbamate (12) in Tetrahydrofuran wurde zugegeben. Bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit gesättigtem Ammoniumchlorid gequenchet, extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Ein weißer Feststoff (13) wurde beim Einengen erhalten.

G. Herstellung von tert-Butyl-(4S,5R)-5-allyl-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (14)

[0223] Alkohol 13 wurde in Chloroform mit Pyridinium-p-toluolsulfonat und 2,2-Dimethoxypropan unter Erwärmen gerührt zum Erhalt von (14) als braunem Feststoff nach der Aufarbeitung.

H. Herstelluag von tert-Butyl-(4S,5R)-5-(2-brom-3-hydroxypropyl)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat und sein Regioisomer, tert-Butyl-(4S,5R)-5-(3-brom-2-hydroxypropyl)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidia-3-carboxylat (15)

[0224] Olefin 14 wurde mit N-Bromsuccinimid in t-Butanol und Wasser gerührt, dann mit Natriumsulfit gequenchet und zum Erhalt von (15) als alle vier Bromhydrinregio- und -stereoisomere extrahiert.

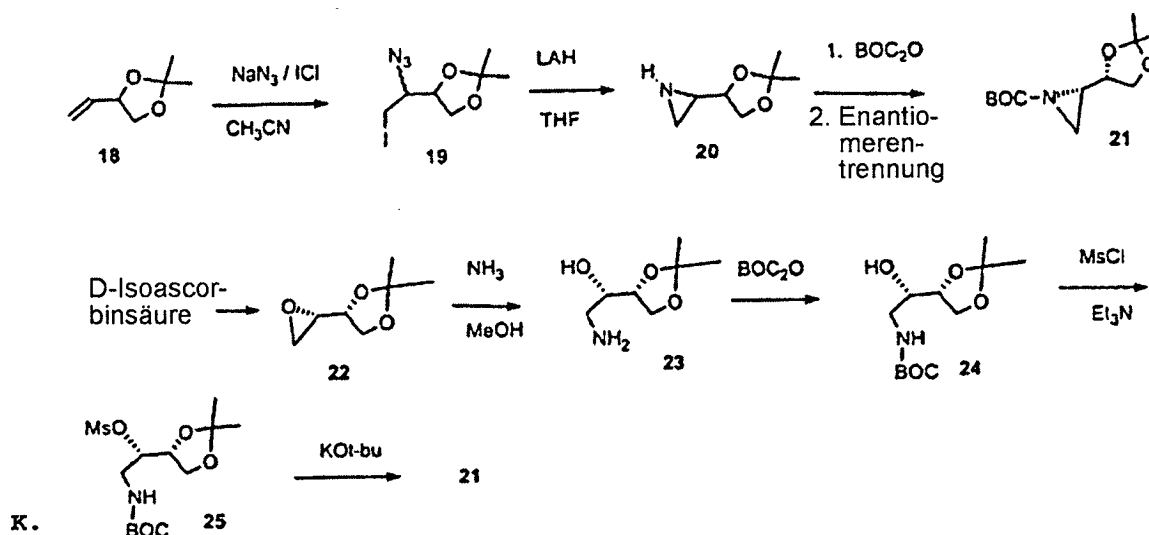
I. Herstellung von tert-Butyl-(4S,5R)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-5-(oxiran-2-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-3-carboxylat(16 und 17)

[0225] Die Mischung von Bromhydrinen (15) wurde in Diethylether gelöst und eine Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol zugegeben und gerührt. Die Reaktion wurde extrahiert und die organische Mischung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingengt zum Erhalt der zwei diastereomeren Epoxide als eine Mischung.

J. Präparativ chirale HPLC zum Trennen von tert-Butyl-(4S,5R)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-5-[(2S)-oxiran-2-ylmethyl]-1,3-oxazolidin-3-carboxylat und tert-Butyl-(4S,5R)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-5-[(2R)-oxiran-2-ylmethyl]-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (16 und 17)

[0226] Die Mischung an diastereomeren (16 und 17) wurde durch präparative chirale HPLC mit einer Whelk-O-1-Säule getrennt zum Erhalt von (16) und (17) als weiße Feststoffe.

Schema 4: Herstellung von enantiomer reinem Aziridia-Zwischenprodukt



[0227] Iodmonochlorid (1,15 äq.) wird zu einer Aufschlämmung von Natriumazid (2,3 äq.) in Acetonitril gegeben. Olefin 18 wird sodann zu dieser Aufschlämmung gegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf einem Eisbad gekühlt und dann mit Ether und wässrigem Natriumsulfit, wässrigem Natriumbicarbonat und Wasser extrahiert. Das Produkt wurde als Flüssigkeit erhalten und im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

L. Herstellung von 2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-aziridin (20)

[0228] Iodazid 19 wurde als Methyl-t-butylether (MTBE)-Lösung zu LAH in MTBE bei einer langsamen Geschwindigkeit gegeben, so dass das Lösungsmittel leicht siedet. Nach Vervollständigung der Azid-Addition wurde die Reaktionsmischung über Nacht gerührt und dann durch Zugabe von 4 ml Wasser und n ml 2 N wässriger Natriumhydroxidlösung für jedes n g verwendeten LA aufgearbeitet. Die Aufschlämmung wurde abfiltriert und die etherische Lösung von 20 im nächsten Schritt verwendet.

M. Herstellung von racemischem tert-Butyl-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)aziridin-1-carboxylat (21) aus 20

[0229] Aziridin 20 wird mit BOC_2O behandelt zum Erhalt des N-BOC-Aziridin (21). Das Lösungsmittel wird entfernt zum Erhalt dieses Produkts als vier Stereoisomere (Flüssigkeit).

N. Chirale Reinigung von enantiomer reinem tert-Butyl-(2S)-2-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]aziridin-1-carboxylat (21) aus racemischem 21

[0230] Die Mischung an Stereoisomeren wurde getrennt unter Verwendung einer Chiralpak-AD-Säule unter Verwendung von 5 % Isopropanol/Heptan. Das gewünschte S,S-Enantiomer, eine Flüssigkeit, zeigte eine spezifische Rotation von $[\alpha]_D^{25} = -49^\circ$ ($c = 0,82$, MeOH).

O. Herstellung von (1S)-2-Amino-1-[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanol (23)

[0231] Epoxid 22 wurde aus billiger und enantiomer reiner Isoascorbinsäure hergestellt (Y. L. Merrer et al., Tetrahed. Lett. 1988, 31, 1003; M. Pottie et al. 1991, 2, 329; A.H. Al-Hakim et al., Synthesis, 1985, 207). Das Epoxid wurde in großem Überschuss Methanol gelöst und zu einem großem Volumen einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Methanol gegeben und 24 h stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde zum Erhalt des Aminoalkohols 23 verdampft.

P. Herstellung von tert-Butyl-(2S)-2-[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxyethylcarbammat (24)

[0232] Aminoalkohol 23 wurde in THF gelöst und BOC_2O wurde zugegeben und mehrere Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt unter Verwendung von Kieselgelchromatographie gereinigt.

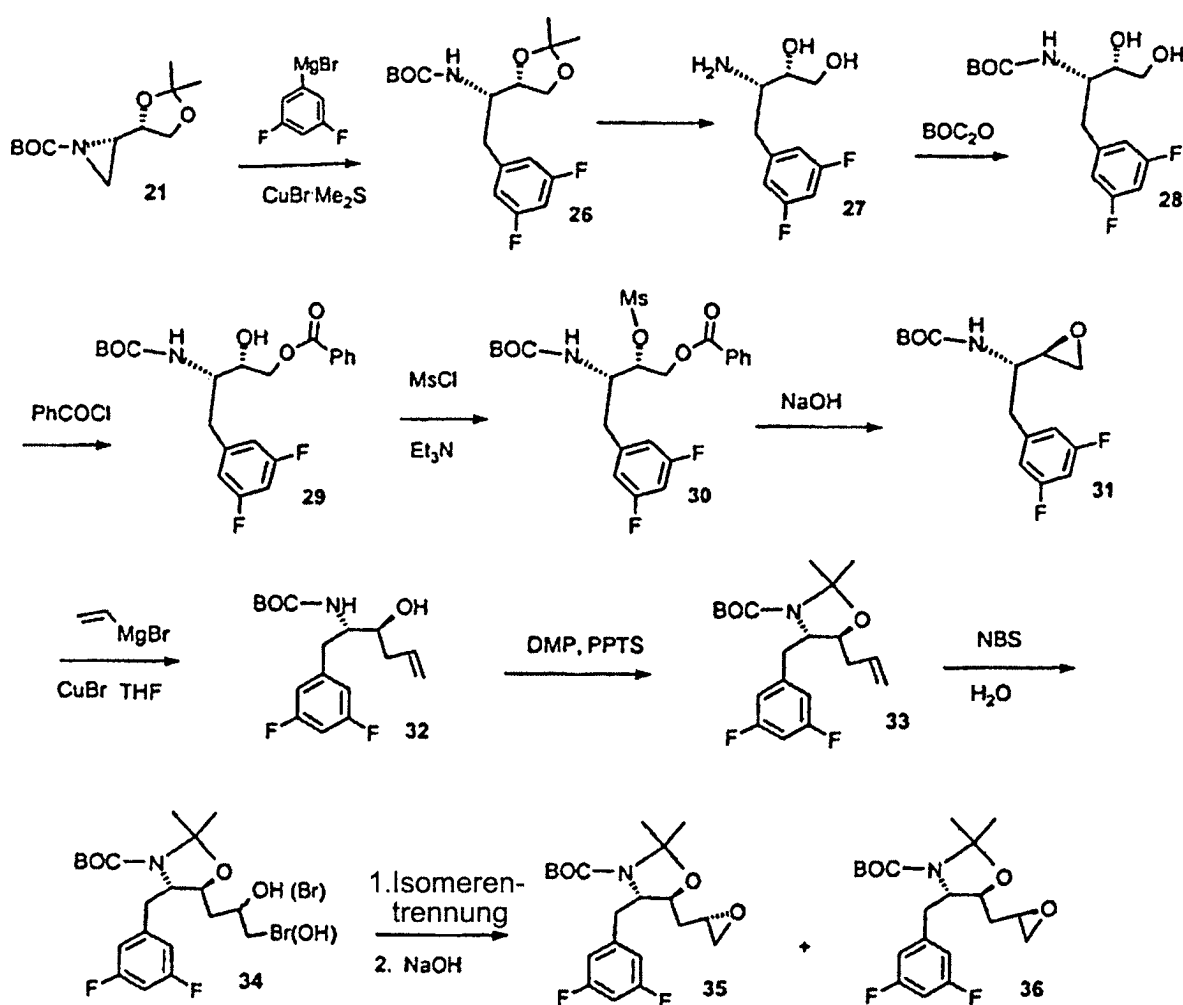
Q. Herstellung von (1S)-2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-1-[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-ethyl-methansulfoaat (25).

[0233] Alkohol 24 wurde in Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Triethylamin und Methansulfonylchlorid wurden zugegeben und die Lösung gerührt, bis die Reaktion vollständig war. Die Lösung wurde extrahiert und das Lösungsmittel entfernt zum Erhalt des Mesylats (25), das unter Verwendung von Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt wurde. Entfernung des Lösungsmittels ergab eine Flüssigkeit.

Q. Herstellung von tert-Butyl-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)aziridin-1-carboxylat (21) aus (25)

[0234] Mesylat 25 wurde in THF gelöst und auf -40°C gekühlt. Eine Lösung von Kalium-t-butoxid in THF wurde zugegeben (1 äq.) und die Lösung 30 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether und Wasser extrahiert und das Lösungsmittel entfernt. Eine einfache Reinigung unter Verwendung von Kieselgelchromatographie ergab das BOC-geschützte Aziridin 21 als klare Flüssigkeit, mit identischen Eigenschaften wie das unter Verwendung des in Schema 4 beschriebenen alternativen Verfahren synthetisierten Materials.

Schema 5.



R. Herstellung von tert-Butyl-(1S)-2-(3,5-difluorphenyl)-1-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethylcarbammat (26)

[0235] BOC-Aziridin (21), Kupferbromiddimethylsulfid (0,15 äq.) und THF wurden auf -20° gekühlt und (3,5-Difluorphenyl)magnesiumbromid (1,25 äq.) in THF wurde zugegeben. Die Reaktion wurde auf 20° erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde extrahiert und das Lösungsmittel entfernt zum Erhalt des Rohprodukts (26) als Sirup.

S. Herstellung von (2S,3S)-3-Amino-4-(3,5-difluorphenyl)butan-1,2-diol (27)

[0236] Rohes (26) wurde in Methanol gelöst und ein Polystyrolharz, enthaltend eine 5 mÄq./Gramm Ladung Sulfonsäurefunktionalität, zugegeben (4 Äq. Sulfonsäurefunktionalität/mmol Ausgangs-BOC-aziridin). Die AufschlÄmmung wurde auf 55° erwärmt und vorsichtig drei Stunden geschüttelt. Die gekühlte AufschlÄmmung wurde abfiltriert und das Harz mit MeOH gewaschen. Eine 4 M Lösung von Ammoniak in MeOH wurde dann verwendet zum Waschen des Harzes zum Abeluieren von Amindiol 27. Entfernung des Lösungsmittels ergab 27 in reiner Form, Schmelzpunkt = 93°.

T. Herstellung von tert-Butyl-(1S,2S)-1-(3,5-difluorbenzyl)-2,3-dihydroxypropylcarbammat (28)

[0237] Amindiol 27 wurde in THF gelöst und BOC₂O wurde zugegeben und über Nacht gerührt. Entfernung des Lösungsmittels ergab 28, welches direkt im nächsten Schritt verwendet wurde; analytische Probe Schmelzpunkt = 122°.

U. Herstellung von (2S,3S)-3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-4-(3,5-difluorphenyl)-2-hydroxybutylbenzoat (29)

[0238] BOC-geschütztes Amindiol 28 wurde in Dichlormethan mit Triethylamin gelöst und auf 0° gekühlt. Benzoylchlorid (1,0 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung gerührt, bis das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht war. Nach Extraktion wurde der Benzoylester (29) gereinigt unter Verwendung von Kieselgelchromatographie.

V. Herstellung von (2S,3S)-3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-4-(3,5-difluorphenyl)-2-[(methylsulfonyl)oxy]butylbenzoat (30)

[0239] Benzoylester 29 wurde in Dichlormethan mit Triethylamin gelöst und auf 0° gekühlt. Methansulfonylchlorid wurde zugegeben und die Lösung 3 Stunden gerührt. Die Lösung wurde extrahiert und das Mesylatprodukt als dickes Öl erhalten.

W. Herstellung von tert-Butyl-(1S)-2-(3,5-difluorphenyl)-1-[(2R)-oxiran-2-yl]ethylcarbammat (31)

[0240] Mesylat 30 wurde in Methanol/Wasser bei 0° gelöst und eine Lösung von Natriumhydroxid in Wasser zugegeben. Nachdem das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht war, wurde die Reaktionsmischung extrahiert und der Rückstand unter Verwendung von Kieselgelchromatographie gereinigt zum Erhalt von Epoxid 31 als weißen Feststoff, Schmelzpunkt = 99°.

X. Herstellung von tert-Butyl-(1S,2S)-1-(3,5-difluorbenzyl)-2-hydroxypent-4-enylcarbammat (32)

[0241] Vinylmagnesiumbromid wurde zu Kupfer(I)-bromid-dimethylsulfid-komplex in Tetrahydrofuran bei niedriger Temperatur gegeben. Tert-Butyl-(1S)-2-(3,5-difluorphenyl)-1-[(2R)-oxiran-2-yl]ethylcarbammat (31) in Tetrahydrofuran wurde zugegeben. Bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit gesättigtem Ammoniumchlorid gequencht, extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Ein weißer Feststoff (32) wurde beim Einengen erhalten.

Y. Herstellung von tert-Butyl-(4S,5S)-5-allyl-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (33)

[0242] Alkohol (32) wurde in Chloroform mit Pyridinium-p-toluolsulfonat und 2,2-Dimethoxypropan gerührt zum Erhalt von (33) als bernsteinfarbenes Öl nach Aufbereitung.

Z. Herstellung von tert-Butyl-(4S,5S)-5-(3-brom-2-hydroxypropyl)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat und tert-Butyl-(4S,5S)-5-(2-brom-3-hydroxypropyl)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (34)

[0243] Olefin (33) wurde mit N-Bromsuccinimid in t-Butanol und Wasser gerührt, dann mit Natriumsulfit gequencht und extrahiert zum Erhalt von 34 als Mischung aller vier Bromhydrinregio- und -stereoisomere.

AA. Präparative chirale HPLC zum Trennen der vier isomeren Bromhydrine (d.h. 34)

[0244] Die durch (34) dargestellten Regiostereoisomere wurden zum größten Teil durch präparative HPLC auf einer Chiralpak-AD-Säule getrennt und dann wurden sie weiter auf einer Whelk-O-(R,R)-Säule gereinigt. Alle vier Bromhydrine wurden getrennt und weiter verwendet.

BB. Herstellung von tert-Butyl-(4S,5S)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-5-[(2S)-oxiran-2-ylmethyl]-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (35) und tert-Butyl-(4S,5S)-4-(3,5-difluorbenzyl)-2,2-dimethyl-5-[(2R)-oxiran-2-ylmethyl]-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (36)

[0245] Die vier isomeren Bromhydrine (34) wurden getrennt in Diethylether gelöst und mit einer Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol behandelt. Die Reaktionsmischungen wurden extrahiert und die organischen Lösungsmittel über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt zum Erhalt von (35) und (36) als Öl, nachdem identische Isomere vereinigt wurden.

Herstellung von Analoga aus Epoxid-Zwischenprodukten

[0246] Nachstehende allgemeine Verfahren 1 bis 6 wurden verwendet zur Herstellung der Analoga von Epoxid-Reagenzien 37 und 44.

Allgemeines Verfahren 1: Öffnen der Epoxid-Reagenzien mit Alkoholen zur Herstellung von Ether

[0247] Epoxid 37 in Dichlormethan wurde zum Alkoholreagenz mit katalytischem Ytterbiumtrifluormethansulfonat gegeben und unter Erwärmen gerührt zum Erhalt des rohen Etherprodukts (38). Überschüssiges DOWEX 50WX2-400 Ionentauscherharz (~ 3–6 äq.) und Methanol wurden zugegeben und die Reaktionsmischungen 2 Stunden erwärmt. Eine geringe Menge Wasser wurde zugegeben und die Reaktionsmischungen wurden weitere 1 bis 3 Stunden erwärmt. Abwechselndes Waschen des Harzes mit Dichlormethan und Methanol, gefolgt durch Elution des Produkts mit einer Lösung von 4 M Ammoniak in Methanol ergab die Amindiolprodukte (39).

Allgemeines Verfahren 2: Öffnen der Epoxid-Reagenzien mit Alkoholen zum Herstellen von Ether

[0248] Aromatische Alkohole (Phenole usw.) wurden umgesetzt unter Verwendung von Kalium-t-butoxid in THF. Überschüssiges DOWEX 50WX2-400 Ionentauscherharz (~ 3–6 äq.) und Methanol wurden zugegeben und die Reaktionsmischungen 2 Stunden erwärmt. Eine geringe Menge Wasser wurde zugegeben und die Reaktionsmischungen weitere 1 bis 3 Stunden erwärmt. Abwechselndes Waschen des Harzes mit Dichlormethan und Methanol, gefolgt durch Elution des Produktes mit einer Lösung von Ammoniak in Methanol ergab die Amindiolprodukte (39).

Allgemeines Verfahren 3: Acylieren der Amine zur Herstellung der Amide

[0249] Amin 39 wurde in Dichlormethan mit HOBT (1,5 äq.) gelöst und das Carbodiimid EDC zugegeben (1,5 äq.) mit der Carbonsäure (1,2 äq.). Die Lösung wurde mehrere Stunden gerührt und dann zwischen zwei und sechs "Stickstoff"-Äquivalente, vorzugsweise vier Äquivalente, kommerziell erhältlichen "Trisamin"harzes (Polystyrol-gebundenes Tris(2-aminoethyl)amin, erhalten von Aldrich, Inc.) wurde zugegeben. Diese Aufschlammung wurde mehrere Stunden geschüttelt. In den gleichen Reaktionsbehälter wurden dann 3 bis 7 Äquivalente, vorzugsweise 4 Äquivalente DOWEX-50WX2-200 Sulfonsäure-funktionalisiertes Polystyrolharz und eine ähnliche Menge eines DOWEX oder Amberlite stark basischen Ionentauscherharzes wie DOWEX 1X2-400, IRA-900 oder IRA-400 (umgewandelt in das Hydroxid-Gegenionform vor der Verwendung) mit Methanol gegeben. Nach Schütteln für mehrere Stunden wurde die Aufschlammung filtriert und mit Methanol gespült. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Amidprodukt erhalten.

Allgemeines Verfahren 4: Acylieren von Aminen zur Herstellung von Amiden

[0250] Amin 42 wurde mit dem Carbodiimid DIC (1,5 äq.) HOBT (1,5 äq.) und der Carbonsäure (1,5 äq.) in THF behandelt. Die Lösung wurde mehrere Stunden gerührt und dann zwischen zwei und sechs "Stickstoff"-Äquivalente, vorzugsweise vier Äquivalente, kommerziell erhältlichem "Trisamin"-Harz (Polystyrol-gebundenes Tris(2-aminoethyl)amin, erhalten von Aldrich Inc.) zugegeben. Diese Aufschlammung wurde mehrere Stunden geschüttelt. In den gleichen Reaktionsbehälter wurden dann 3 bis 7 Äquivalente, vorzugsweise 4 Äquivalente DOWEX-50WX2-200 Sulfonsäureharz und Methanol gegeben. Die Aufschlammung wurde 1 Stunde geschüttelt und dann filtriert und mit Methanol gewaschen. Das Produkt wurde mit einer Lösung von 4 M Ammoniak in Methanol eluiert. Lösungsmittelentfernung ergab das Amidprodukt (43).

Allgemeines Verfahren 5: Öffnen der Epoxidreagenzien mit Aminen

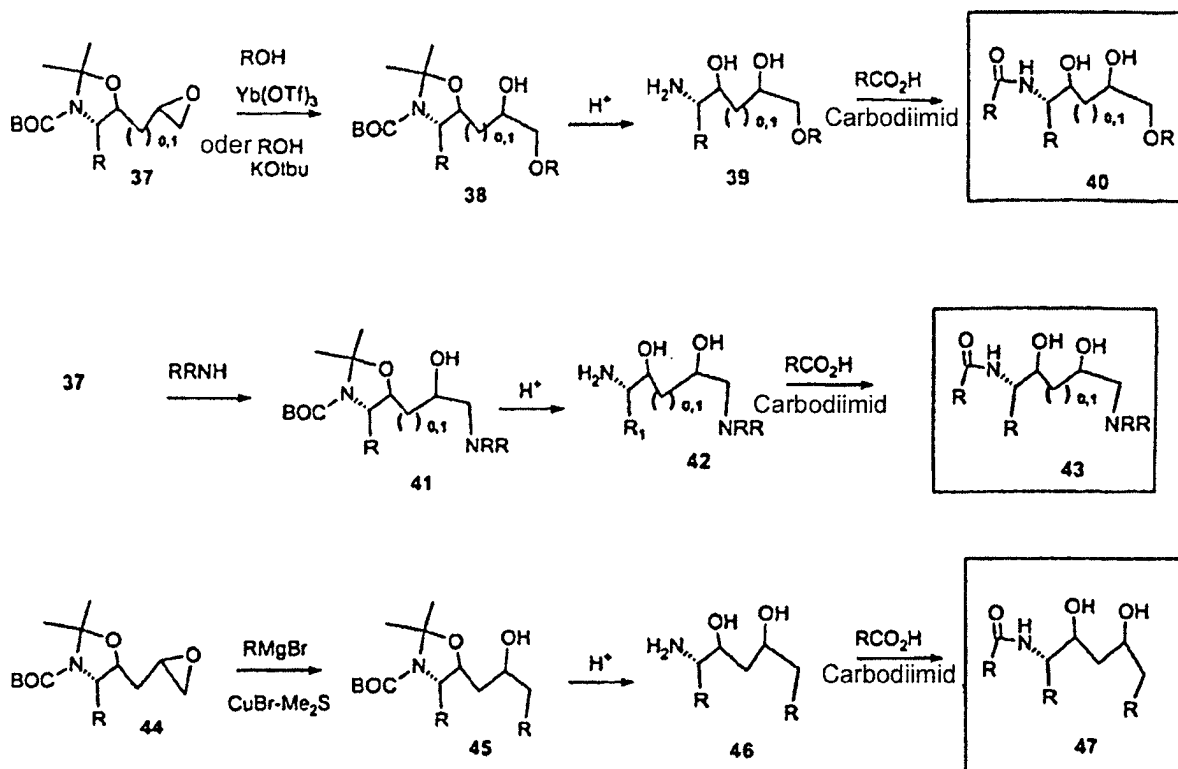
[0251] Epoxid 37 wurde in 2-Propanol gelöst und das Aminreagenz zugegeben (1–2 äq.). Die Lösung wurde

mehrere Stunden gerührt und dann wurde das Lösungsmittel entfernt und das Aminoalkoholprodukt durch Kieselgelchromatographie gereinigt. Das Alkoholprodukt (41) wurde in Methanol in der Gegenwart von DOWEX-50W-X2400 Sulfonsäureharz (3–6 äq.) gelöst und 3 Stunden auf 55° erwärmt. Ein geringes Volumen Wasser wurde zugegeben und die Aufschlämmung weitere 3 h geschüttelt. Die Aufschlämmung wurde filtriert und mit Methanol gewaschen. Das Harz wurde mit 4 M Ammoniak in Methanol eluiert zum Erhalt des Diaminodiolprodukts (42).

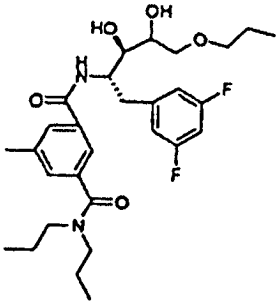
Allgemeines Verfahren (6): Öffnen der Epoxid-Reagenzien mit Organomagnesium-Reagenzien

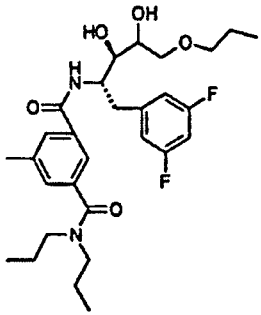
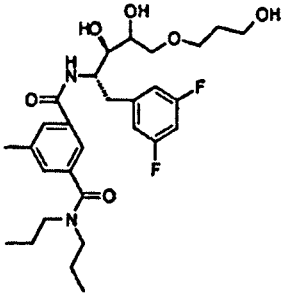
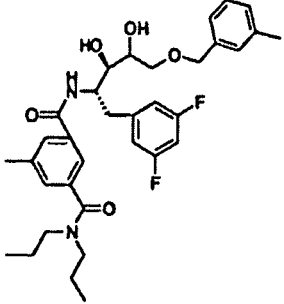
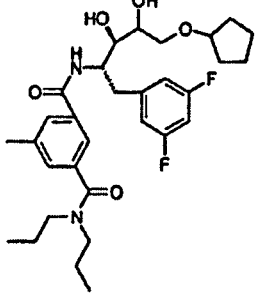
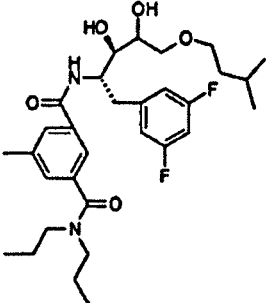
[0252] Epoxid 44 wurde in THF mit Kupferbromiddimethylsulfid (0,15 äq.) gelöst und auf –40° gekühlt. Das Organomagnesium-Reagenz ("Grignard"-Reagenz) wurde zugegeben und die Lösung mehrere Stunden gerührt, die Lösung auf 0° langsam erwärmen gelassen. Nach Verbrauch des Ausgangsepoxids wurde die Reaktionsmischung mit wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung gequencht und mit Ether, Wasser usw. extrahiert. Das rohe Alkoholprodukt (45) wurde in Methanol in der Gegenwart von DOWEX-50W-X2400-Sulfonsäureharz (3–6 äq.) gelöst und drei Stunden auf 55° erwärmt. Ein geringes Volumen Wasser wurde zugegeben und die Aufschlämmung weitere 3 h geschüttelt. Die Aufschlämmung wurde filtriert und mit Methanol gewaschen. Das Harz wurde mit 4 M Ammoniak in Methanol eluiert zum Erhalt des Amindiols (46).

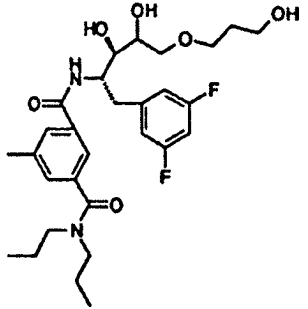
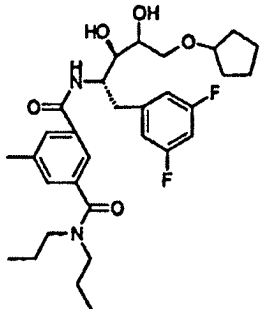
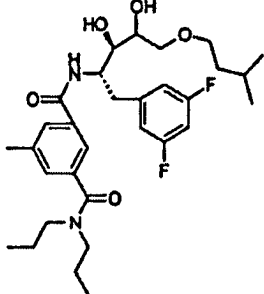
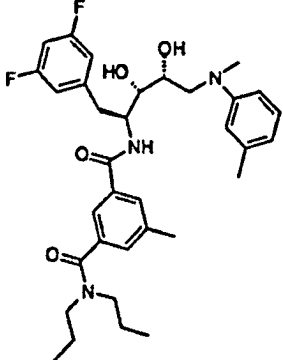
Schema 6

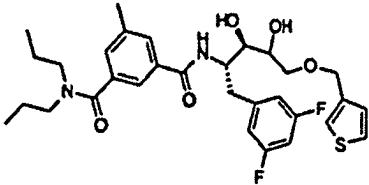
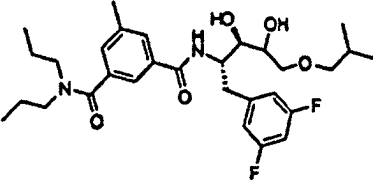
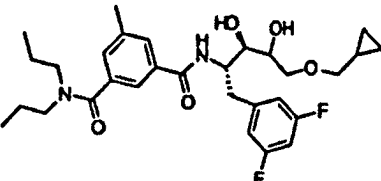
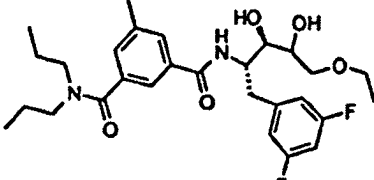
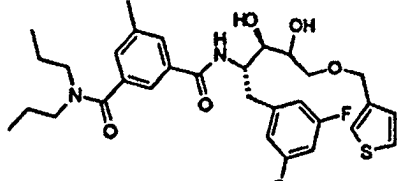
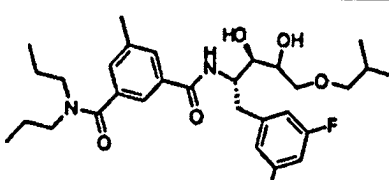


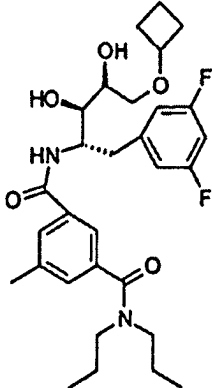
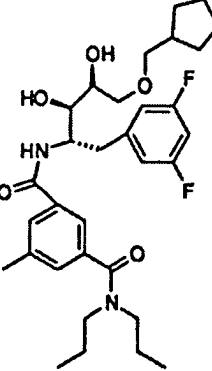
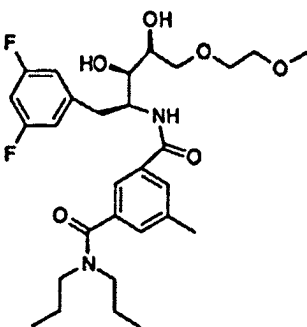
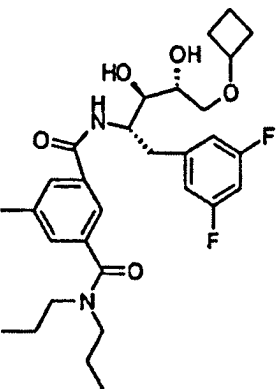
[0253] Die Erfindung wird weiter durch folgende Beispiele veranschaulicht, die gemäß obigen Verfahren hergestellt wurden; diese Beispiele sollen die Erfindung nicht in ihrem Bereich oder Geist auf die darin beschriebenen spezifischen Verfahren einschränken.

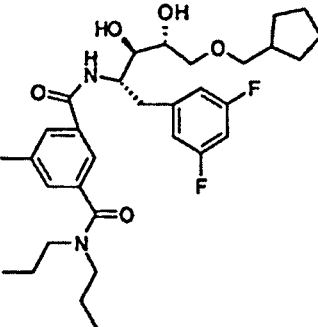
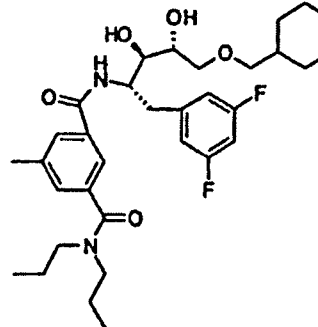
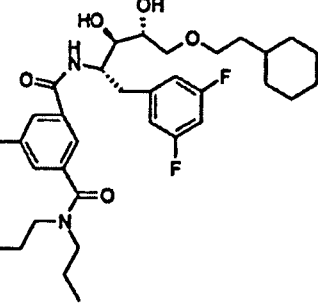
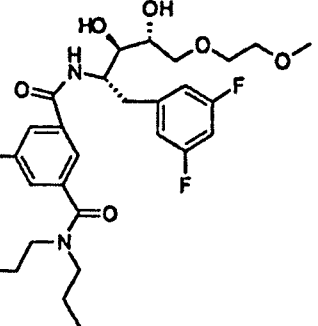
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-propyl-L-threo-pentitol	535,4

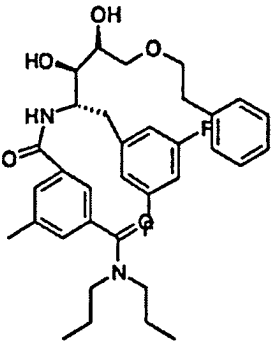
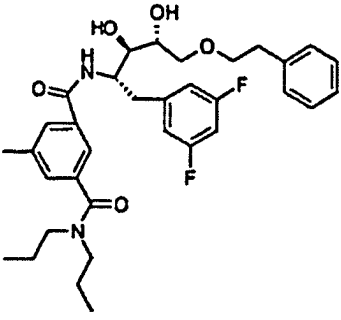
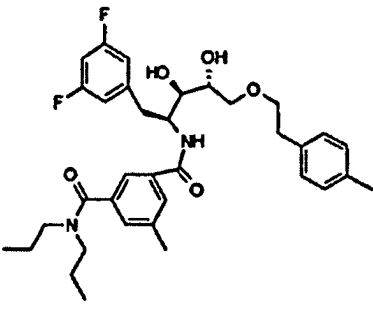
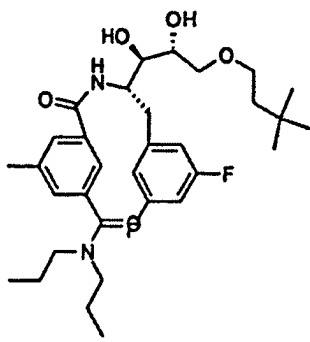
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methoxybenzoyl}amino)-5-O-propyl-L-threo-pentitol	535,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-hydroxypropyl)-L-threo-pentitol	551,6
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-methylbenzyl)-L-threo-pentitol	597,2
	5-O-Cyclopentyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-methylbenzoyl)-L-threo-pentitol	561,8
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-isopentyl-L-threo-pentitol	563,6

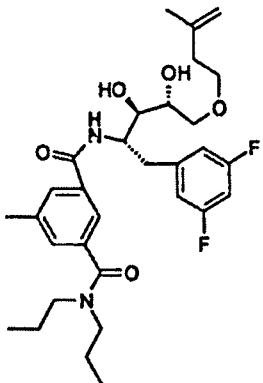
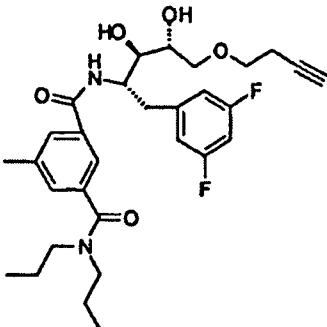
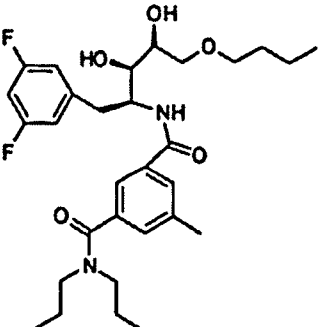
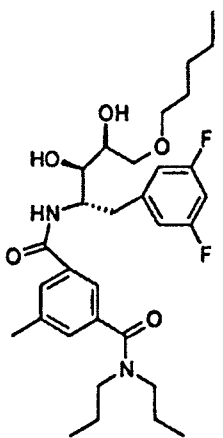
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}-amino)-5-O-(3-hydroxypropyl)-L-threo-pentitol	551,4
	5-O-Cyclopentyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-L-threo-pentitol	561,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-isopentyl-L-threo-pentitol	563,6
	1,2,5-Trideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}-amino)-5-[methyl(3-methylphenyl)amino]-D-ribitol	596,2

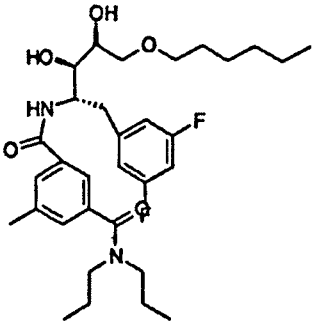
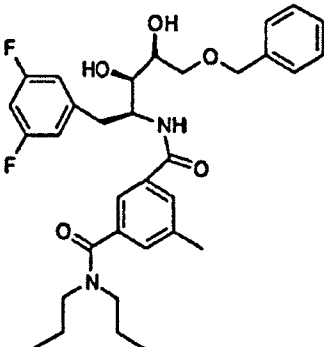
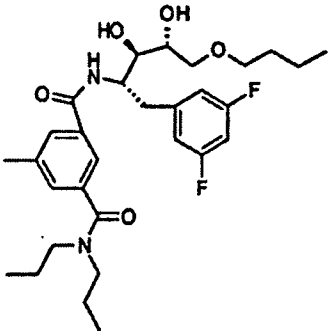
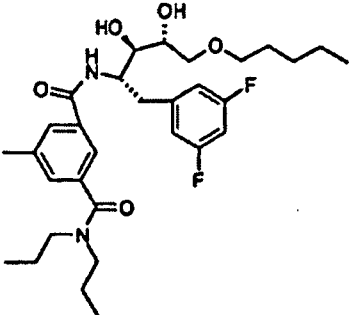
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-5-O-(thien-3-ylmethyl)-L-threo-pentitol	589,6
	1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-5-O-isobutyl-L-threo-pentitol	549,9
	5-O-(Cyclopropylmethyl)-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-L-threo-pentitol	547,7
	1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-5-O-ethyl-L-threo-pentitol	521,6
	1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-5-O-(thien-3-ylmethyl)-L-threo-pentitol	589,7
	1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-5-O-isobutyl-L-threo-pentitol	549,8

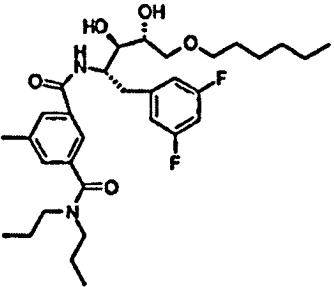
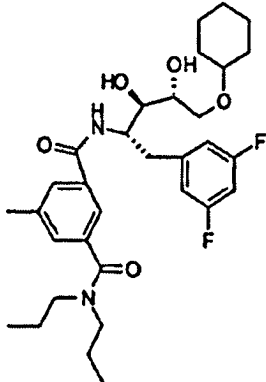
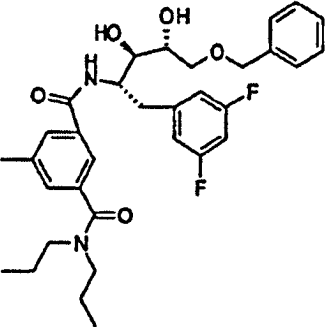
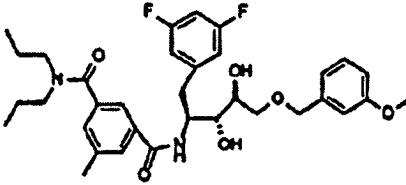
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	5-O-Cyclobutyl-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-D-xylitol	547,4
	5-O-(Cyclopentylmethyl)-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-D-xylitol	575,5
	1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-5-O-(2-methoxyethyl)-D-xylitol	551,4
	5-O-Cyclobutyl-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-D-xylitol	547,4

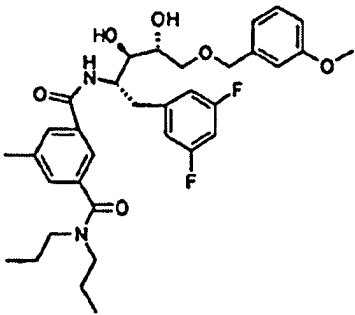
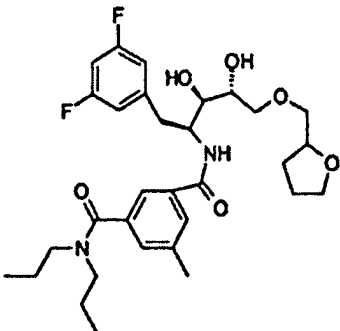
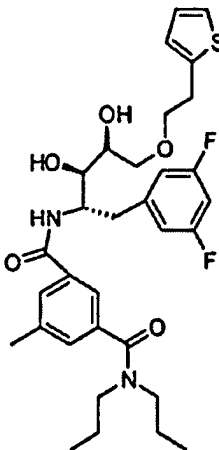
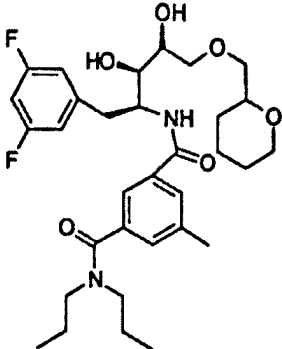
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	5-O-(Cyclopentylmethyl)-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-D-xylitol	575,5
	5-O-(Cyclohexylmethyl)-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-D-xylitol	589,5
	5-O-(2-Cyclohexylethyl)-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-D-xylitol	603,5
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl)amino)-5-O-(2-methoxyethyl)-D-xylitol	551,5

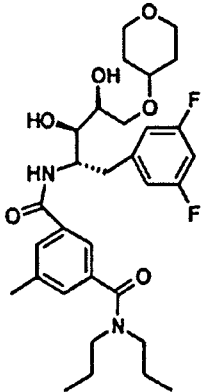
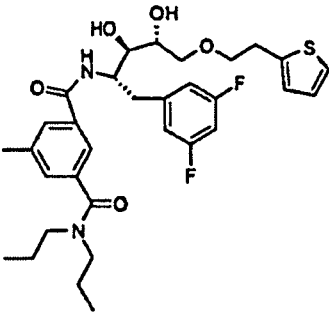
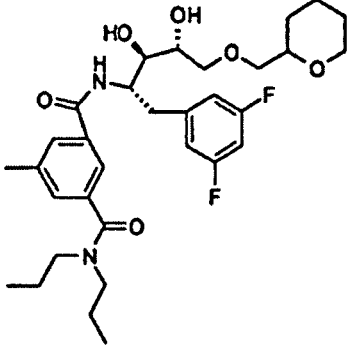
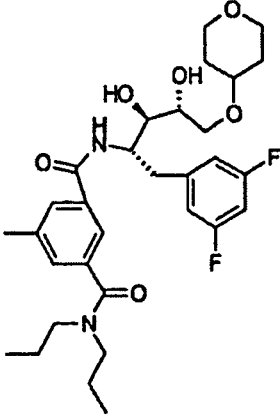
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(2-phenylethyl)-D-xylitol	597,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(2-phenylethyl)-D-xylitol	597,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-[2-(4-methylphenyl)ethyl]-D-xylitol	611,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-5-O-(3,3-dimethylbutyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	577,4

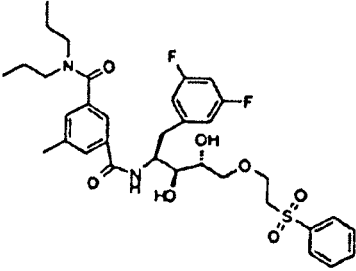
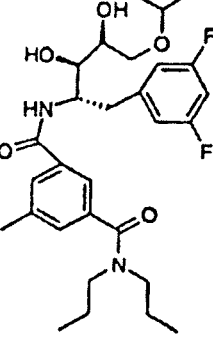
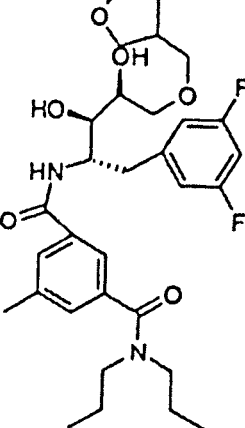
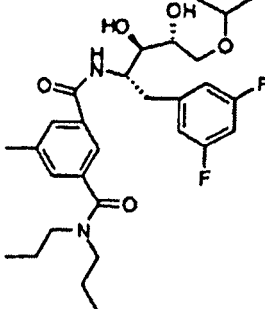
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-methylbut-3-enyl)-D-xylitol	561,4
	5-O-But-3-ynyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	545,4
	5-O-Butyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	549,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-pentyl-D-xylitol	563,4

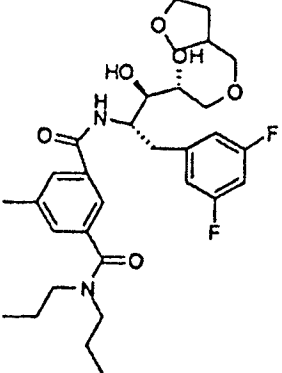
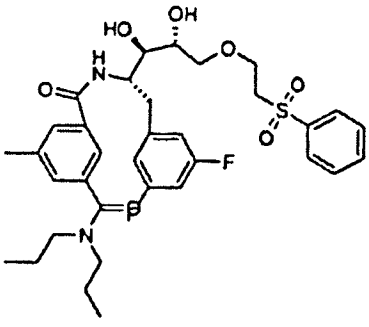
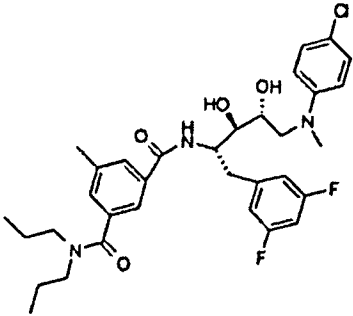
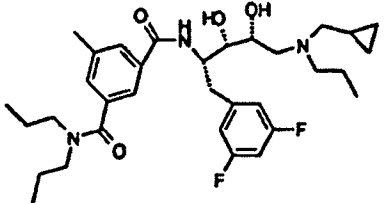
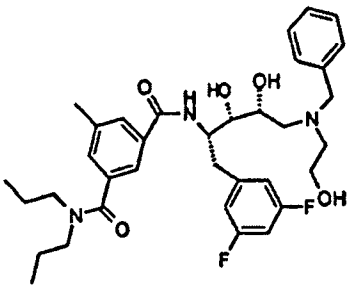
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-hexyl-D-xylitol	577,4
	5-O-Benzyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	583,4
	5-O-Butyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	549,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-pentyl-D-xylitol	563,4

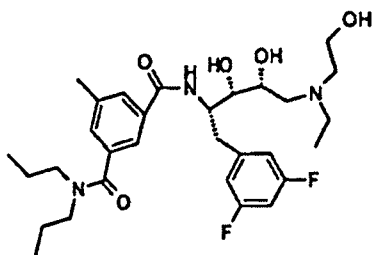
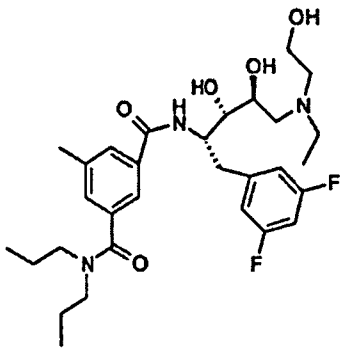
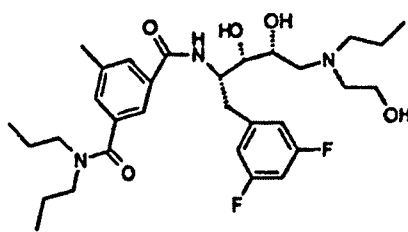
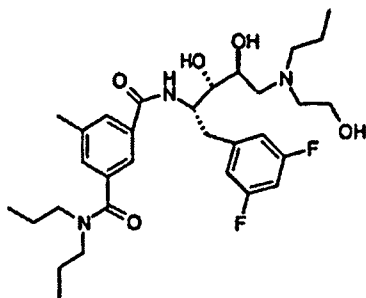
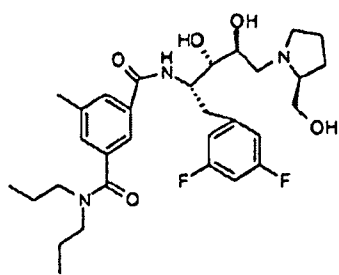
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-hexyl-D-xylitol	577,4
	5-O-Cyclohexyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	575,4
	5-O-Benzyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	583,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-methoxybenzyl)-D-xylitol	613,4

Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-methoxybenzyl)-D-xylitol	613,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-D-xylitol	577,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(2-thien-2-ylmethyl)-D-xylitol	603,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-D-xylitol	591,5

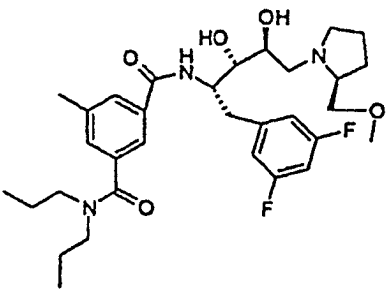
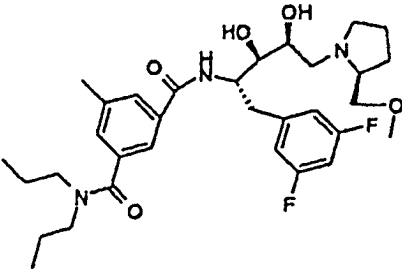
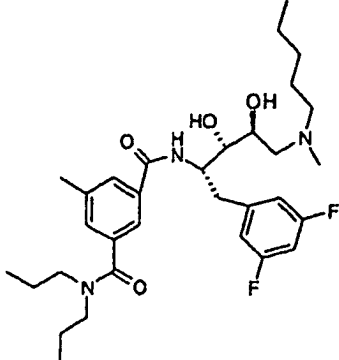
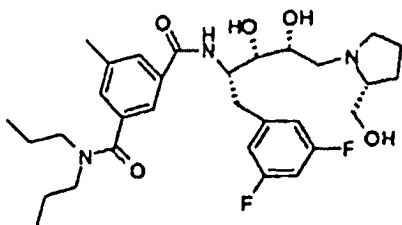
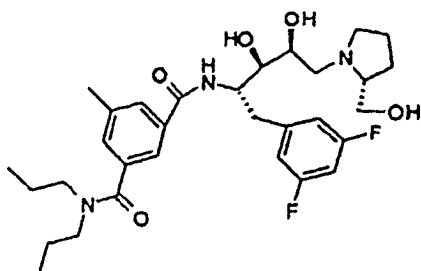
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-D-xylitol	577,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(2-thien-2-ylethyl)-D-xylitol	603,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-D-xylitol	591,5
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-D-xylitol	577,4

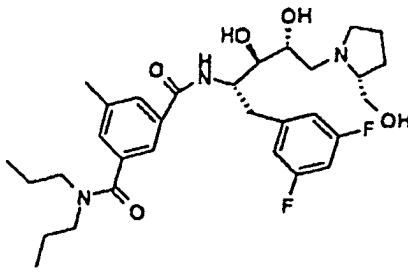
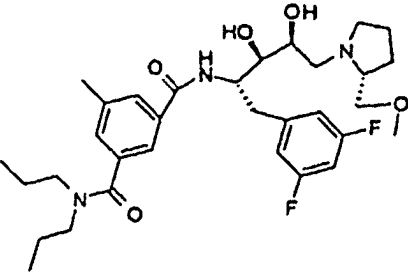
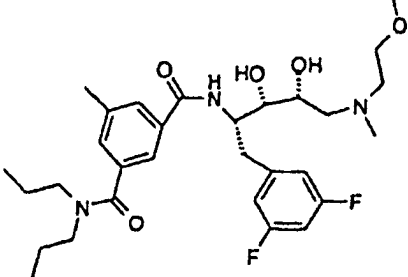
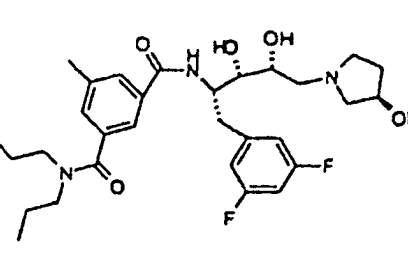
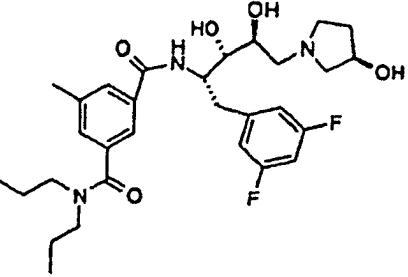
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-[2-(phenylsulfonyl)-ethyl]-D-ribose	661,5
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-isopropyl-D-xylitol	535,5
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-D-xylitol	577,4
	1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-isopropyl-D-xylitol	535,5

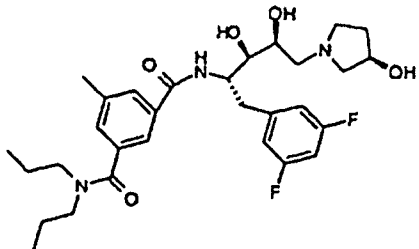
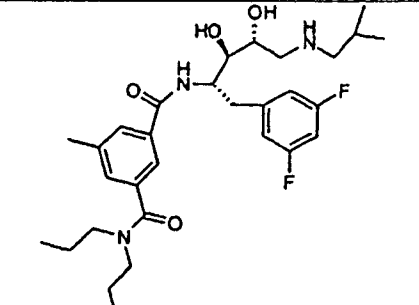
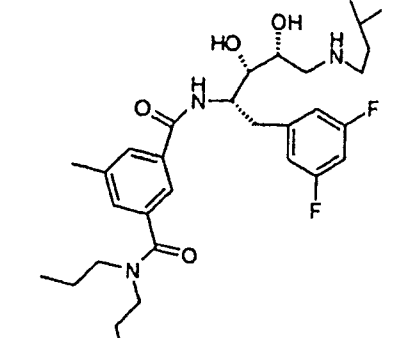
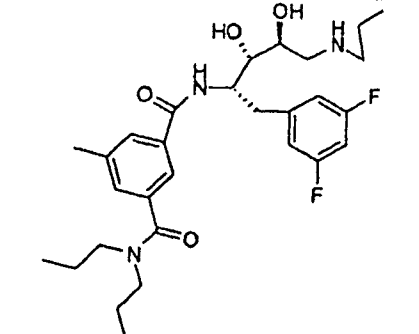
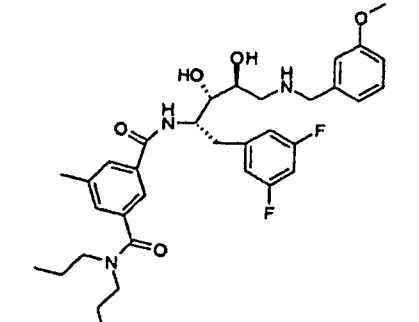
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2-Didexoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-D-xylitol	577,4
	1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-D-xylitol	661,4
	5-[(4-Chlorophenyl)(methyl)amino]-1,2,5-tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	616,4
	5-[(Cyclopropylmethyl)-(propyl)amino]-1,2,5-tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-ribose	588,5
	5-[Benzyl(2-hydroxyethyl)amino]-1,2,5-tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-ribose	626,5

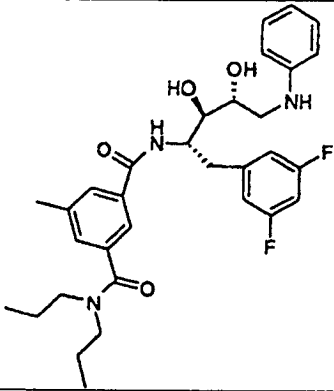
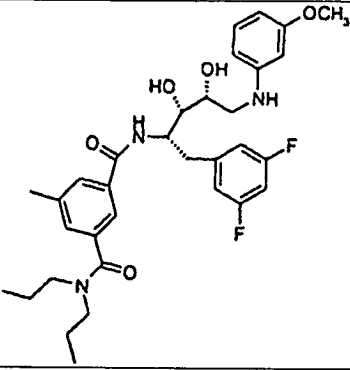
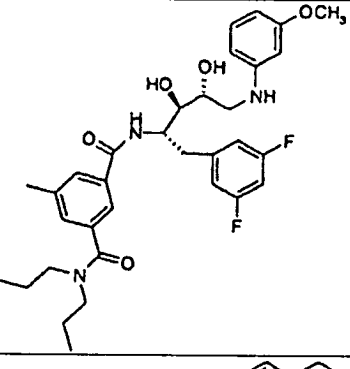
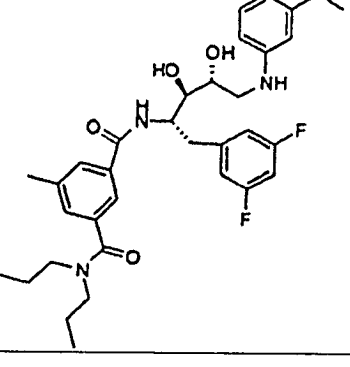
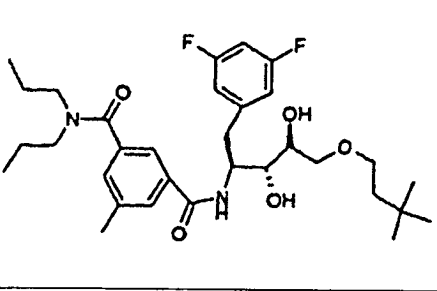
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]-D-ribose	564,5
	1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-1-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]-L-arabinose	564,4
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]-D-ribose	578,5
	1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-1-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]-L-arabinose	578,5
	1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-1-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-L-arabinose	576,4

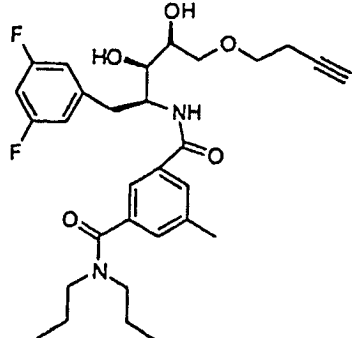
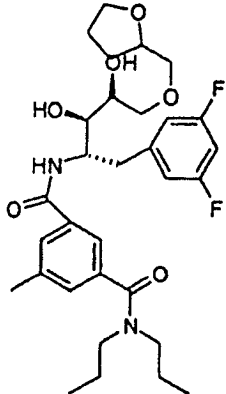
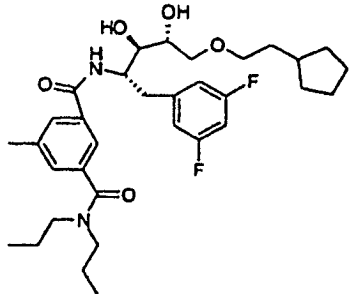
Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-D-ribitol	562,4
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-5-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-ribitol	594,4
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-5-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	594,4
	1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}-1-(2-ethylpiperidin-1-yl))-L-arabinitol	588,5
	1,4,5-Trideoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-1-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-L-arabinitol	588,4
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(2S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-D-ribitol	590,4

Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methoxybenzoyl}amino)-1-[(2S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-L-arabinitol	590,2
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(2S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-L-arabinitol	590,1
	1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-1-[methyl(pentyl)amino]-L-arabinitol	576,4
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-D-ribitol	576,3
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-L-arabinitol	576,4

Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methoxybenzoyl}amino)-5-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-D-xylitol	576,4
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(2R)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-L-arabinitol	590,4
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(2-methoxymethyl)(methyl)amino]-D-ribose	564,4
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-D-ribose	562,4
	1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-1-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-L-arabinitol	562,4

Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-L-arabinitol	562,3
		548,5
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(isopentylamino)-D-ribose]	562,6
	1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-1-(propylamino)-L-arabinitol	534,5
	1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-1-[(3-methoxybenzoyl)amino]-L-arabinitol	612,5

Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	5-Anilino-1,2,5-tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	568,5
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(3-methoxyphenyl)amino]-D-ribitol	598,5
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(3-methoxyphenyl)amino]-D-xylitol	598,5
	1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(3-ethylphenyl)amino]-D-xylitol	596,5
	1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-5-O-(3,3-dimethylbutyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	577,4

Struktur	Verbindung Name(n)	Obs (m+H)
	5-O-But-3-ynyl-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	545,4
	1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-D-xylitol	677,4
	5-O-(2-Cyclopentylethyl)-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol	589,5

[0254] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als geometrische Isomere oder Stereoisomere sowie als Tautomere existieren. Somit schließt die Erfindung alle tautomeren und geometrischen Isomeren, wie die geometrischen E- und Z-Isomere sowie Mischungen davon ein. Ferner schließt die Erfindung reine Enantiomere und Diastereomere sowie Mischungen davon, einschließlich razemische Mischungen ein. Die einzelnen geometrischen Isomere, Enantiomere oder Diastereomere können durch bekannte Verfahren hergestellt oder isoliert werden.

[0255] Erfindungsgemäße Verbindungen mit bestimmter Stereochemie können in Mischungen, einschließlich razemischen Mischungen, mit anderen Enantiomeren, Diastereomeren, geometrischen Isomeren oder Tautomeren vorliegen. Erfindungsgemäße Verbindungen mit bestimmter Stereochemie liegen typischerweise in diesen Mischungen zu mehr als 50 % vor. Vorzugsweise liegen die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bestimmter Stereochemie in diesen Mischungen zu mehr als 80 % vor. Am bevorzugtesten liegen erfindungsgemäße Verbindungen mit bestimmter Stereochemie in diesen Mischungen zu mehr als 90 % vor.

[0256] Verschiedene Verbindungen der obigen Form (I) sind Amine und bilden als solche Salze, wenn sie mit Säure umgesetzt werden. Pharmazeutisch annehmbare Salze werden üblicherweise gegenüber den entsprechenden erfindungsgemäßen Aminen bevorzugt, da sie typischerweise zu Verbindungen führen, die wasserlöslicher, stabiler und/oder kristalliner sind. Pharmazeutisch annehmbare Salze sind jedes Salz, das die Aktivität der Stammverbindung erhält und keine schädlichen oder unerwünschten Wirkungen dem Subjekt weitergeben, dem es verabreicht wird, und in dem Kontext, in dem es ihm verabreicht wird. Pharmazeutisch annehmbare Salze schließen Salze von sowohl anorganischen als auch organischen Säuren ein. Die bevorzugten pharmazeutisch annehmbaren Salze schließen Salze der folgenden Säuren ein: Essigsäure, Asparagin, Benzolsulfon, Benzoe, Bicarbon, Bischwefel, Biwein, Butter, Calciumedetat, Camsylin, Carbon, Chlorbenzoe, Zitronen, Edetin, Edisyl, Estolin, Esyl, Esylin, Ameisen, Fumar, Gluceptin, Glucon, Glutamin, Glycollarsanil, Hexamin, Hexylresorcin, Hydrabamin, Bromwasserstoff, Salz, Iodwasserstoff, Hydroxynaphthoe, Isethion, Milch,

Lactobion, Malein, Äpfel, Malon, Mandel, Methansulfon, Methylsalpeter, Methylschwefel, Schleim, Mucon, Napsyl, Salpeter, Oxal, p-Nitromethansulfon, Pamoä, Pantothen, Phosphor, Monohydrogenphosphor, Dihydrogenphosphor, Phthal, Polygalacturon, Propion, Salicyl, Stearin, Bernstein, Sulfamin, Sulfanil, Sulfon, Schwefel, Tannin, Wein, Teoclin und Toluolsulfony. Für andere annehmbare Salze siehe Int. J. Pharm., 33, 201–217 (1986) und J. Pharm. Sci., 66(1), 1, (1977).

[0257] Die Erfindung stellt Verbindungen, Zusammensetzungen, Kits und Verfahren zur Inhibierung von β -Sekretase-Enzymaktivität und A-beta-Peptidproduktion bereit. Die Inhibierung von β -Sekretase-Enzymaktivität unterbricht oder vermindert die Produktion von A beta aus APP und vermindert oder eliminiert die Bildung von β -Amyloidabscheidungen im Gehirn.

Verfahren der Erfindung

[0258] Wie zuvor erwähnt, sind erfindungsgemäße Verbindungen und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Ester davon nützlich zur Behandlung von Menschen oder Tieren, die unter einem Zustand leiden, der gekennzeichnet ist durch eine pathologische Form von β -Amyloidpeptid, wie β -Amyloidplaques, und zur Hilfe bei der Verhinderung oder Verzögern des Ausbruchs solch eines Zustands. Zum Beispiel sind die Verbindungen nützlich zur Behandlung von Alzheimer-Krankheit, zum Behandeln von Patienten mit leichter kognitiver Beeinflussung (MCI) und Verhindern oder Verzögern des Ausbruchs von Alzheimer-Krankheit in denjenigen, die von MCI zu AD fortschreiten würden, zur Behandlung von Down-Syndrom, zur Behandlung von Menschen, die hereditäre cerebrale Blutung mit Amyloidose vom holländischen Typ besitzen, d.h. einzelne und rezidive globuläre Blutungen, zur Behandlung von cerebraler amyloider Angiopathie und Prävention seiner potenziellen Auswirkungen, zur Behandlung anderer degenerativer Demenzen, einschließlich Demenzen vom gemischten vaskulären und degenerativen Ursprung, Demenz, verbunden mit Parkinson, Demenz, verbunden mit progressiver supranuklearer Paralyse, frontotemporale Demenz mit Parkinson (FTDP), Demenz, verbunden mit corticaler basaler Degeneration oder diffusem Lewy-Körpertyp der Alzheimer-Krankheit. Die Verbindungen und Zusammensetzungen der Erfindung sind insbesondere nützlich zur Behandlung und Verhindern von Alzheimer-Krankheit. Wenn diese Krankheiten behandelt oder verhindert werden, können die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder einzeln oder in Kombination, wie es am besten für den Patienten ist, verwendet werden.

[0259] Um Zusammensetzungen herzustellen, werden eine oder mehrere Verbindungen der Erfindung mit einem geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Träger vermischt. Beim Mischen oder bei der Zugabe der Verbindung(en) kann die resultierende Mischung eine Lösung, Suspension, Emulsion usw. sein. Liposomale Suspensionen können auch als pharmazeutisch annehmbare Träger geeignet sein. Diese können gemäß dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Form der resultierenden Mischung hängt von einer Anzahl von Faktoren ab, einschließlich dem beabsichtigten Verabreichungsmodus und der Löslichkeit der Verbindung in dem ausgewählten Träger oder Vehikel, ab. Die wirksame Konzentration ist ausreichend, um mindestens ein Symptom der behandelten Krankheit, Störung oder Zustands herabzusetzen oder zu mildern und kann empirisch bestimmt werden.

[0260] Pharmazeutische Träger oder Vehikel, die zur Verabreichung der hier bereitgestellten Verbindungen geeignet sind, schließen alle solchen Träger ein, die für den Fachmann bekannt sind als geeignet für den bestimmten Verabreichungsmodus. Außerdem können die Wirkmaterialien auch mit anderen aktiven Materialien vermischt werden, die nicht die erwünschte Wirkung beeinträchtigen, oder mit Materialien, die die gewünschte Wirkung ergänzen, oder eine weitere Wirkung besitzen. Die Verbindungen können als einziger pharmazeutisch aktiver Inhaltsstoff in der Zusammensetzung formuliert werden oder können mit anderen aktiven Inhaltsstoffen kombiniert werden.

[0261] Wenn die Verbindungen eine ungenügende Löslichkeit zeigen, können Verfahren zum Lösen verwendet werden. Solche Verfahren sind bekannt und schließen ein, aber sind nicht limitiert auf die Verwendung von Co-Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid (DMSO), die Verwendung von Tensiden wie Tween® und die Lösung in wässrigem Natriumbicarbonat. Derivate der Verbindungen, wie Salze oder Prodrugs, können auch zur Formulierung der wirksamen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden.

[0262] Die Konzentration der Verbindung ist wirksam zur Abgabe einer Menge bei der Verabreichung, die mindestens ein Symptom der Störung, für die die Verbindung verabreicht wird, abschwächt oder verbessert. Typischerweise werden die Zusammensetzungen zur Einzeldosisverabreichung formuliert.

[0263] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit Trägern hergestellt werden, die sie gegen eine

schnelle Freisetzung aus dem Körper schützen, wie Freigabezeitformulierungen oder Beschichtungen. Solche Träger schließen gesteuerte Freisetzungsförmulierungen wie, aber nicht limitiert auf mikroeingeschlossene Abgabesysteme, ein. Die Wirkverbindung wird in dem pharmazeutisch annehmbaren Träger in einer Menge eingeschlossen, die ausreichend ist, um eine therapeutisch nützliche Wirkung in der Abwesenheit unerwünschter Nebenwirkungen beim behandelten Patienten zu zeigen. Die therapeutisch wirksame Konzentration kann empirisch bestimmt werden durch Testen der Verbindungen in bekannten in vitro- und in vivo-Modellsystemen für die behandelte Störung.

[0264] Die Verbindungen und Zusammensetzungen der Erfindungen können in Mehrfach- oder Einzeldosisbehälter eingeschlossen werden. Die eingeschlossenen Verbindungen und Zusammensetzungen können in Kits z.B. einschließlich Komponententeile, die zur Verwendung zusammenzubauen sind, bereitgestellt werden. Zum Beispiel kann eine Inhibitorverbindung in lyophilisierter Form und ein geeigneter Verdünnner als getrennte Bestandteile zur Kombination vor der Verwendung bereitgestellt werden. Ein Kit kann eine Inhibitorverbindung und ein zweites therapeutisches Mittel zur gemeinsamen Verabreichung einschließen. Der Inhibitor und das zweite therapeutische Mittel können als getrennte Komponententeile bereitgestellt werden. Ein Kit kann eine Vielzahl an Behältern einschließen, wobei jeder Behälter eine oder mehrere Einheitsdosen der erfindungsgemäßen Verbindung beinhaltet. Die Behälter werden vorzugsweise für den gewünschten Verabreichungsmodus angepasst, einschließlich, aber nicht limitiert auf Tabletten, Gekapseln, Retatkapseln usw. zur oralen Verabreichung; Depotprodukte, zuvor befüllte Spritzen, Ampullen, Phiole, usw. zur parenteralen Verabreichung; und Pflaster, Medipads, Cremes usw. zur topischen Verabreichung.

[0265] Die Konzentration der Wirkverbindung in der Arzneimittelzusammensetzung wird von der Absorption, Inaktivierung und Ausscheidungsraten der Wirkverbindung, dem Dosierungsschema und verabreichten Menge sowie anderen für den Fachmann bekannten Faktoren abhängen.

[0266] Der Wirkstoff wird auf einmal verabreicht oder kann in einer Anzahl kleineren Dosen zur Verabreichung zu bestimmten Zeitintervallen aufgeteilt werden. Es ist zu verstehen, dass die genaue Dosis und Dauer der Behandlung eine Funktion der zu behandelnden Krankheit ist und empirisch bestimmt werden kann unter Verwendung bekannter Testprotokolle oder durch Extrapolation aus in vivo- oder in vitro-Testdaten. Es ist zu beachten, dass Konzentrationen und Dosierungswerte auch mit der Schwere des abzuschwächenden Zustands variieren kann. Es ist weiter zu verstehen, dass für jedes einzelne Subjekt spezifische Dosierungsbereiche im Zeitablauf angepasst werden sollten, gemäß der einzelnen Notwendigkeit und der beruflichen Beurteilung der Person, die die Verabreichung der Zusammensetzung reguliert oder überwacht, und dass die Konzentrationsbereiche, die hier fortgeführt werden, lediglich beispielhaft sind und nicht den Bereich oder die Praxis der beanspruchten Verbindungen einschränken sollen.

[0267] Falls eine orale Verabreichung erwünscht ist, sollte die Verbindung in einer Zusammensetzung bereitgestellt werden, die sie vor der sauren Umgebung des Magens schützt. Zum Beispiel kann die Zusammensetzung in einer enterischen Beschichtung formuliert werden, die ihre Unversehrtheit im Magen aufrechterhält und die Wirkverbindung im Darm freisetzt. Die Zusammensetzung kann auch in Kombination mit einem gegen Magensäure wirkenden Mittel oder einem anderen solchen Inhaltsstoff formuliert werden.

[0268] Orale Zusammensetzungen werden üblicherweise einen inerten Verdünnner oder einen essbaren Träger einschließen und können in Tabletten komprimiert oder in Gelatinekapseln eingeschlossen werden. Für den Zweck der oralen therapeutischen Verabreichung kann die Wirkverbindung oder -verbindungen mit Exzipienten eingeschlossen und in Form von Tabletten, Kapseln oder Pastillen verwendet werden. Pharmazeutisch verträgliche Bindemittel und Hilfsmaterialien können als Teil der Zusammensetzung mit eingeschlossen werden.

[0269] Die Tabletten, Pillen, Kapseln, Pastillen usw. können einen der folgenden Inhaltsstoffe oder Verbindungen einer ähnlichen Natur enthalten: ein Bindemittel wie, aber nicht limitiert auf Traganthgummi, Akazie, Maisstärke oder Gelatine; ein Exzipient wie mikrokristalline Cellulose, Stärke der Laktose; ein Sprengmittel wie, aber nicht limitiert auf Alginsäure und Maisstärke; ein Gleitmittel wie, aber nicht limitiert auf Magnesiumstearat; ein Füllmittel wie, aber nicht limitiert auf kolloidales Siliciumdioxid; ein Süßstoff wie Sucrose oder Saccharin; und ein Geschmacksstoff wie Pfefferminz, Methylsalicylat oder Fruchtgeschmacksstoff.

[0270] Wenn die Dosiseinheitsform eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zum Material obigen Typs einen flüssigen Träger wie ein Fettöl enthalten. Außerdem können Dosiseinheitsformen verschiedene andere Materialien enthalten, die die physikalische Form der Dosierungseinheit modifizieren, z.B. Beschichtungen aus Zucker und andere enterische Mittel. Die Verbindungen können auch als Komponente eines Elixiers, Suspension, Si-

rups, Waffel, Kaugummis usw. verabreicht werden. Ein Sirup kann zusätzlich zu den Wirkverbindungen Sucrose als Süßstoff und bestimmte Konservierungsmittel, Farbstoffe und Färbemittel, und Geschmacksmittel enthalten.

[0271] Die Wirkmaterialien können auch vermischt werden mit anderen Wirkmaterialien, die nicht die gewünschte Wirkung beeinträchtigen, oder mit Materialien, die die gewünschte Wirkung ergänzen.

[0272] Lösungen oder Suspensionen, die verwendet werden zur parenteralen, intradermalen, subkutanen oder topischen Anwendung, können jeden der folgenden Bestandteile einschließen: einen sterilen Verdünner wie Wasser zur Injektion, Kochsalzlösung, nicht flüssiges Öl, natürlich vorkommendes Pflanzenöl, wie Sesamöl, Kokosnussöl, Erdnussöl, Baumwollöl usw., oder ein synthetisches fettes Vehikel wie Ethyloleat usw., Polyethylenglycol, Glycerin, Propylenglycol oder ein anderes künstliches Lösungsmittel; antimikrobielle Mittel wie Benzylalkohol und Methylparabene; Antioxidantien wie Ascorbinsäure und Natriumbisulfit; Chelatisierungsmittel wie Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA); Puffer wie Acetate, Citrate und Phosphate; und Mittel zur Einstellung der Tonizität wie Natriumchlorid und Dextrose. Parenterale Zubereitungen können in Ampullen, Wegwerfspritzen oder Mehrfachdosisfiolen aus Glas, Kunststoff oder anderem geeigneten Material eingeschlossen sein. Puffer, Konservierungsmittel, Antioxidantien usw. können wie benötigt eingeschlossen werden.

[0273] Wenn intravenös verabreicht, schließen geeignete Träger physiologische Kochsalzlösung, phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) und Lösungen, enthaltend Verdickungs- und Solubilisierungsmittel wie Glucose, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol und Mischungen davon ein. Liposomale Suspensionen, einschließlich gewebegerichtete Liposome, können auch als pharmazeutisch annehmbare Träger geeignet sein. Diese können gemäß bekannten Verfahren, wie z.B. beschrieben in US-Patent Nr. 4,522,811 hergestellt werden.

[0274] Die Wirkverbindungen können mit Trägern hergestellt werden, die die Verbindung gegen eine schnelle Eliminierung aus dem Körper schützen, wie zeitkontrollierte Freisetzungen oder Beschichtungen. Solche Träger schließen ein: Retatformulierungen, wie, aber nicht limitiert auf Implantate und mikroeingeschlossene Freisetzungssysteme und bioabbaubare, biokompatible Polymere, wie Collagen, Ethylenvinylacetat, Polyanhydride, Polyglycolsäure, Polyorthoester, Polymilchsäure usw. Verfahren zur Herstellung solcher Formulierungen sind dem Fachmann bekannt.

[0275] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral, parenteral (IV, IM, depo-IM, SQ und depo-SQ), sublingual, intranasal (Inhalation), intrathekal, topisch oder rektal verabreicht werden. Dem Fachmann bekannte Dosierungsformen sind geeignet zur Abgabe der erfindungsgemäßen Verbindungen.

[0276] Erfindungsgemäße Verbindungen können enteral oder parenteral verabreicht werden. Wenn oral verabreicht, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblichen Dosierungsformen zur oralen Verabreichung verabreicht werden, wie sie dem Fachmann wohlbekannt sind. Diese Dosierungsformen schließen die üblichen festen Einheitsdosierungsformen von Tabletten und Kapseln sowie flüssige Dosierungsformen wie Lösungen, Suspensionen oder Elixiere ein. Wenn die festen Dosierungsformen verwendet werden ist es bevorzugt, dass sie vom Retat-Typ sind, so dass die erfindungsgemäßen Verbindungen lediglich einmal oder zweimal täglich verabreicht werden müssen. Die oralen Dosierungsformen werden dem Patienten ein-, zwei-, drei- oder viermal täglich verabreicht. Es ist bevorzugt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder dreimal oder seltener, bevorzugter einmal oder zweimal täglich verabreicht werden. Somit ist es bevorzugt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in oraler Dosisform verabreicht werden. Es ist bevorzugt, dass, welche orale Dosisform auch verwendet wird, sie derart gestaltet ist, dass sie die erfindungsgemäßen Verbindungen vor der sauren Umgebung des Magens schützen. Enterisch beschichtete Tabletten sind dem Fachmann wohlbekannt. Außerdem sind dem Fachmann auch Kapseln, gefüllt mit kleinen Kügelchen, die jeweils beschichtet sind zum Schutz vor dem sauren Magen, wohlbekannt.

[0277] Wenn oral verabreicht, ist die verabreichte Menge, die therapeutisch wirksam ist zur Inhibierung der β -Sekretase-Aktivität, zur Inhibierung der A-beta-Produktion, zur Inhibierung der A-beta-Abscheidung oder zur Behandlung oder Prävention von AD ca. 0,1 bis ca. 1.000 mg/Tag. Es ist bevorzugt, dass die orale Dosierung ca. 1 bis ca. 100 mg/Tag ist. Es ist bevorzugter, dass die orale Dosierung ca. 5 bis ca. 50 mg/Tag ist. Es ist zu verstehen, dass, während ein Patient mit einer Dosierung beginnen kann, die Dosis mit der Zeit sich verändern kann, wenn sich der Zustand des Patienten verändert.

[0278] Erfindungsgemäßen Verbindungen können auch vorteilhaft in einer Nanokristall-Dispersionsformulierung abgegeben werden. Die Herstellung solcher Formulierungen ist z.B. beschrieben in US-Patent 5,145,684.

Nanokristalline Dispersionen von HIV-Protease-Inhibitoren und ihre Verwendungsart sind beschrieben in US-Patent 6,045,829. Die nanokristallinen Formulierungen zeigen typischerweise eine größere Bioverfügbarkeit der Arzneimittelverbindungen.

[0279] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Kombination miteinander oder mit anderen therapeutischen Mitteln oder Vorgehensweisen zur Behandlung oder Prävention der obengenannten Zustände verwendet werden. Solche Mittel oder Vorgehensweisen schließen ein: Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Tacrin (Tetrahydroaminoacridin, vertrieben als COGNEX®), Donepezil-Hydrochlorid (vertrieben als Aricept®) und Rivastigmin (vertrieben als Exelon®); γ -Sekretase-Inhibitoren; entzündungshemmende Mittel wie Cyclooxygenase-II-Inhibitoren; Antioxidantien wie Vitamin E und Ginkgolides; immunologische Ansätze wie, z.B. Immunisierung mit A-beta-Peptid oder Verabreichung von anti-A-beta-Peptid-Antikörpern; Statine; und direkte oder indirekte neurotrope Mittel wie Cerebrolysin®, AIT-082 (Emilieu, 2000, Arch. Neurol. 57:454) und andere neurotrope Mittel der Zukunft.

[0280] Es sollte für einen Fachmann offensichtlich sein, dass die exakte Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung von den bestimmten verabreichten erfindungsgemäßen Verbindungen, dem bestimmten zu behandelnden Zustand, der Schwere des zu behandelnden Zustands, dem Alter, Gewicht, allgemeinen physikalischen Zustand des einzelnen Patienten, und anderer Arznei, die das Individuum nimmt, wie es von dem verabreichenden Arzt, der im Gebiet bekannt ist, abhängen wird.

[0281] Die Erfindung kann ferner mit Bezugnahme auf folgende biologische Beispiele zu verstehen sein. Diese Beispiele sind veranschaulichend für spezifische Ausführungsformen der Erfindung, und sollen nicht den Bereich der Erfindung einengen.

Biologische Beispiele

Biologisches Beispiel A

Enzym-Inhibierungs-Assay

[0282] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auf ihre inhibitorische Aktivität durch Verwendung des MBP-C125-Assays analysiert. Dieser Assay bestimmt die relative Inhibierung der β -Sekretasespaltung eines Modell APP-Substrats, MBP-C125SW, durch die untersuchten Verbindungen, verglichen mit einer unbehandelten Kontrolle. Eine ausführliche Beschreibung der Assay-Parameter kann z.B. gefunden werden in US-Patent 5,942,400. Kurz gesagt handelt es sich bei dem Substrat um ein Fusionspeptid, gebildet aus Maltose-Bindungsprotein (MBP) und den carboxyterminalen 125 Aminosäuren von APP-SW, der schwedischen Mutation. Das β -Sekretaseenzym wird erhalten aus menschlichem Hirngewebe, wie beschrieben in Sinha et al., 1999, Nature 40:537–540) oder rekombinant hergestellt als Enzym in ganzer Länge (Aminosäuren 1 bis 501), und kann hergestellt werden z.B. aus 293 Zellen, die die rekombinante cDNA exprimieren, wie beschrieben in WO00/47618.

[0283] Die Inhibierung des Enzyms wird analysiert, z.B. durch Immunoassay der Enzym-Spaltungsprodukte. Ein exemplarisches ELISA verwendet einen anti-MBP-Abfang-Antikörper, das abgeschieden wird auf vorbeschichteten und blockierten 96 Vertiefung hoch-bindenden Platten, gefolgt durch Inkubation mit verdünntem Enzymreaktionsüberstand, Inkubation mit einem spezifischen Reporter-Antikörper, z.B. biotinylierten anti-SW192-Reporter-Antikörper und weitere Inkubation mit Streptavidin/alkalischer Phosphatase. Im Assay resultiert die Spaltung des intakten MBP-C125SW-Fusionsproteins im Erzeugen eines trunkeierten aminoterminalen Fragments, wodurch ein neues SW-192-Antikörper-positives Epitop am Carboxyterminus offengelegt wird. Detektion wird bewirkt durch ein Fluoreszenzsubstratsignal bei der Spaltung durch die Phosphatase. ELISA detektiert lediglich die Spaltung nach Leu 596 an der APP-SW 751-Mutationsstelle des Substrats.

Spezifisches Assay-Verfahren

[0284] Verbindungen werden in einer 1:1-Verdünnungsserie auf einer Sechs-Punkt-Konzentrationskurve (zwei Vertiefungen pro Konzentration) in einer 96-Platte-Reihe pro untersuchter Verbindung verdünnt. Jede der Testverbindungen wird, indem so hergestellt, zur Bildung einer 10 mmol Stammlösung. Die Stammlösung wird seriell verdünnt, indem sie so zum Erhalt einer Endkonzentration der Verbindung von 200 μ M am höchsten Punkt einer 6-Punkt-Verdünnungskurve. Zehn (10) μ l jeder Verdünnung werden jeweils zu zwei Vertiefungen der Reihe C einer entsprechenden V-Bodenplatte gegeben, wozu 190 μ l von 52 mmol NaOAc, 7,9 % DMSO, pH 4,5, zuvor gegeben wurden. Die Platte mit NaOAc-verdünnter Verbindung wird herunterzentrifugiert, um

den Niederschlag zu pressen und 20 µl pro Vertiefung wird in eine entsprechende Flachbodenplatte transferiert, wozu 30 µl eiskalter Enzymsubstratmischung (2,5 µl MBP-C125SW-Substrat, 0,03 µl Enzym und 24,5 µl eiskalter 0,09 % TX100 pro 30 µl) gegeben werden. Die Reaktionsendmischung von 200 µM Verbindung am höchsten Kurvenpunkt ist in 5 % DMSO, 20 mmol NaOAc, 0,06 % TX100 bei pH 4,5.

[0285] Erwärmen der Platten auf 37°C startet die Enzymreaktion. Nach 90 Minuten bei 37°C werden 200 µl pro Vertiefung kalte Probenverdünnung zugegeben, um die Reaktion anzuhalten und 20 µl pro Vertiefung werden zu einer entsprechenden anti-MBP-Antikörper-beschichteten ELISA-Platte zum Abfangen transferiert, enthaltend 80 µl pro Vertiefung Probenverdünnung. Diese Reaktion wird über Nacht bei 4°C inkubiert und das ELISA wird am nächsten Tag nach einer zweistündigen Inkubation mit anti-192SW-Antikörper entwickelt, gefolgt durch Streptavidin-AP-Konjugat und Fluoreszenzsubstrat. Das Signal wird auf einem Fluoreszenzplattenleser ausgelesen.

[0286] Relative Verbindungsinhibierungspotenz wird bestimmt durch Berechnen der Konzentration der Verbindung, die eine 50%ige Verminderung des beobachteten Signals (IC_{50}), verglichen mit dem Enzym-Reaktionssignal in den Kontrollvertiefungen ohne zugegebene Verbindung sich zeigte. In diesem Assay zeigten die Erfindungsgemäßen Verbindungen einen IC_{50} von weniger als 5 µM.

Biologisches Beispiel B

Zollfreier Inhibierungs-Assay unter Verwendung eines künstlichen APP-Substrats

[0287] Ein künstliches APP-Substrat, das gespalten werden kann durch β -Sekretase und mit N-terminalem Biotin und Fluoreszenz, gemacht durch die kovalente Bindung von Oregon green an dem Cys-Rest wird verwendet, um die β -Sekretase-Aktivität in der Gegenwart oder Abwesenheit der Inhibitorverbindungen der Erfindung zu bestimmen. Nützliche Substrate schließen die folgenden ein:

Biotin-SEVNL-DAEFR [Oregon grün]KK [SEQ ID NO:1]

Biotin-SEVKM-DAEFR [Oregon grün]KK [SEQ ID NO:2]

Biotin-GLNIKTEEISEISY-EVEFRC [Oregon grün]KK [SEQ ID NO:3]

Biotin-ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLD AEF [Oregon grün]KK [SEQ ID NO:4]

Biotin-FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCoxGERGFFYTPKA [Oregon grün]KK [SEQ ID NO:5]

[0288] Das Enzym (0,1 nM) und Testverbindungen (0,001 bis 100 µM) werden in zuvor geblockten, niederaufweisen, schwarzen Platten (384 Vertiefungen) bei 37° für 30 Minuten inkubiert. Die Reaktion wird initiiert durch die Zugabe von 150 mM Substrat zu einem Endvolumen von 30 µl pro Vertiefung. Die End-Assay-Bedingungen sind: 0,001 bis 100 µM Inhibitorverbindung; 0,1 molar Natriumacetat (pH 4,5); 150 Nanomolar Substrat; 0,1 Nanomolar lösliche β -Sekretase; 0,001 Tween 20 und 2 % DMSO. Die Assay-Mischung wird 3 Stunden bei 37°C inkubiert und die Reaktion wird beendet durch Zugabe einer gesättigten Lösung von immunoreinem Streptavidin. Nach Inkubation mit Streptavidin bei Raumtemperatur für 15 Minuten wird die Fluoreszenzpolarisation z.B. unter Verwendung eines LJL Acquest (Ex845 nm/Em530 nm) gemessen. Die Aktivität des β -Sekreteaseenzyms wird bestimmt durch Änderungen in der Fluoreszenzpolarisation, die auftreten, wenn das Substrat durch das Enzym gespalten wird. Die Inkubation in der Gegenwart oder Abwesenheit von Inhibitorverbindung zeigt eine spezifische Inhibierung der β -Sekreteaseenzymatischen Spaltung des künstlichen APP-Substrats. In diesem Assay zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen einen IC_{50} von weniger als 50 µM.

Biologisches Beispiel C

β -Sekretase-Inhibierung: P26-P4'SW-Assay

[0289] Künstliche Substrate, enthaltend die β -Sekretase-Spaltungsstelle von APP werden verwendet zur Bestimmung der β -Sekretase-Aktivität unter Verwendung der beschriebenen Verfahren, z.B. in offengelegter PCT-Anmeldung WO00/47618. Das P26-P4'SW-Substrat ist ein Peptid der Sequenz: (Biotin) CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLD AEF [SEQ ID NO:6].

[0290] Der P26-P1-Standard hat die Sequenz:

(Biotin) CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLD [SEQ ID NO: 7].

[0291] Kurz gesagt werden die Biotin-gekuppelten künstlichen Substrate bei einer Konzentration von ca. 0 bis ca. 200 µM in diesem Assay inkubiert. Wenn die Inhibitorverbindungen getestet werden, ist eine Substratkon-

zentration von ca. 1,0 μM bevorzugt. Die so verdünnten Testverbindungen werden zur Reaktionsmischung gegeben mit einer DMSO-Endkonzentration von 5 %. Kontrollen besitzen ebenfalls eine DMSO-Endkonzentration von 5 %. Die Konzentration des β -Sekretaseenzym in der Reaktion wird verändert zum Erhalt von Produktkonzentrationen im linearen Bereich des ELISA-Assays, ca. 125 bis 2.000 Picomolar, nach Verdünnung. Die Reaktionsmischung schließt auch 20 mM Natriumacetat, pH 4,5, 0,06 % Triton X100 ein und wird bei 37°C ca. 1 bis 3 Stunden inkubiert. Die Proben werden dann in Assay-Puffer (z.B. 145,4 mM Natriumchlorid, 9,51 mmol Natriumphosphat, 7,7 mmol Natriumazid, 0,05 % Triton X405, 6 g/l Rinderserumalbumin, pH 7,4) verdünnt zur Beendigung der Reaktion, dann weiter verdünnt zum Immunoassay der Spaltungsprodukte.

[0292] Spaltungsprodukte können durch ELISA untersucht werden. Verdünnte Proben und Standards werden in Assay-Platten inkubiert, die mit Fang-Antikörper beschichtet sind, z.B. SW192, für ca. 24 Stunden bei 4°C. Nach Waschen in TTBS-Puffer (150 mM Natriumchlorid, 25 mM Tris, 0,05 % Tween 20, pH 7,5) werden die Proben mit Streptavidin-AP gemäß den Herstellerinstruktionen inkubiert. Nach einer Stunde Inkubation bei Raumtemperatur werden die Proben in TTBS gewaschen und mit fluoreszenter Substratlösung A inkubiert (31,2 g/l 2-amino-2-methyl-1-propanol, 30 mg/l, pH 9,5). Reaktionen mit Streptavidin-alkalinem Phosphat erlaubt die Detektion durch Fluoreszenz. Verbindungen, die wirksame Inhibitoren der β -Sekretase-Aktivität sind, zeigen eine verminderte Spaltung des Substrats, verglichen mit einer Kontrolle.

Biologisches Beispiel D

[0293] Assays unter Verwendung von künstlichen Oligopeptid-Substraten Künstliche Oligopeptide werden hergestellt, die die bekannte Spaltungsstelle von β -Sekretase einschließen, und gegebenenfalls detektierbare Marker, wie fluoreszente oder chromogene Anteile. Beispiele solcher Peptide sowie ihre Herstellungs- und Detektionsverfahren sind beschrieben in US-Patent Nr. 5,942,400, durch Bezugnahme hier eingeschlossen. Spaltungsprodukte können bestimmt werden unter Verwendung von Hochleistungsflüssig-Chromatographie oder fluoreszenten oder chromogenen Messungsverfahren, die für das zu detektierende Peptid angemessen sind, gemäß im Gebiet wohlbekannten Verfahren.

[0294] Als Beispiel besitzt ein solches Peptid die Sequenz SEVNL-DAEF (SEQ ID NO:8) und die Spaltungsstelle ist zwischen Resten 5 und 6. Ein anderes bevorzugtes Substrat hat die Sequenz ADRGLTTRPGSGLT-
NIKTEEISEVNL-DAEF [SEQ ID NO:9], und die Spaltungsstelle zwischen den Resten 26 und 27.

[0295] Diese künstlichen APP-Substrate werden in der Gegenwart von β -Sekretase unter Bedingungen inkubiert, die ausreichen für eine β -Sekretase-vermittelte Spaltung des Substrats. Der Vergleich der Spaltungsergebnisse in der Gegenwart der Inhibitorverbindung zu den Kontrollresultaten stellt ein Testverfahren für die inhibitorische Aktivität der Verbindungen bereit.

Biologisches Beispiel E

Inhibierung der β -Sekretase-Aktivität – zellulärer Assay

[0296] Ein beispielhafter Assay für die Analyse der Inhibierung der β -Sekretase-Aktivität verwendet die menschliche embryonische Nieren-Zelllinie HEKp293 (ATCC-Zugangsnummer CRL-1573), transfiziert mit APP751, enthaltend die natürlich vorkommende Doppelmutation Lys651Met52 bis Asn651Leu652 (nummeriert für APP751), üblicherweise genannt die schwedische Mutation und mit gezeigter Überproduktion von A beta (Citron et al., 1992, Nature 360:672–674), wie beschrieben US-Patent Nr. 5,604,102.

[0297] Die Zellen werden inkubiert in der Gegenwart/Abwesenheit der Inhibitorverbindung (verdünnt in DMSO) bei der gewünschten Konzentration, üblicherweise bis zu 10 $\mu\text{g/ml}$. Am Ende der Behandlungsperiode wird konditioniertes Medium analysiert auf β -Sekretase-Aktivität, z.B. durch Analyse der Spaltungsfragmente. A beta kann analysiert werden durch Immunoassay unter Verwendung von spezifischen Detektionsantikörpern. Die enzymatische Aktivität wird gemessen in der Gegenwart und Abwesenheit der Inhibitorverbindungen zum Demonstrieren der spezifischen Inhibierung der β -Sekretase-vermittelten Spaltung von APP-Substrat.

Biologisches Beispiel F

Inhibierung von β -Sekretase in Tiermodellen von AD

[0298] Verschiedene Tiermodelle können verwendet werden, um nach der Inhibierung von β -Sekretase-Aktivität zu filtern. Beispiele von Tiermodellen, die in der Erfindung nützlich sind schließen ein aber sind nicht limi-

tiert auf Maus, Meerschweinchen, Hund usw. Die Tiere können als Wildtyp, transgen oder Knockout-Modelle verwendet werden. Außerdem können Säugetiermodelle Mutationen von APP exprimieren, wie APP695-SW usw. wie hier beschrieben. Beispiele von transgenen, nicht-menschlichen Säugetiermodellen sind beschrieben in US-Patent Nr. 5,604,102, 5,912,410 und 5,811,633.

[0299] PDAPP-Mäuse, hergestellt wie beschrieben in Games et al., 1995, Nature 373:523–527, sind nützlich zur Analyse der in vivo-Suppression von A-beta-Freisetzung in der Gegenwart von mutmaßlichen Inhibitorverbindungen. Wie beschrieben in US-Patent Nr. 6,191,166 werden vier Monate alten PDAPP-Mäusen in Vehikel wie Maisöl formulierte Verbindungen verabreicht. Die Mäuse erhalten Dosen der Verbindung (1 bis 30 mg/ml; vorzugsweise 1 bis 10 mg/ml). Nach einer gewissen Zeit, z.B. 3 bis 10 Stunden, werden die Tiere getötet und die Gehirne zur Analyse entfernt.

[0300] Transgenen Tieren werden eine Menge der Inhibitorverbindung, formuliert in einem für den ausgewählten Verabreichungsmodus geeigneten Träger verabreicht. Kontrolltiere sind unbehandelt, mit Vehikel behandelt oder behandelt mit einer inaktiven Verbindung. Die Verabreichung kann akut, d.h. Einzeldosis oder Mehrfachdosen an einem Tag oder kann chronisch, d.h. Dosierung wird täglich wiederholt für eine Anzahl von Tagen. Beginnend mit der Zeit 0 wird Hirngewebe oder cerebrale Flüssigkeit von ausgewählten Tieren erhalten und auf die Gegenwart von APP-Spaltungspeptiden, einschließlich A beta, z.B. durch Immunoassay unter Verwendung von spezifischen Antikörpern für die A beta-Detektion analysiert. Am Ende der Testperiode werden die Tiere getötet und Hirngewebe oder cerebrale Flüssigkeit auf die Gegenwart von A beta und/oder β -amyloiden Plaques analysiert. Das Gewebe wird auch auf Nekrose analysiert.

[0301] Es wird erwartet, dass Tiere, denen die Inhibitorverbindungen der Erfindung verabreicht werden, vermindertes A beta in Gehirngeweben oder cerebralen Flüssigkeiten und verminderte A-beta-Amyloid-Plaques im Hirngewebe, verglichen mit nicht behandelten Kontrollen zeigen.

Biologisches Beispiel G

Inhibierung der A-beta-Produktion in menschlichen Patienten

[0302] Patienten, die an Alzheimer-Krankheit (AD) leiden, zeigen eine erhöhte Menge an A beta im Gehirn. AD-Patienten wird eine Menge der Inhibitorverbindung, formuliert in einen Träger, geeignet für den ausgewählten Verabreichungsmodus, verabreicht. Verabreichung wird täglich für die Dauer der Testperiode wiederholt. Beginnend am Tag 0 werden kognitive und Gedächtnistests durchgeführt, z.B. einmal pro Monat.

[0303] Es wird erwartet, dass Patienten, denen die Inhibitorverbindungen verabreicht werden, eine Verlangsamung oder Stabilisierung des Fortschreitens der Krankheit zeigen, wie analysiert durch Änderungen von einer oder mehreren der folgenden Krankheitsparameter: A beta, vorhanden in DSF oder Plasma; Hirn oder hippocampales Volumen; A beta-Abscheidung im Gehirn; amyloide Plaques im Gehirn; und Punktwert für kognitive und Gedächtnisfunktion, verglichen mit Kontroll-, nicht behandelten Patienten.

Biologisches Beispiel H

Prävention der A-beta-Produktion in Patienten mit einem Risiko für AD

[0304] Patienten, prädisponiert für oder mit einem Risiko für die Entwicklung von AD werden identifiziert entweder durch Erkenntnis eines familiären Vererbungsmusters, z.B. Anwesenheit der schwedischen Mutation und/oder durch Aufzeichnen von diagnostischen Parametern. Patienten, die identifiziert wurden als prädisponiert oder mit einem Risiko zur Entwicklung von AD wird eine Menge der Inhibitorverbindung, formuliert in einem Träger, der für den ausgewählten Verabreichungsweg geeignet ist, verabreicht. Die Verabreichung wird täglich für die Dauer der Testperiode wiederholt. Beginnend am Tag 0 werden kognitive und Gedächtnistests durchgeführt, z.B. einmal pro Monat.

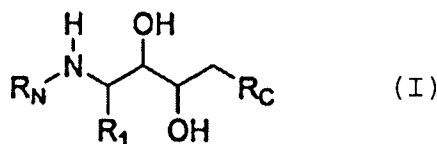
[0305] Es wird erwartet, dass Patienten, denen die Inhibitorverbindungen verabreicht werden, eine Verlangsamung oder Stabilisierung des Fortschreitens der Krankheit zeigen, wie analysiert durch Änderungen von einer oder mehreren der folgenden Krankheitsparameter: A beta, vorhanden in DSF oder Plasma; Hirn oder hippocampales Volumen; A beta-Abscheidung im Gehirn; amyloide Plaques im Gehirn; und Punktwert für kognitive und Gedächtnisfunktion, verglichen mit Kontroll-, nicht behandelten Patienten.

[0306] Es sollte beachtet werden, dass wie in dieser Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen verwen-

det, die singulären Formen "ein", "eine", "einer", "eines", "einem" und "der", "die", "das" plurale Referenzen einschließen, außer wenn der Inhalt etwas anderes vorschreibt. Somit schließt z.B. die Bezugnahme auf eine Zusammensetzung, enthaltend "eine Verbindung" eine Mischung von zwei oder mehr Verbindungen ein. Es ist auch zu beachten, dass der Ausdruck "oder" im allgemeinen in dem Sinn angewendet wird, dass es "und/oder" einschließt, außer wenn der Inhalt deutlich etwas anderes vorschreibt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, worin R_N $R_{N-1}-X_N$ ist, worin X_N -CO- ist, worin R_{N-1} R_{N-Aryl} ist, worin R_{N-Aryl} Phenyl ist; gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können, und bedeuten:

(1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$, worin R_{1-a} und R_{1-b} bei jedem Auftreten unabhängig H oder C_1-C_6 -Alkyl sind,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) $-CO_2H$,

(6) $-C\equiv N$,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sind, und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

(a) -H,

(b) C_1-C_8 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

(i) -OH und

(ii) $-NH_2$,

(c) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Gruppen, die unabhängig -F, -Cl, -Br oder -I sind,

(d) C_3-C_7 -Cycloalkyl,

(e) $-(C_1-C_2-Alkyl)-C_3-C_7-cycloalkyl$,

(f) $-(C_1-C_6-Alkyl)-O-(C_1-C_3-alkyl)$,

(g) $-C_2-C_6-Alkenyl$, mit 1 oder 2 Doppelbindungen,

(h) $-C_2-C_6-Alkynyl$, mit 1 oder 2 Dreifachbindungen,

(i) $-C_1-C_6-Alkylkette$, mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,

(j) $-R_{1-Aryl}$, worin R_{1-Aryl} bei jedem Auftreten unabhängig Phenyl, Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl oder Tetralinyl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(i) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ und C_1-C_3 -Alkoxy,

(ii) $C_2-C_6-Alkenyl$, mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(iii) $C_2-C_6-Alkynyl$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(iv) -F, Cl, -Br und -I,

(v) $-C_1-C_6-Alkoxy$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 -F,

(vi) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(vii) -OH,

(viii) $-C\equiv N$,

(ix) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(x) $-CO-(C_1-C_4-Alkyl)$,

(xi) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(xii) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ oder

(xiii) $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$,

(k) $-\text{R}_{1\text{-Heteroaryl}}$, worin $\text{R}_{1\text{-Heteroaryl}}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyll, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranlyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranlyl, Benzothiopyranlyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-N-oxid, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl, N-Oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyll-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranlyl-S-oxid und Benzothiopyranlyl-S,S-dioxid, worin die $\text{R}_{1\text{-Heteroaryl}}$ gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2 oder 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(i) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$ und $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$,

(ii) $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$ oder $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$,

(iii) $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$ oder $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$ sind

(iv) -F, -Cl, -Br und -I,

(v) $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(vi) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$,

(vii) -OH,

(viii) $-\text{C}\equiv\text{N}$,

(ix) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$,

(x) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)}$,

(xi) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-SO}_2\text{-NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$,

(xii) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-CO-NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$,

(xiii) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$

(xv) $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-N(R}_{\text{N-2}}\text{)-C(O)-}$,

(1) $-\text{R}_{1\text{-Heterozyklus}}$ worin

$\text{R}_{1\text{-Heterozyklus}}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-S-oxid, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranlyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydrothienyl, Homopiperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Oxazolidinonyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrofuryl, Dihydropyranlyl, Tetrahydrothienyl-S-oxid, Tetrahydrothienyl-S,S-dioxid und Homothiomorpholinyl-S-oxid,

worin die $\text{R}_{1\text{-Heterozyklus}}$ gruppe gebunden ist durch ein Atom der Stamm- $\text{R}_{1\text{-Heterozyklus}}$ gruppe, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $\text{R}_{1\text{-Heterozyklus}}$ gruppe das Wasserstoff und seine Bindung ersetzt, wobei der Heterozyklus gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(a) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, Halogen, -OH, -SH, $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$ und $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$,

(b) $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$,

(c) $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$, mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$

(d) Halogen,

(e) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$,

(f) $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(g) $-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$,

(h) -OH,

- (i) $-C\equiv N$,
 (j) $(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (k) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 (l) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (m) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (n) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
 und
 (o) $=O$,
 (p) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$
 (q) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$
 (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkyl})$,
 (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkenyl mit 1, 2 oder 3 Doppelbindungen})$,
 (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkynyl mit 1, 2 oder 3 Dreifachbindungen})$,
 (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})$,
 (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,
 (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,
 (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,
 (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei, drei oder vier Gruppen, die unabhängig C_1-C_6 -Alkyl sind,
 (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Aryl})$,
 (c) C_2-C_6 -Alkenyl,
 (d) C_2-C_6 -Alkynyl und
 (e) $-(CH_2)_{0-2}-C_2-C_8\text{-Cycloalkyl}$,
 (17) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$,
 (18) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,
 (19) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (20) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,
 (21) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (22) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 (23) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
 (24) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 (25) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (26) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,
 (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,
 (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf $-F$,
 (29) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ oder
 (30) $-(CH_2)_{1-4}-(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})$,
 worin R_1 $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-Aryl})$ ist, worin n_1 eins ist und worin R_{1-Aryl} Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten am Arylring:
 (A) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (B) C_2-C_6 -Alkenyl, mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (C) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (D) $-F$, $-Cl$, $-Br$ oder $-I$,
 (F) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei $-F$,
 (G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} wie nachstehend definiert sind,
 (H) $-OH$,
 (I) $-C\equiv N$,
 (J) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (K) $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,

(L) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(M) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(N) $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})$,

worin R_{20} H ist,

worin R_C $-\text{O}-\text{R}_A$ oder $-\text{X}-\text{R}_A$ ist, worin X $-\text{NH}-$ oder $-\text{N}(\text{R}_A)-$ ist,

worin R_A ist:

(I) $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 -Alkoxy, $-\text{O-Phenyl}$, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, $-\text{OC}=\text{O NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, $-\text{S}(=\text{O})_{0-2} \text{R}_{1-a}$, $-\text{NR}_{1-a}\text{C}=\text{O NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, $-\text{C}=\text{O NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ und $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, worin R_{1-a} und R_{1-b} bei jedem Auftreten unabhängig H oder C_1-C_6 -Alkyl sind,

(II) $-(\text{CH}_2)_{0-3}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 -Alkoxy, $-\text{O-Phenyl}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(III) $-(\text{CR}_{C-x}\text{R}_{C-y})_{0-4}-\text{R}_{C-\text{Aryl}}$, worin R_{C-x} und R_{C-y} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

$-\text{H}$,

C_1-C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 $-\text{OH}$,

C_1-C_4 -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Halogen, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}_3-\text{C}_8$ -Cycloalkyl,

C_2-C_6 -Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,

C_2-C_6 -Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen,

und

Phenyl,

oder

R_{C-x} oder R_{C-y} werden mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengekommen zur Bildung eines Kohlenstoffrings aus drei, vier, fünf, sechs oder sieben Kohlenstoffatomen, worin ein Kohlenstoffatom gegebenenfalls ersetzt ist durch eine Gruppe, ausgewählt aus $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}_{N-2}-$ und $\text{R}_{C-\text{Aryl}}$, worin $\text{R}_{C-\text{Aryl}}$ bei jedem Auftreten gegebenenfalls ist: Phenyl; Naphthyl; Tetralinyl; Indanyl; Dihydronaphthyl; oder 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind:

(1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(2) $-\text{OH}$,

(3) $-\text{NO}_2$,

(4) Halogen,

(5) $-\text{CO}_2\text{H}$,

(6) $-\text{C}\equiv\text{N}$,

(7) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$, worin

R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

(a) $-\text{H}$,

(b) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

(i) $-\text{OH}$ und

(ii) $-\text{NH}_2$,

(c) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ oder OH sind,

(d) $-\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalkyl,

(e) $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{-Alkyl})-(\text{C}_3-\text{C}_7\text{-Cycloalkyl})$,

(f) $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-Alkyl})$,

(g) $-\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenyl,

(h) $-\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkynyl,

(i) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,

(j) $-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$, worin $\text{R}_{1-\text{Aryl}}$ bei jedem Auftreten unabhängig Phenyl, Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl oder Tetralinyl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(i) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$ und C_1-C_3 -Alkoxy,

(ii) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(iii) C_2-C_6 -Alkynyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(iv) $-\text{F}$, Cl , $-\text{Br}$ und $-\text{I}$,

- (v) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 -F,
- (vi) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (vii) -OH
- (viii) $-C\equiv N$,
- (ix) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (x) $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
- (xi) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (xii) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ oder
- (xiii) $SO_2(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
- (k) $-R_{1\text{-Heteroaryl}}$, worin $R_{1\text{-Heteroaryl}}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyll, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranlyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phonothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzoisoxazinyl, Benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranlyl, Benzothiopyranlyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-N-oxid, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyll-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranlyl-S-oxid und Benzothiopyranlyl-S,S-dioxid, worin die $R_{1\text{-Heteroaryl}}$ gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:
- (i) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ und C_1-C_3 -Alkoxy,
- (ii) C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $NR_{1-a}R_{1-b}$ sind,
- (iii) C_2-C_6 -Alkinyll, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (iv) -F, -Cl, -Br und -I,
- (v) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
- (vi) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (vii) -OH,
- (viii) $-C\equiv N$,
- (ix) $(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (x) $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
- (xi) $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (xii) $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (xiii) $(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
- (xv) $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$,
- (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkyl})$,
- (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkenyl})$,
- (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}\text{-Alkinyll})$,
- (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
- (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1\text{-Aryl}}$,
- (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1\text{-Heteroaryl}}$,
- (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1\text{-Heterozyklus}}$, worin $R_{1\text{-Heterozyklus}}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-S-oxid, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranlyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydrothienyl, Homopiperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Oxazolidinonyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrofuryl, Dihydropyranlyl, Tetrahydrothienyl-S-oxid, Tetrahydrothienyl-S,S-dioxid und Homothiomorpholinyl-S-oxid, worin die $R_{1\text{-Heterozyklus}}$ gruppe gebunden ist durch ein Atom der Stamm- $R_{1\text{-Heterozyklus}}$ gruppe, substituiert durch

- Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $R_{1-\text{Heterozyklus}}$ Gruppe das Wasserstoff und seine Bindung ersetzt, wobei der Heterozyklus gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:
- (a) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ und C_1-C_3 -Alkoxy,
 - (b) C_2-C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 - (c) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 - (d) Halogen,
 - (e) C_1-C_6 -Alkoxy,
 - (f) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
 - (g) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 - (h) -OH,
 - (i) $-C\equiv N$,
 - (j) $(CH_2)_{0-4}$ -(C_3-C_7 -Cycloalkyl), gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 - (k) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 - (l) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 - (m) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 - (n) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
 - (o) =O,
 - (p) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$
 - (q) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$
 - (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} , bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyrrolidinonyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Pyridyl-N-oxid, Piperazinyl, Piperidinyll, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig C_1-C_6 -Alkyl darstellen,
 - (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$, worin R_{N-5} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 - (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-\text{Aryl}})$,
 - (c) C_2-C_6 -Alkenyl,
 - (d) C_2-C_6 -Alkynyl,
 - (e) C_3-C_7 -Cycloalkyl und
 - (f) $-(CH_2)_{0-4}-(R_{1-\text{Heteroaryl}})$,
 - (17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 - (18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8\text{-Alkyl})$,
 - (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_1-C_{12}\text{-Alkyl})$,
 - (20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
 - (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ oder }R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$,
 - (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ oder }R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,
 - (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,
 - (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ oder }R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,
 - (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 - (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 - (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
 - (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$, worin R_{100} unabhängig H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,
 - (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 - (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 - (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,
 - (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,
 - (33) $-(CH_2)_{0-4}-5-(R_{N-5})$,
 - (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$, worin die Alkylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei, vier oder fünf Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus F, Cl, Br und I,
 - (35) $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8\text{-Cycloalkyl})$,
 - (36) C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy

oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(37) C_2-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$, und

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$;

(IV) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}$ worin $R_{C-Heteroaryl}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyl, Indazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Henoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranyl, Benzothiopyranyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanonyl, Benzoxazolinonyl, Imidazopyrazolyl, Chinazolinonyl, Pyrazopyridyl, Benzooxadiazolyl, Dihydropyrimidinonyl, Dihydrobenzofuranonyl, Pyrizinyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyl-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranyl-S-oxid und Benzothiopyranyl-S,S-dioxid,

worin die $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe durch ein Atom der Stamm- $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe gebunden ist, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe das Wasserstoffatom und seine Bindung ersetzt, worin das Heteroaryl gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) $-CO-OH$,

(6) $-C\equiv N$,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkyl)$,

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO=(C_1-C_{12}-Alkenyl \text{ mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen})$,

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkyl \text{ mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen})$,

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$,

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$,

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8-Alkyl)$,

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_{1-12}-Alkyl)$,

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$,

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6-Alkyl)$,

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)(OR_{100})_2$, worin R_{100} -H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,

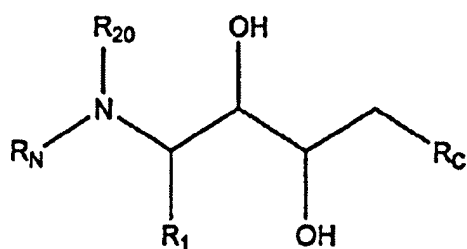
(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$,

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6-Alkyl)$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),

- (35) C_3 - C_7 -Cycloalkyl,
- (36) C_2 - C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_3 -Alkoxy oder -NR_{1-a}R_{1-b},
- (37) C_2 - C_6 -Alkynyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_3 -Alkoxy oder -NR_{1-a}R_{1-b},
- (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$,
- (39) $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,
- (V) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}-R_{101}-R_{C-Aryl}$,
- (VI) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}-R_{101}-R_{C-Heteroaryl}$,
- (VII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}-R_{101}-R_{C-Aryl}$,
- (VIII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}-R_{101}-R_{C-Heteroaryl}$,
- (IX) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}-R_{101}-R_{1-Heterozyklus}$,
- (X) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}-R_{101}-R_{1-Heterozyklus}$,
- (XI) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}-R_{101}-R_{C-Aryl}$,
- (XII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}-R_{101}-R_{C-Heteroaryl}$,
- (XIII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}-R_{101}-R_{1-Heterozyklus}$, worin R₁₀₁ eine Bindung, $(CH_2)_{0-4}$, -O-, -NH- oder -N(C_1 - C_6 -Alkyl) ist,
- (XIV) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{1-Heterozyklus}$,
- (XV) $[C(R_{C-1})(R_{C-2})]_{1-3}-CO-N(R_{C-3})_2$, worin R_{C-1} und R_{C-2} gleich oder unterschiedlich sind, und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
- (A) -H,
- (B) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl und -NR_{1-a}R_{1-b},
- (C) C_2 - C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl und -NR_{1-a}R_{1-b},
- (D) C_2 - C_6 -Alkynyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl und -NR_{1-a}R_{1-b},
- (E) $(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$,
- (F) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl und -NR_{1-a}R_{1-b},
- (G) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1-Aryl}$,
- (H) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{C-Heteroaryl}$,
- (I) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1-Heterozyklus}$,
- (J) $-R_{C-Heteroaryl}$,
- (K) $-R_{1-Heterozyklus}$,
- (M) $-(CH_2)_{1-4}-R_{C-4}-(CH_2)_{0-4}-R_{1-Aryl}$, worin R_{C-4} -O-, -S- oder -NR(C_1 - C_6 -Alkyl)- ist,
- (N) $-(CH_2)_{1-4}-R_{C-4}-(CH_2)_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}$,
- (O) $-R_{1-Aryl}$
und worin
- R_{C-3} bei jedem Auftreten unabhängig bedeutet:
- (A) -H,
- (B) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl und -NR_{1-a}R_{1-b},
- (C) C_2 - C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl und -NR_{1-a}R_{1-b},
- (D) C_2 - C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl und -NR_{1-a}R_{1-b},
- (E) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1 - C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl und -NR_{1-a}R_{1-b},
- (F) $-R_{1-Aryl}$,
- (G) $-R_{C-Heteroaryl}$,
- (H) $-R_{1-Heterozyklus}$,

- (I) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1\text{-Aryl}}$,
 (J) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{C\text{-Heteroaryl}}$,
 (K) $-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_{1\text{-Heterozyklus}}$,
 (XVI) $-\text{CH}(R_{C\text{-Aryl}})_2$,
 (XVII) $-\text{CH}(R_{C\text{-Heteroaryl}})_2$,
 (XVIII) $-\text{CH}(R_{C\text{-Aryl}})(R_{C\text{-Heteroaryl}})$,
 (XIX) -Cyclopentyl-, -Cyclohexyl- oder -Cycloheptylring, kondensiert mit $R_{C\text{-Aryl}}$ oder $R_{C\text{-Heteroaryl}}$ oder $R_{1\text{-Heterozyklus}}$,
 worin ein Kohlenstoffatom von Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl gegebenenfalls ersetzt ist durch NH, NR_{N-5} , O, $\text{S}(=\text{O})_{0-2}$ und worin Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder zwei $-C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, =O oder $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,
 (XX) $C_2-C_{10}\text{-Alkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,
 (XXI) $C_2-C_{10}\text{-Alkinyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,
 (XXI) $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CHR}_{C-6}-(\text{CH}_2)_{0-1}-R_{C\text{-Aryl}}$, worin R_{C-6} $-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{OH}$ ist,
 (XXII) $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CHR}_{C-6}-(\text{CH}_2)_{0-1}-R_{C\text{-Heteroaryl}}$,
 (XXIII) $-\text{CH}(-R_{C\text{-Aryl}} \text{ oder } R_{C\text{-Heteroaryl}})-\text{CO}-\text{O}(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
 (XXIV) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-OH})-\text{CH}(\text{-OH})-\text{Alkyl}-\text{NO}_2$,
 (XXV) $-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-\text{O}-(C_1-C_6\text{-alkyl})-\text{OH}$,
 (XXVII) $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}(\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3)_2$,
 (XXVIII) -H und
 (XXIX) $-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}(=\text{NR}_{1-a})(\text{NR}_{1-a}R_{1-b})$.

2. Verbindung der Formel I:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, worin

R_1 ist:

$-(\text{CH}_2)_{n1}-(R_{1\text{-Aryl}})$, worin n_1 eins ist und worin $R_{1\text{-Aryl}}$ Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden unabhängig ausgewählten Substituenten am Arylring:

(A) $C_1-C_6\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $C_1-C_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$ und $C_1-C_3\text{-Alkoxy}$,

(B) $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$ mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $C_1-C_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,

(C) $C_2-C_6\text{-Alkinyl}$ mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $C_1-C_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,

(D) -F, Cl, -Br und -I,

(E) $-C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(F) $-\text{NR}_{N-2}R_{N-3}$,

(G) -OH,

(H) $-\text{C}\equiv\text{N}$,

(I) $C_3-C_7\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $C_1-C_3\text{-Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,

(J) $-\text{CO}-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,

(K) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$,

(L) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}R_{1-b}$ oder

(M) $-\text{SO}_2-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$

worin R_N ist:

$R_{N-1}-X_N$, worin X_N -CO- ist,

- worin R_{N-1} , R_{N-Aryl} ist, und worin R_{N-Aryl} Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und bedeuten:
- (1) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 - (2) -OH,
 - (3) $-NO_2$,
 - (4) -F, -Cl, -Br, -I,
 - (5) $-CO-OH$,
 - (6) $-C\equiv N$,
 - (7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (a) -H,
 - (b) $-C_1$ - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (i) -OH,
 - (ii) $-NH_2$,
 - (c) $-C_1$ - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer bis drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus -F, -Cl, -Br und -I,
 - (d) $-C_3$ - C_7 -Cycloalkyl,
 - (e) $-(C_1-C_2-Alkyl)-(C_3-C_7-cycloalkyl)$,
 - (f) $-(C_1-C_6-Alkyl)-O-(C_1-C_3-alkyl)$,
 - (g) $-C_2$ - C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen,
 - (h) $-C_2$ - C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen,
 - (i) $-C_1$ - C_6 -Kohlenwasserstoffkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,
 - (j) $-R_{1-Aryl}$,
 - (k) $-R_{1-Heteroaryl}$,
 - (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkyl)$,
 - (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkenyl)$ mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen,
 - (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkynyl)$ mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen,
 - (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,
 - (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,
 - (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,
 - (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,
 - (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei oder vier C_1 - C_6 -Alkyl,
 - (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (a) C_1 - C_6 -Alkyl,
 - (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Aryl})$,
 - (c) C_2 - C_6 -Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,
 - (d) C_2 - C_6 -Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen,
 - (e) C_3 - C_7 -Cycloalkyl,
 - (17) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 - (18) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 - (19) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein kann,
 - (20) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,
 - (21) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 - (22) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 - (23) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6-Alkyl)$,
 - (24) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 - (25) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 - (26) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-$,
 - (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,
 - (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6-Alkyl)$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),
 - (29) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ oder } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ oder
 - (30) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7-Cycloalkyl$, worin R_{20} H ist,
- worin R_C $-O-R_A$ ist oder $-XR_A$ ist, worin -NH-, $-N(R_{20})-$ oder $-N(R_A)-$ ist; worin R_A ist
- (l) $-C_1$ - C_{10} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der

Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-OC=O NR_{1-a}R_{1-b}$, $-S(=O)_{0-2} R_{1-a}$, $-NR_{1-a}R_{1-b}C=O NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C=O NR_{1-a}R_{1-b}$ und $-S(=O)_2 NR_{1-a}R_{1-b}$, worin R_{1-a} und R_{1-b} bei jedem Auftreten unabhängig H oder C_1 - C_6 -Alkyl sind,

(II) $-(CH_2)_{0-3}(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_6 -Alkoxy, -O-Phenyl, $-CO_2H$, $-CO_2$ -(C_1 - C_4 -Alkyl) und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(III) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Aryl}$, worin R_{C-x} und R_{C-y} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

-H,

C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 -OH,

C_1 - C_4 -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Halogen, $-(CH_2)_{0-4}C_3-C_8$ -Cycloalkyl,

C_2 - C_6 -Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,

C_2 - C_6 -Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen, und Phenyl,

oder

R_{C-x} und R_{C-y} werden mit dem Kohlenstoff, an das sie gebunden sind, zusammengekommen, zur Bildung eines Kohlenstoffrings aus drei, vier, fünf, sechs oder sieben Kohlenstoffatomen, worin ein Kohlenstoffatom gegebenenfalls ersetzt ist durch eine Gruppe, ausgewählt aus -O-, -S-, SO_2 , $-NR_{N-2}$ und R_{C-Aryl} , worin

R_{C-Aryl} bei jedem Auftreten unabhängig Phenyl, Naphthyl, Tetralinyl, Indanyl, Dihydronaphthyl oder 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl ist, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind:

(1) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) Halogen,

(5) $-CO_2H$,

(6) $-C\equiv N$,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin

R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

(a) -H,

(b) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

(i) -OH und

(ii) $-NH_2$,

(c) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind -F, -Cl, -Br, -I oder OH,

(d) C_3 - C_7 -Cycloalkyl,

(e) $-(C_1-C_2-Alkyl)-(C_3-C_7-cycloalkyl)$,

(f) $-(C_1-C_6-Alkyl)-O-(C_1-C_3alkyl)$,

(g) C_2 - C_6 -Alkenyl,

(h) C_2 - C_6 -Alkynyl,

(i) C_1 - C_6 -Alkylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,

(j) $-R_{1-Aryl}$, worin R_{1-Aryl} bei jedem Auftreten unabhängig Phenyl, Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl oder Tetralinyl ist, wobei jedes davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(i) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C\equiv N$, $-CF_3$ und C_1 - C_3 -Alkoxy,

(ii) C_2 - C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(iii) C_2 - C_6 -Alkynyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(iv) -F, Cl, -Br und -I,

(v) C_1 - C_6 -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 -F,

(vi) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(vii) -OH,

(viii) $-C\equiv N$,

(ix) C_3 - C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(x) $-CO-(C_1-C_4-Alkyl)$,

(xi) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(xii) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ oder

(xiii) $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})$,

(k) $-\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$, worin $\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyll, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranlyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranlyl, Benzothiopyranlyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Pyridinyl-N-oxid, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxazolyl, Benzoxazolinonyl, Pyrrolyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl, N-Oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyll-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranlyl-S-oxid und Benzothiopyranlyl-S,S-dioxid,

worin die $\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$ gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(i) $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$ und $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkoxy}$,

(ii) $\text{C}_2-\text{C}_6-\text{Alkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig sind -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(iii) $\text{C}_2-\text{C}_6-\text{Alkinyll}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(iv) -F, -Cl, -Br und -I,

(v) $-\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(vi) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$,

(vii) -OH,

(viii) $-\text{C}\equiv\text{N}$,

(ix) $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7-\text{Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, CF_3 , $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(x) $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})$,

(xi) $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$,

(xii) $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$,

(xiii) $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})$,

(xiv) $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})\text{SO}_2$ und

(xv) $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{C}(\text{O})-$

(8) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{Alkyl})$,

(9) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{Alkenyl})$,

(10) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{Alkinyll})$,

(11) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{0-4}(\text{C}_3-\text{C}_7-\text{Cycloalkyl})$,

(12) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{Aryll}}$,

(13) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{Heteroaryl}}$,

(14) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ worin

$\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinyl-S-oxid, Thiomorpholinyl-S,S-dioxid, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranlyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydrothienyl, Homopiperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Oxazolidinonyl, Dihydropyrazolyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyrazinyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrofuryl, Dihydropyranlyl, Tetrahydrothienyl-S-oxid, Tetrahydrothienyl-S,S-dioxid und Homothiomorpholinyl-S-oxid,

worin die $\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ gruppe gebunden ist durch ein Atom der Stamm- $\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ gruppe, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ gruppe das Wasserstoff und seine Bindung ersetzt, worin Heterozyklus gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(a) $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, Halogen, -OH, -SH, $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$ und $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkoxy}$,

(b) $\text{C}_2-\text{C}_6-\text{Alkenyl}$ mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkoxy}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

- (c) C_2-C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (d) Halogen,
- (e) C_1-C_6 -Alkoxy,
- (f) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,
- (g) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (h) -OH,
- (i) $-C\equiv N$,
- (j) $(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7$ -Cycloalkyl), gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, CF_3 , C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (k) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4$ -Alkyl),
- (l) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (m) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (n) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2(C_1-C_6$ -Alkyl) und
- (o) =O,
- (p) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$
- (q) $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$
- (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyrrolidinonyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Pyridyl-N-oxid, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig C_1-C_6 -Alkyl sind,
- (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$, worin R_{N-5} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
- (a) C_1-C_6 -Alkyl,
- (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R$ -Aryl),
- (c) C_2-C_6 -Alkenyl,
- (d) C_2-C_6 -Alkynyl,
- (e) C_3-C_7 -Cycloalkyl und
- (f) $-(CH_2)_{0-4}-(R_{1-Heteroaryl})$,
- (17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$ -Alkyl),
- (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ -Alkyl),
- (20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$ -Cycloalkyl),
- (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$,
- (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,
- (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,
- (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,
- (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
- (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ -Alkyl),
- (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$, worin R_{100} unabhängig H oder C_1-C_4 -Alkyl ist,
- (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
- (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
- (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,
- (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,
- (33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$,
- (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6$ -Alkyl), worin die Alkylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei, vier oder fünf Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus F, Cl, Br und I,
- (35) $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8$ -Cycloalkyl),
- (36) C_2-C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (37) C_2-C_6 -Alkynyl, gegebenenfalls substituiert mit C_1-C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy oder $-NR_{1-a}R_{1-b}$ und
- (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$;
- (IV) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-Heteroaryl}$, worin $R_{C-Heteroaryl}$ bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalanyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizinyl, Indazolyl, Benzo-

sothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β -Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, Pyridopyridinyl, Benzotetrahydrofuranlyl, Benzotetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenzisoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranlyl, Benzothiopyranlyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolinonyl, Imidazopyrazolyl, Chinazolinonyl, Pyrazopyridyl, Benzooxadiazolyl, Dihydropyrimidinonyl, Dihydrobenzofuranonyl, Pyridinyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Pyrimidinyl-N-oxid, Pyridazinyl-N-oxid, Pyrazinyl-N-oxid, Chinolinyl-N-oxid, Indolyl-N-oxid, Indolinyl-N-oxid, Isochinolinyl-N-oxid, Chinazolinyl-N-oxid, Chinoxalinyl-N-oxid, Phthalazinyl-N-oxid, Imidazolyl-N-oxid, Isoxazolyl-N-oxid, Oxazolyl-N-oxid, Thiazolyl-N-oxid, Indolizinyln-N-oxid, Indazolyl-N-oxid, Benzothiazolyl-N-oxid, Benzimidazolyl-N-oxid, Pyrrolyl-N-oxid, Oxadiazolyl-N-oxid, Thiadiazolyl-N-oxid, Triazolyl-N-oxid, Tetrazolyl-N-oxid, Benzothiopyranlyl-S-oxid und Benzothiopyranlyl-S,S-dioxid,

worin die $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe durch ein Atom der Stamm- $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe gebunden ist, substituiert durch Wasserstoff, so dass die neue Bindung an die $R_{C-Heteroaryl}$ Gruppe das Wasserstoffatom und seine Bindung ersetzt, worin Heteroaryl gegebenenfalls substituiert ist durch 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, die unabhängig sind:

(1) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C $\equiv$ N, -CF₃, C_1 - C_3 -Alkoxy und -NR_{1-a}R_{1-b},

(2) -OH,

(3) -NO₂,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) -CO-OH,

(6) -C $\equiv$ N,

(7) -(CH₂)₀₋₄-CO-NR_{N-2}R_{N-3},

(8) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkyl),

(9) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkenyl mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen),

(10) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂-Alkyl mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen),

(11) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇-Cycloalkyl),

(12) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-Aryl},

(13) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-Heteroaryl},

(14) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-Heterozyklus},

(15) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{N-4},

(16) -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R_{N-5},

(17) -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR_{N-2}R_{N-3},

(18) -(CH₂)₀₋₄-SO-(C₁-C₈-Alkyl),

(19) -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂-Alkyl),

(20) -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₃-C₇-Cycloalkyl),

(21) -(CH₂)₀₋₄-N(H oder R_{N-5})-CO-O-R_{N-5},

(22) -(CH₂)₀₋₄-N(H oder R_{N-5})-CO-N-(R_{N-5})₂,

(23) -(CH₂)₀₋₄-N-CS-N(R_{N-5})₂,

(24) -(CH₂)₀₋₄-N(H oder R_{N-5})-CO-R_{N-2},

(25) -(CH₂)₀₋₄-NR_{N-2}R_{N-3},

(26) -(CH₂)₀₋₄-R_{N-4},

(27) -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆-Alkyl),

(28) -(CH₂)₀₋₄-O-P(O)-(OR₁₀₀)₂, worin R₁₀₀ -H oder C₁-C₄-Alkyl ist,

(29) -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R_{N-5})₂,

(30) -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R_{N-5})₂,

(31) -(CH₂)₀₋₄-O-(R_{N-5}),

(32) -(CH₂)₀₋₄-O-(R_{N-5})-COOH,

(33) -(CH₂)₀₋₄-S-(R_{N-5}),

(34) -(CH₂)₀₋₄-O-(C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),

(35) -C₃-C₇-Cycloalkyl,

(36) C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C $\equiv$ N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy oder -NR_{1-a}R_{1-b},

(37) C₂-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C $\equiv$ N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy oder -NR_{1-a}R_{1-b},

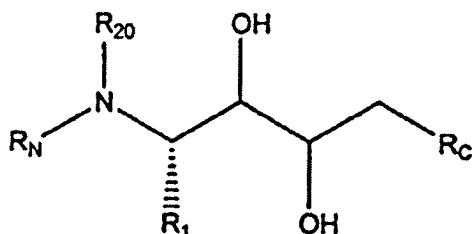
(38) -(CH₂)₀₋₄-N(H oder R_{N-5})-SO₂-R_{N-2},

(39) -(CH₂)₀₋₄-(C₃-C₇-Cycloalkyl),

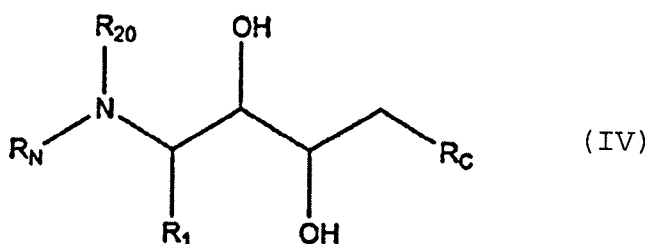
- (V) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Aryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-Aryl}}$
 (VI) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Aryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$
 (VII) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-Aryl}}$
 (VIII) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$
 (IX) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Aryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$
 (X) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$
 (XI) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-Aryl}}$
 (XII) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$
 (XIII) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$ worin
 worin R_{101} eine Bindung, $(\text{CH}_2)_{0-4}$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ oder $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})$ ist
 (XIV) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$
 (XV) $-\text{[C}(\text{R}_{\text{C-1}})(\text{R}_{\text{C-2}})]_{1-3}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{C-3}})_2$, worin $\text{R}_{\text{C-1}}$ und $\text{R}_{\text{C-2}}$ gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind
 aus der Gruppe, bestehend aus:
 (A) $-\text{H}$,
 (B) $-\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt
 aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O}-\text{Phenyl}$ und
 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (C) $\text{C}_2-\text{C}_6-\text{Alkenyl}$, mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei
 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$,
 $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O}-\text{Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (D) $\text{C}_2-\text{C}_6-\text{Alkynyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt
 aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O}-\text{Phenyl}$ und
 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (E) $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})$,
 (F) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7-\text{Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig
 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$,
 $-\text{O}-\text{Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (G) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$,
 (H) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (I) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (J) $-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (K) $-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (M) $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{R}_{\text{C-4}}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$, worin $\text{R}_{\text{C-4}}$ $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}(\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl})-$ ist,
 (N) $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{R}_{\text{C-4}}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (O) $-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$,
 und worin
 $\text{R}_{\text{C-3}}$ bei jedem Auftreten unabhängig ist:
 (A) $-\text{H}$,
 (B) $-\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt
 aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O}-\text{Phenyl}$ und
 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (C) $\text{C}_2-\text{C}_6-\text{Alkenyl}$ mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei
 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$,
 $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O}-\text{Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (D) $\text{C}_2-\text{C}_6-\text{Alkynyl}$ mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei
 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$,
 $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O}-\text{Phenyl}$ und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (E) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7-\text{Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die unabhängig ausgewählt
 sind aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{Alkyl}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkoxy}$, $-\text{O}-\text{Phenyl}$
 und $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (F) $-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$,
 (G) $-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (H) $-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (I) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{1-\text{Aryl}}$,
 (J) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (K) $-(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl})-\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,
 (XVI) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-Aryl}})_2$,
 (XVII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}})_2$,
 (XVIII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-Aryl}})(\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}})$,
 (XIX) $-\text{Cyclopentyl-}$, $-\text{Cyclohexyl-}$ oder $-\text{Cycloheptylring}$, kondensiert mit $\text{R}_{\text{C-Aryl}}$ oder $\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$ oder $\text{R}_{1-\text{Heterozyklus}}$,

worin ein Kohlenstoff von Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl gegebenenfalls ersetzt ist durch NH, $\text{NR}_{\text{N-5}}$, O, S(=O)_{0-2} und worin Cyclopentyl, Cyclohexyl oder -Cycloheptyl gegebenenfalls substituiert sein können mit einem oder zwei $\text{-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, -F, -OH, -SH, -N=C, -CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, =O oder $\text{-NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (XX) $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $\text{-C}\equiv\text{N}$, -CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $\text{-NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (XXI) $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkynyl}$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $\text{-C}\equiv\text{N}$, -CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, -O-Phenyl und $\text{-NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
 (XXI) $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-1}\text{-CHR}_{\text{C-6}}\text{-(CH}_2\text{)}_{0-1}\text{-R}_{\text{C-Aryl}}$, worin $\text{R}_{\text{C-6}}$ $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-6}\text{-OH}$ ist,
 (XXII) $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-1}\text{-CHR}_{\text{C-6}}\text{-(CH}_2\text{)}_{0-1}\text{-R}_{\text{C-Heteroaryl}}$,
 (XXIII) $\text{-CH-R}_{\text{C-Aryl}}$ oder $\text{R}_{\text{C-Heteroaryl}}$ -CO-O-($\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$),
 (XXIV) $\text{-CH-(CH}_2\text{-OH)-CH(-OH)-(C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl)-NO}_2$
 (XXV) $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)-O-(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)-OH}$,
 (XXVII) $\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH(-O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$,
 (XXVIII) -H und
 (XXIX) $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-6}\text{-C(=NR}_{1-a}\text{)(NR}_{1-a}\text{R}_{1-b})$.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, mit der Stereochemie der Konfiguration:



4. Verbindung der Formel IV:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,
 worin R_N , R_{20} , R_1 und n wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind, und
 worin R_C -O-R_A ist,
 worin R_A ist:

(I) $\text{-C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substituiert mit 1–3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

- Aryl,
- Heteroaryl,
- Heterocyclyl,
- CN
- O-R_{1-a}
- $\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$
- $\text{C(O)NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$
- $\text{NR}_{1-a}\text{C(O)R}_{1-b}$
- $\text{NR}_{1-a}\text{C(O)NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,
- $\text{S(O)}_2\text{R}_{1-a}$
- $\text{S(O)}_2\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ und
- $\text{NR}_{1-a}\text{S(O)}_2\text{R}_{1-b}$; oder

(II) Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl;

worin, wenn X-R_A $\text{-R}_\text{N}\text{R}_\text{A}$ ist, die Gruppen $\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{A}$ gegebenenfalls zusammengekommen werden können zur Bildung eines 5- bis 7-gliedrigen Rings, gegebenenfalls enthaltend ein O- oder N-Atom im Ring, worin solch ein Ring gegebenenfalls substituiert ist mit:

- OH

b) $O-R_{1-a}$

c) Aryl

d) Heteroaryl

e) $(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}-C(O)-R_{N-2}$ f) $(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$ g) $(CH_2)_{0-4}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$ h) $C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$ i) $NR_{N-2}R_{N-3}$;

worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, R_{1-a} und R_{1-b} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

a) H

b) C_1-C_7 -Alkylc) $(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-R_{N-2}$ d) $(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$ e) $(CH_2)_{1-4}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$ f) $(CH_2)_{1-4}-O-R_{N-2}$

g) Aryl

h) Heteroaryl

i) Heterocyclyl;

worin, wie innerhalb dieser Ausführungsform verwendet, R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

i) H

ii) C_1-C_7 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

1. OH

2. Aryl

3. Heteroaryl;

iii) $(C_1-C_6\text{-Alkyl})-O-(C_1-C_6\text{-alkyl})$ iv) C_1-C_6 -Cycloalkyl

v) Aryl

vi) Heteroaryl

(vii) Heterocyclyl;

worin R_{N-2} und R_{N-3} , wenn sie zusammen in Fällen auftreten wie

 $-(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-R_{N-2}$ $-(CH_2)_{1-4}-NR_{N-2}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$ $-(CH_2)_{1-4}-C(O)-NR_{N-2}R_{N-3}$

gegebenenfalls einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden können, worin 0-1 Atome des R_{N-2} - R_{N-3} -Teils des Rings gegebenenfalls ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom enthalten kann;

worin R_{1-a} und R_{1-b} , wenn sie zusammen auftreten, in Fällen wie

 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ $-C(O)NR_{1-a}R_{1-b}$ $-NR_{1-a}C(O)R_{1-b}$ $-NR_{1-a}C(O)NR_{1-a}R_{1-b}$ $-S(O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$ $-NR_{1-a}S(O)_2R_{1-b}$;

gegebenenfalls einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden können, worin 0-1 Atome des R_{1-a} - R_{1-b} -Anteils des Rings gegebenenfalls ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom enthalten können;

worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, Alkyl derart definiert ist, dass es geradkettige, verzweigte, Cycloalkyl und Cycloalkylmethyl einschließt, und gegebenenfalls 1 oder 2 Alkenbindungen oder eine Alkinbindung enthalten kann; worin solch eine Alkylgruppe gegebenenfalls mit 1–3 Gruppen substituiert sein kann, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

a) OH,

b) $NR_{1-c}R_{1-d}$ c) $C(O)NR_{1-c}R_{1-d}$ d) $NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}$ e) $NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}$ f) $NS(O)_2NR_{1-c}R_{1-d}$ g) NR_{1-c} -Arylh) NR_{1-c} -Heteroaryl

i) Aryl

j) Heteroaryl

k) Heterocyclyl;

worin in dieser Ausführungsform, wenn Alkyl Cycloalkyl oder Cycloalkylmethyl ist, 1 oder 2 der Ringkohlenstoffatome gegebenenfalls ersetzt sein können durch Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

i) -O-

ii) -NR_{1-a}

iii) -NC(O)R_{1-c}

iv) -NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}

v) -NS(O)₂R_{1-c}

vi) -N-Aryl

vii) -N-Heteroaryl;

worin ferner in dieser Ausführungsform, Cycloalkyl gegebenenfalls mit einem weiteren aromatischen oder nicht-aromatischen, carbocyclischen oder heterocyclischen Ring, enthaltend 3–7 Ringatome, kondensiert sein kann, in welchem Fall dieser zusätzliche kondensierte Ring gegebenenfalls durch 1–3 Gruppen substituiert sein kann, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

1. -OH

2. -O-(C₁-C₄-Alkyl)

3. -NR_{1-c}R_{1-d}

4. -C(O)NR_{1-c}R_{1-d}

5. -NC(O)R_{1-c}R_{1-d}

6. -NC(O)NR_{1-c}R_{1-d}

7. -NS(O)₂R_{1-c}R_{1-d}

8. ein Halogen im aromatischen Ring,

worin der kondensierte Ring aromatisch ist;

worin ferner in dieser Ausführungsform Cycloalkyl oder Cycloalkylmethyl gegebenenfalls 1 oder 2 Alkenbindungen enthalten kann, falls nicht mit einem weiteren aromatischen Ring kondensiert,

worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, Heteroaryl sein kann: Pyridinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Pyridazyl, Pyrazinyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Chinoxalyl, Phthalazinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolizyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolopyridinyl, Imidazopyridinyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Carbazolyl, β-Carbolinyl, Isochromanyl, Chromanyl, Tetrahydroisochinolinyl, Isoindolinyl, Isobenzotetrahydrofuranlyl, Isobenzotetrahydrothienyl, Isobenzothienyl, Benzoxazolyl, pyridopyridinyl, Benzo-tetrahydrofuranlyl, Benzo-tetrahydrothienyl, Purinyl, Benzodioxolyl, Triazinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Pteridinyl, Benzothiazolyl, Imidazopyridinyl, Imidazothiazolyl, Dihydrobenz-isoxazinyl, Benzisoxazinyl, Benzoxazinyl, Dihydrobenzisothiazinyl, Benzopyranlyl, Benzothiopyranlyl, Cumarinyl, Isocumarinyl, Chromonyl, Chromanonyl, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, Dihydrochinolinonyl, Dihydroisochinolinonyl, Dihydrocumarinyl, Dihydroisocumarinyl, Isoindolinonyl, Benzodioxanyl, Benzoxazolino-nyl;

worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, Aryl ausgewählt sein kann aus Phenyl sowie bicyclischen Ringen, worin Phenyl mit einem weiteren nicht-aromatischen Ring, enthaltend 3 bis 4 Mitglieder, bestehend aus Kohlenstoff und gegebenenfalls 1 oder 2 Nicht-Kohlenstoffatomen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff und Sauerstoff, kondensiert ist;

worin ferner, wie in dieser Ausführungsform verwendet, in Fällen, worin Heteroaryl und Aryl einen zweiten nicht-aromatischen Ring besitzt, der nicht-aromatische Ring eine Carbonylgruppe direkt gebunden an ein Kohlenstoffringmitglied enthalten kann;

worin ferner, wie in dieser Ausführungsform verwendet, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sein können mit 1 oder 2 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

a) OR_{1-c}

b) NR_{1-c}R_{1-d}

c) C(O)NR_{1-c}R_{1-d}

d) NC(O)R_{1-c}R_{1-d}

e) NC(O)RN_{1-c}R_{1-d}

f) NS(O)ZR_{1-c}R_{1-d}

g) NR_{1-c}-Thiazolyl

h) NR_{1-c}-Imidazolyl

i) NR_{1-c}-Oxazolyl;

worin ferner, wie in dieser Ausführungsform verwendet, Heterocyclyl ausgewählt sein kann aus der Gruppe, bestehend aus Azetidiny, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Azepinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydropyranlyl, Indolinyl oder Isochromanyl, worin Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit 1 oder

2 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- a) =O
- b) -OH-NR_{1-c}-R_{1-d}
- c) -NC(O)R_{1-c}-R_{1-d}
- d) -NS(O)NR_{1-c}-R_{1-d}
- e) -NS(O)₂-R_{1-c}-R_{1-d}
- f) -NR_{1-a}-Aryl
- g) -NR_{1-a}-Heteroaryl
- h) -Aryl
- i) -Heteroaryl;

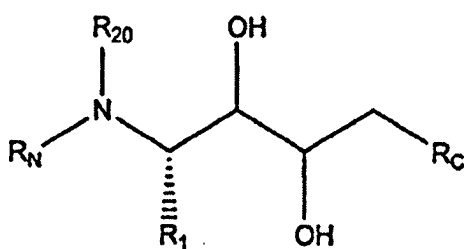
worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, R_{1-c} und R_{1-d} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus:

- a) -H
- b) -C₁-C₆-Alkyl
- c) -(CH₂)₀₋₂-NR_{1-e}-R_{1-f}
- d) -(CH₂)₀₋₂-C(O)NR_{1-e}-R_{1-f}
- e) -(CH₂)₀₋₂-NR_{1-e}-C(O)R_{1-f}
- f) -(CH₂)₀₋₂-NR_{1-e}-C(O)NR_{1-e}-R_{1-f}
- g) -(CH₂)₀₋₂-O-C(O)NR_{1-e}-R_{1-f}
- h) -(CH₂)₀₋₂-O-R_{1-e};

worin, wie in dieser Ausführungsform verwendet, R_{1-e} und R_{1-f} bei jedem Auftreten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- i) H
- ii) C₁-C₆-Alkyl.

5. Verbindung gemäß Anspruch 4, mit der Stereochemie der Konfiguration:



6. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R_N R_{N-1}C(O)- ist; und

R₁ ist:

-(CH₂)_{n1}-(R_{1-Aryl}), worin n₁ eins ist und worin R_{1-Aryl} Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei oder vier der folgenden Substituenten am Arylring:

(A) C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}-R_{1-b},

(B) C₂-C₆-Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}-R_{1-b},

(C) C₂-C₆-Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃-Alkoxy und -NR_{1-a}-R_{1-b},

(D) -F, Cl, -Br, oder -I

(F) -C₁-C₆-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(G) -NR_{N-2}-R_{N-3}, worin R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

(1) -H,

(2) -C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

(a) -OH und

(b) -NH₂,

(3) -C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei -F, -C₁, -Br oder -I,

(4) -C₃-C₇-cycloalkyl,

(5) -(C₁-C₂-Alkyl)-(C₃-C₇-cycloalkyl),

(6) -(C₁-C₆-Alkyl)-O-(C₁-C₃-alkyl),

(7) -C₂-C₆-Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen,

- (8) $-C_2-C_6$ -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen,
- (9) $-C_1-C_6$ -Alkylkette mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,
- (10) $-R_{1-Aryl}$ und
- (11) $-R_{1-Heteroaryl}$,
- (H) $-OH$,
- (I) $-C\equiv N$,
- (J) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (K) $-CO-(C_1-C_4-Alkyl)$,
- (L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (N) $SO_2(C_1-C_4-Alkyl)$.

7. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R_N $R_{N-1}C(O)-$ ist, und

R_{N-1} Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und sind:

- (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (2) $-OH$,
- (3) $-NO_2$,
- (4) $-F$, $-Cl$, $-Br$ oder $-I$,
- (5) $-CO-OH$,
- (6) $-C\equiv N$,
- (7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,
- (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkyl)$,
- (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkenyl$ mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen),
- (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkynyl$ mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen),
- (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,
- (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,
- (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,
- (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,
- (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei, drei oder vier C_1-C_6 -Alkyl,
- (16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (a) C_1-C_6 -Alkyl,
 - (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Aryl})$,
 - (c) C_2-C_6 -Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,
 - (d) C_2-C_6 -Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen,
 - (e) C_3-C_7 -Cycloalkyl und
- (17) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein können,
- (18) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO-O-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein können,
- (19) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein können,
- (20) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können,
- (21) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sein können,
- (22) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
- (23) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6-Alkyl)$,
- (24) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
- (25) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
- (26) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$,
- (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$,
- (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6-Alkyl$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf $-F$),
- (29) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können oder
- (30) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7-Cycloalkyl$.

8. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R_N $R_{N-1}C(O)$ ist; und

R_{N-1} Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sein können und sind:

- (1) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Grup-

pe, bestehend aus C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br oder -I,

(5) $-CO-OH$,

(6) $-C\equiv N$,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_{1-12}-Alkyl)$,

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkenyl$ mit einer, zwei oder drei Doppelbindungen),

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}-Alkynyl$ mit einer, zwei oder drei Dreifachbindungen),

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7-Cycloalkyl)$,

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Aryl}$,

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heteroaryl}$,

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-Heterozyklus}$,

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$, worin R_{N-4} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Homomorpholinyl, Homothiomorpholinyl, Homothiomorpholinyl-S-oxid, Homothiomorpholinyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl, worin jede Gruppe gegebenenfalls substituiert ist mit eine, zwei, drei oder vier von: C_1 - C_6 -Alkyl,

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

(a) C_1 - C_6 -Alkyl,

(b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Aryl})$,

(c) C_2 - C_6 -Alkenyl, enthaltend eine oder zwei Doppelbindungen,

(d) C_2 - C_6 -Alkynyl, enthaltend eine oder zwei Dreifachbindungen,

(e) C_3 - C_7 -Cycloalkyl und

(f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-Heteroaryl})$,

(17) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein können,

(18) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein können,

(19) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, worin R_{N-5} gleich oder unterschiedlich sein können,

(20) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-CO-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können,

(21) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} gleich oder unterschiedlich sein können,

(22) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,

(23) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6-Alkyl)$,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,

(26) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$,

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$,

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6-Alkyl)$, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei, drei, vier oder fünf -F),

(29) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ oder $R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$, worin R_{N-5} und R_{N-2} gleich oder unterschiedlich sein können oder

(30) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7-Cycloalkyl$.

9. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R_N $R_{N-1}C(O)-$ ist; und

$R_1-(CH_2)_{n_1}$ -Phenyl darstellt, worin n_1 Null oder Eins ist, und worin Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit einem, zwei oder drei der folgenden Substituenten, die gleich oder unterschiedlich sind:

(A) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: C_1 - C_3 -Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(B) C_2 - C_6 -Alkenyl mit einer oder zwei Doppelbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(C) C_2 - C_6 -Alkynyl mit einer oder zwei Dreifachbindungen, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -F, -Cl, -OH, -SH, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(D) -F, Cl, -Br oder -I,

(F) C_1 - C_6 -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei -F,

(G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

(1) -H,

(2) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

(a) -OH und

(b) $-NH_2$,

(3) C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder drei -F, -Cl, -Br oder -I,

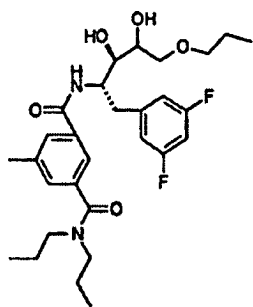
- (4) $-C_3-C_7$ -Cycloalkyl,
- (5) $(C_1-C_2\text{-Alkyl})-(C_3-C_7\text{-cycloalkyl})$,
- (6) $-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-O-(C_1-C_3\text{-alkyl})$,
- (7) $-C_2-C_6$ -Alkenyl, mit einer oder zwei Doppelbindungen,
- (8) $-C_2-C_6$ -Alkynyl, mit einer oder zwei Dreifachbindungen,
- (9) $-C_1-C_6$ -Alkylkette, mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,
- (10) $-R_{1\text{-Aryl}}$ und
- (11) $-R_{1\text{-Heteroaryl}}$,
- (H) $-OH$,
- (I) $-C\equiv N$,
- (J) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (K) $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
- (L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ oder
- (N) $-SO_2-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$.

10. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin R_1 Phenyl(C_1)alkyl ist, worin das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit einer oder zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus:

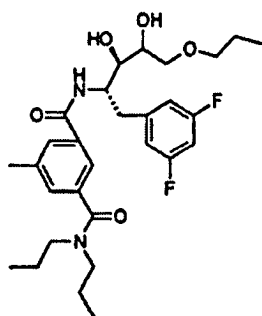
- (A) C_1-C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1-C_3 -Alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (B) $-F$, Cl , $-Br$ oder $-I$,
- (C) $-C_1-C_6$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei $-F$,
- (D) $-NR_{N-2}R_{N-3}$, worin R_{N-2} und R_{N-3} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:
 - (1) $-H$,
 - (2) $-C_1-C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 - (a) $-OH$ und
 - (b) $-NH_2$,
 - (3) $-C_1-C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder drei $-F$, $-Cl$, $-Br$ oder $-I$,
 - (4) $-C_3-C_7$ -Cycloalkyl,
 - (5) $(C_1-C_2\text{-Alkyl})-(C_3-C_7\text{-cycloalkyl})$,
 - (6) $-(C_1-C_6\text{-Alkyl})-O-(C_1-C_3\text{-alkyl})$,
 - (9) $-C_1-C_6$ -Alkylkette, mit einer Doppelbindung und einer Dreifachbindung,
- (E) $-OH$,
- (F) $-C\equiv N$,
- (G) C_3-C_7 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 -Alkoxy und $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (H) $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,
- (I) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ oder
- (J) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$.

11. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Benzyl, 4-Hydroxybenzyl, 2-Fluor-4-propylbenzyl, 3-Amino-4-brombenzyl, 3-Chlor-5-methylphenethyl, 3,5-Difluorbenzyl, 2-Methylphenylpropyl, 4-Trifluormethylbenzyl, 4-Trifluormethylphenethyl, 2,3-Dichlorbenzyl und 2-Chlor-4-cyanobenzyl.

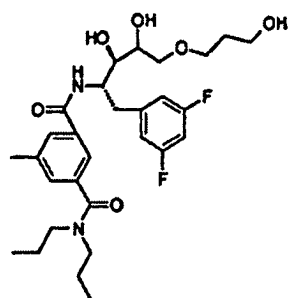
12. Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



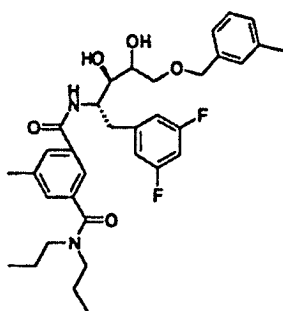
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-propyl-L-threo-pentitol



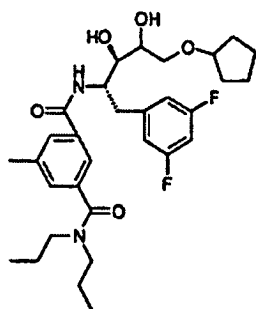
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methoxybenzoyl}amino)-5-O-propyl-L-threo-pentitol



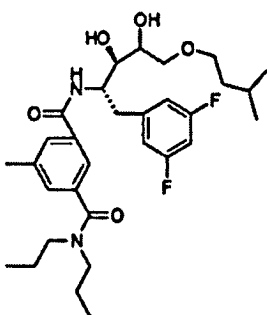
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-hydroxypropyl)-L-threo-pentitol



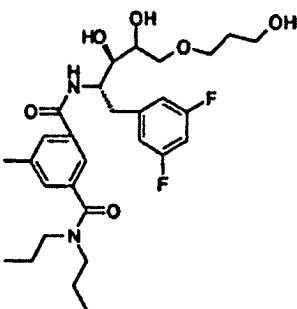
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-methylbenzoyl)-L-threo-pentitol



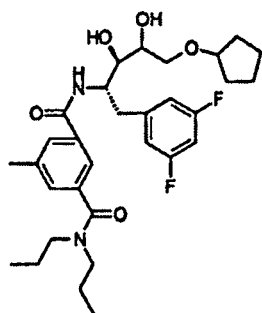
5-O-Cyclopentyl-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-methylbenzoyl)-L-threo-pentitol



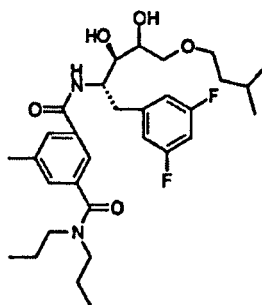
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-isopentyl-L-threo-pentitol



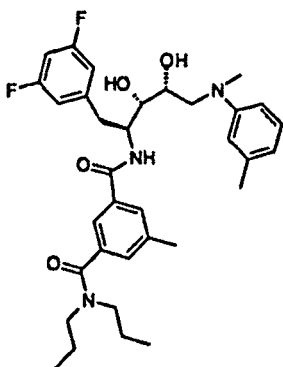
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)-carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-hydroxypropyl)-L-threo-pentitol



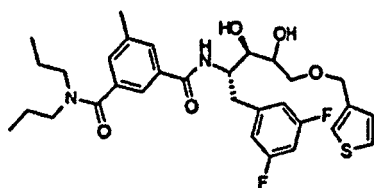
5-O-Cyclopentyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-L-threo-pentitol



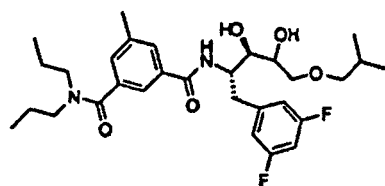
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-isopentyl-L-threo-pentitol



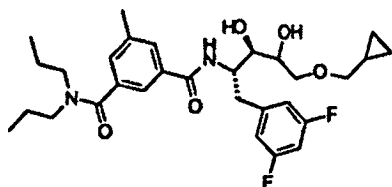
1,2,5-Trideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[methyl(3-methylphenyl)amino]-D-ribitol



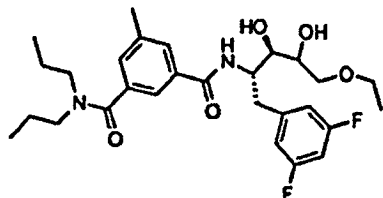
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(thien-3-ylmethyl)-L-threo-pentitol



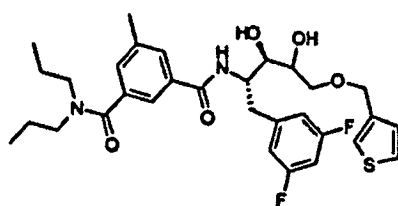
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-isobutyl-L-threo-pentitol



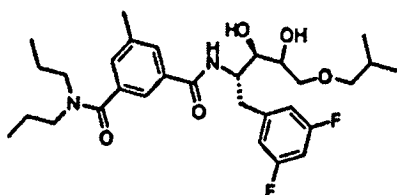
5-O-(Cyclopropylmethyl)-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}-amino)-L-threo-pentitol



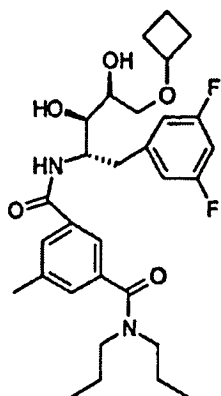
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-ethyl-L-threo-pentitol



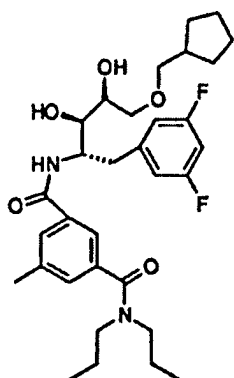
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(thien-3-ylmethyl)-L-threo-pentitol



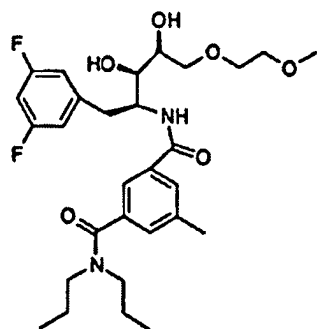
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-isobutyl-L-threo-pentitol



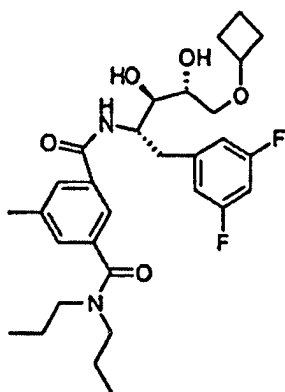
5-O-Cyclobutyl-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



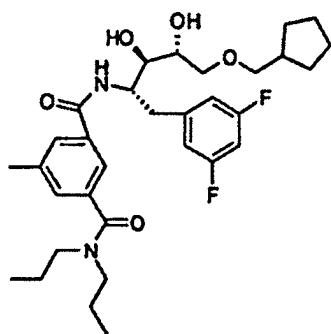
5-O-(Cyclopentylmethyl)-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



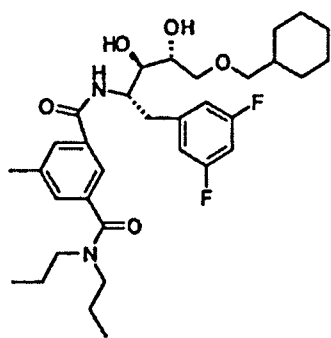
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(2-methoxyethyl)-D-xylitol



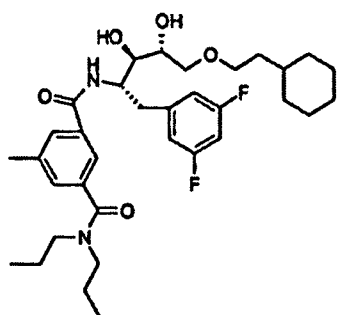
5-O-Cyclobutyl-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



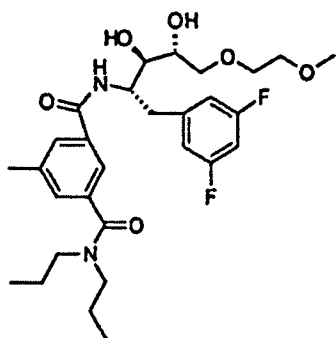
5-O-(Cyclopentylmethyl)-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



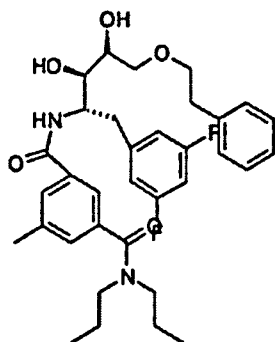
5-O-(Cyclohexylmethyl)-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



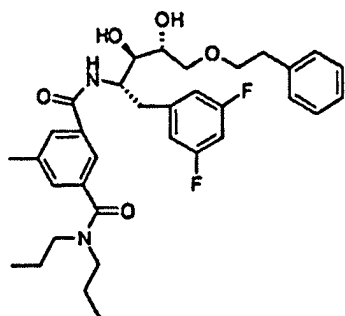
5-O-(2-Cyclohexylethyl)-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



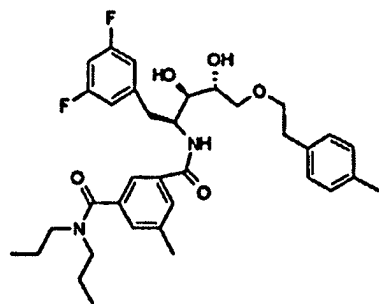
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(2-methoxyethyl)-D-xylitol



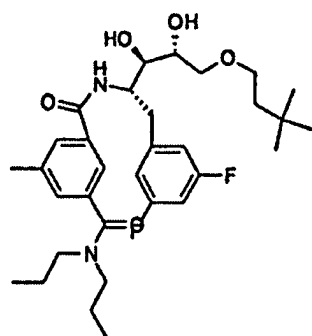
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(2-phenylethyl)-D-xylitol



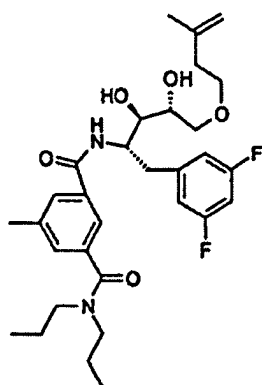
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-
((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl)amino)-5-O-(2-
phenylethyl)-D-xylitol



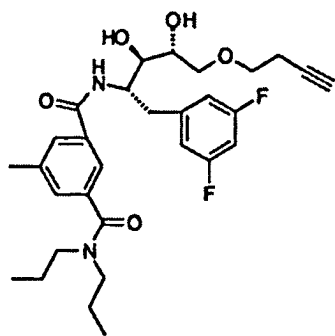
1,2-Didesoxy-1-(3,5-
difluorophenyl)-2-((3-
[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl)amino)-5-O-[2-(4-
methylphenyl)ethyl]-D-xylitol



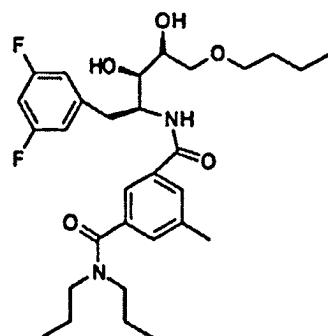
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-
5-O-(3,3-dimethylbutyl)-2-((3-
[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl)amino)-D-xylitol



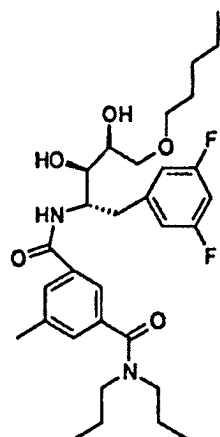
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-
2-((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl)amino)-5-O-(3-
methylbut-3-enyl)-D-xylitol



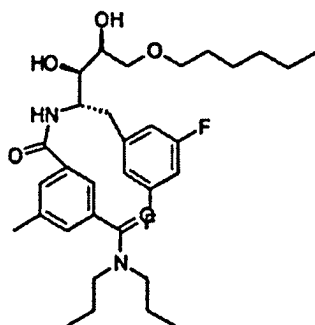
5-O-But-3-ynyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



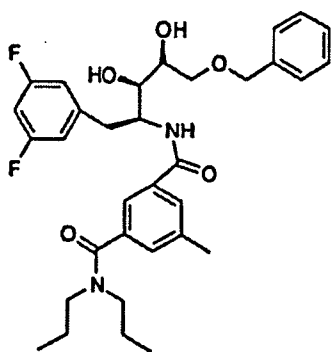
5-O-Butyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



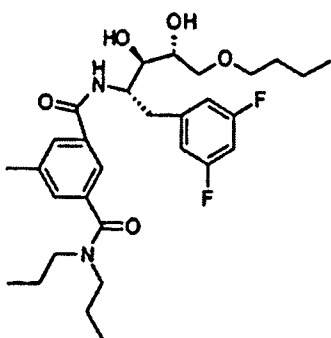
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-pentyl-D-xylitol



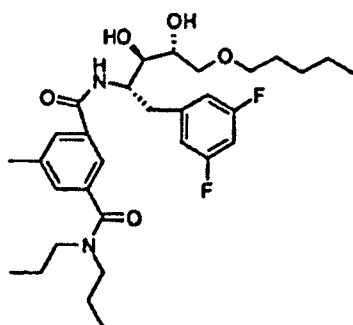
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-hexyl-D-xylitol



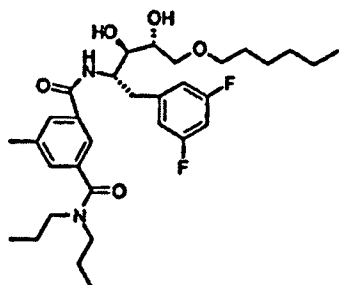
5-O-Benzyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



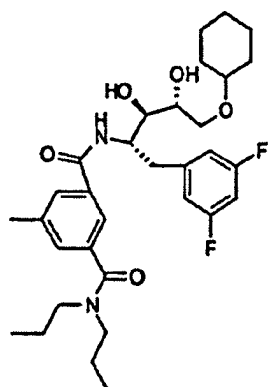
5-O-Butyl-1,2-dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



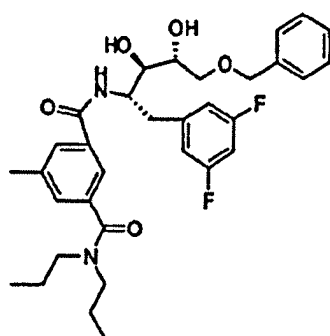
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-pentyl-D-xylitol



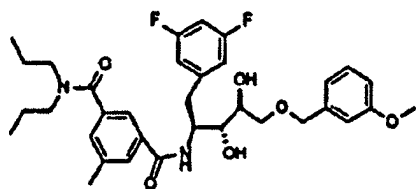
1,2-Dideoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-hexyl-D-xylitol



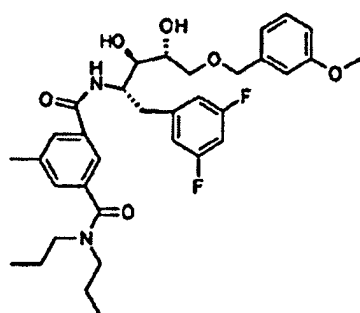
5-O-Cyclohexyl-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



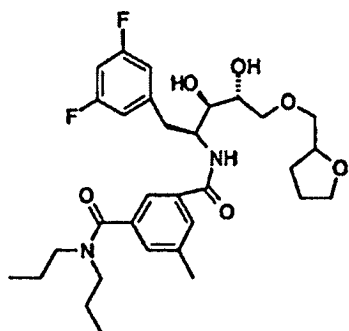
5-O-Benzyl-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



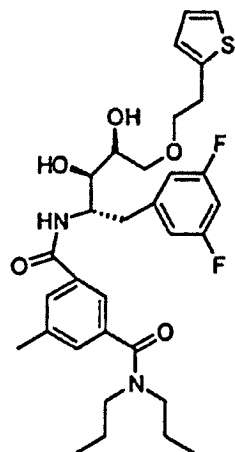
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-methoxybenzyl)-D-xylitol



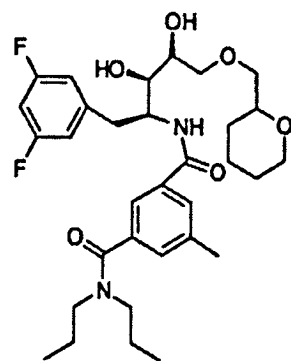
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(3-methoxybenzyl)-D-xylitol



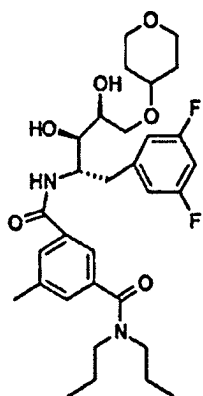
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-
2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl}amino)-5-O-
(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-D-
xylitol



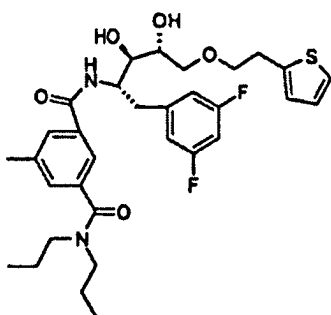
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-
({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl}amino)-5-O-(2-thien-2-
ylmethyl)-D-xylitol



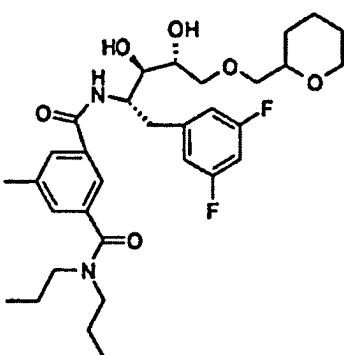
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-
({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl}amino)-5-O-(tetrahydro-
2H-pyran-2-ylmethyl)-D-xylitol



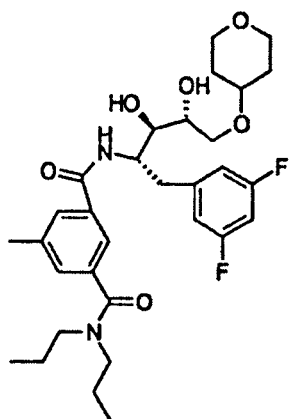
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-
((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl)amino)-5-O-tetrahydro-2H-
pyran-4-yl-D-xylitol



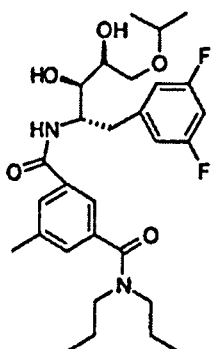
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-
((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl)amino)-5-O-(2-thien-2-
ylethyl)-D-xylitol



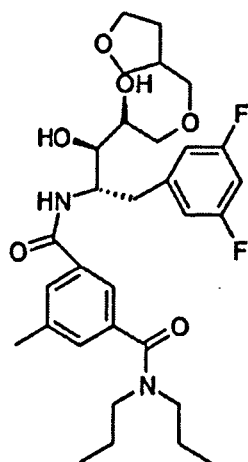
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-
((3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl)amino)-5-O-(tetrahydro-
2H-pyran-2-ylmethyl)-D-xylitol



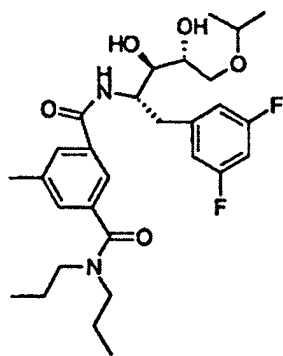
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-D-xylitol



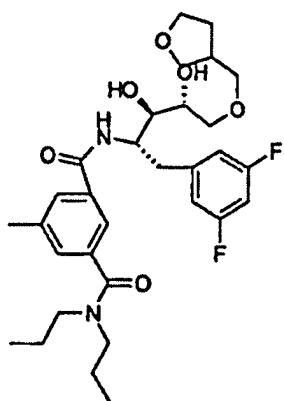
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-isopropyl-D-xylitol



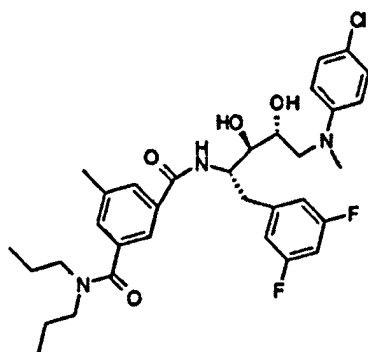
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-D-xylitol



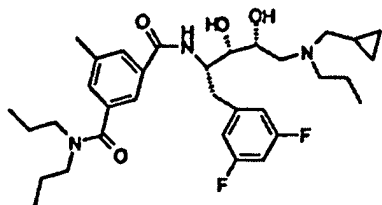
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-isopropyl-D-xylitol



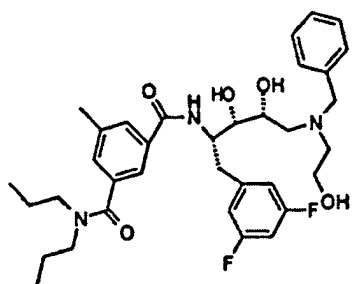
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-D-xylitol



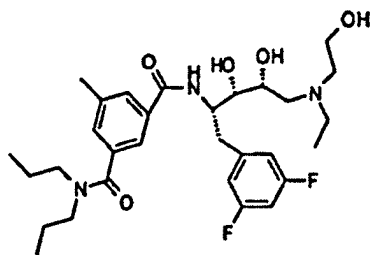
5-[(4-Chlorophenyl) (methyl)-amino]-1,2,5-tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



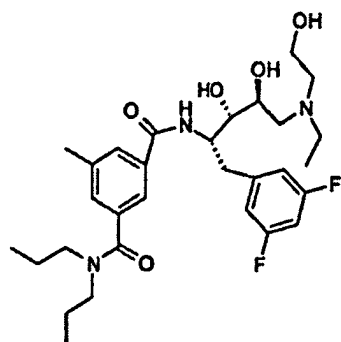
5-[(Cyclopropylmethyl) (propyl) amino]-1,2,5-tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino) carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-ribitol



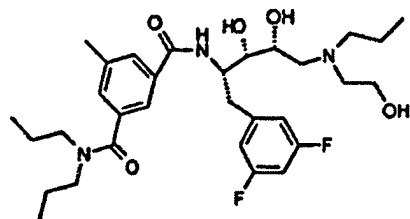
5-[Benzyl (2-hydroxyethyl) amino]-
1,2,5-tridesoxy-1-(3,5-
difluorophenyl)-2-({3-
[(dipropylamino) carbonyl]-5-
methylbenzoyl}amino)-D-ribose



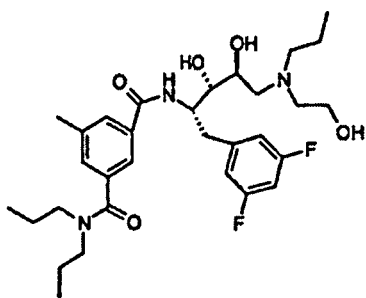
1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-
difluorophenyl)-2-({3-
[(dipropylamino) carbonyl]-5-
methylbenzoyl}amino)-5-[ethyl (2-
hydroxyethyl) amino]-D-ribose



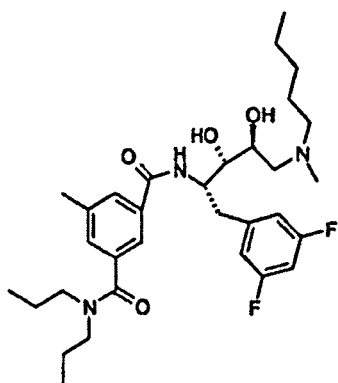
1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-
difluorophenyl)-4-({3-
[(dipropylamino) carbonyl]-5-
methylbenzoyl}amino)-1-[ethyl (2-
hydroxyethyl) amino]-L-arabinose



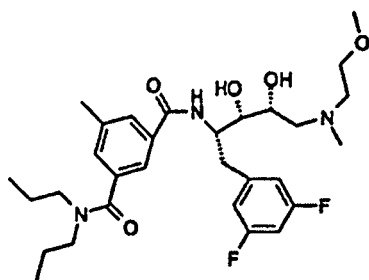
1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-
difluorophenyl)-2-({3-
[(dipropylamino) carbonyl]-5-
methylbenzoyl}amino)-5-[(2-
hydroxyethyl) (propyl) amino]-D-
ribose



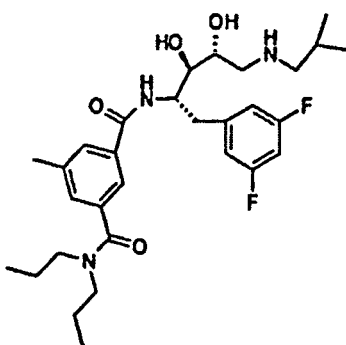
1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-1-[(2-hydroxyethyl)-(propyl)amino]-L-arabinitol

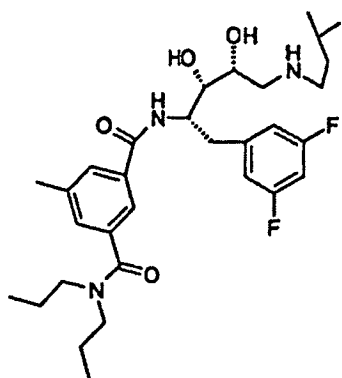


1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-1-[methyl(pentyl)amino]-L-arabinitol

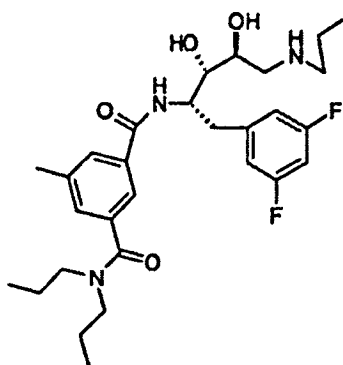


1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]-D-ribitol

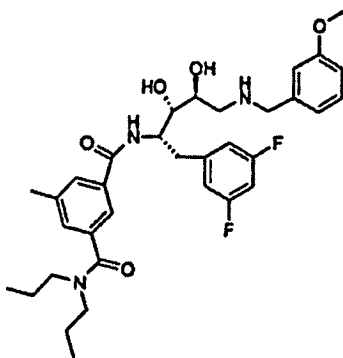




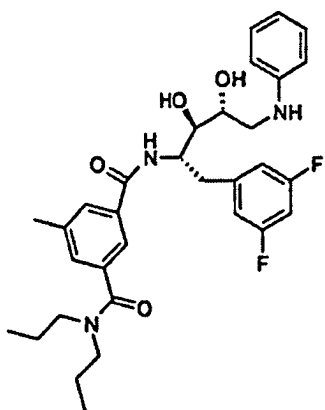
1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-
2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl}amino)-5-
(isopentylamino)-D-ribitol



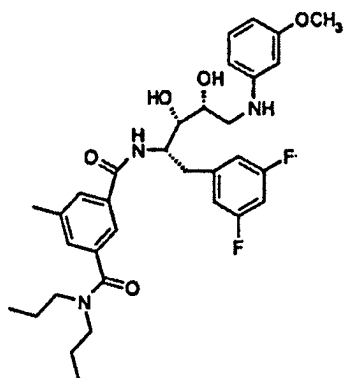
1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-difluorophenyl)-4-
({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl}amino)-1-(propylamino)-L-
arabinitol



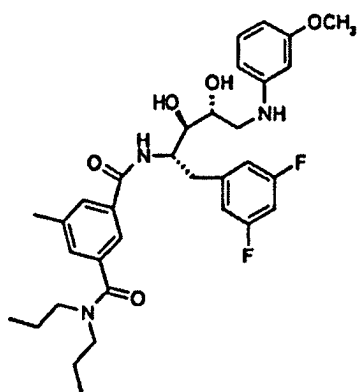
1,4,5-Tridesoxy-5-(3,5-
difluorophenyl)-4-({3-
[(dipropylamino)carbonyl]-5-
methylbenzoyl}amino)-1-[(3-
methoxybenzyl)amino]-L-arabinitol



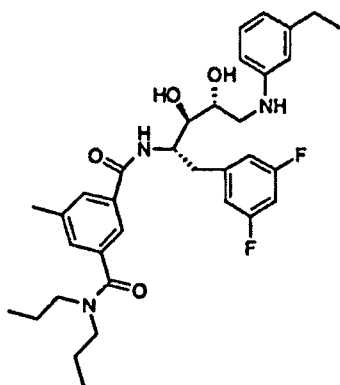
5-Anilino-1,2,5-tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



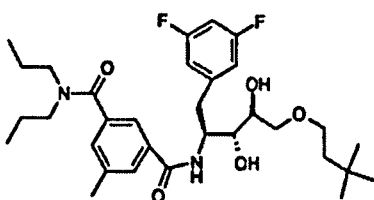
1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(3-methoxyphenyl)amino]-D-ribitol



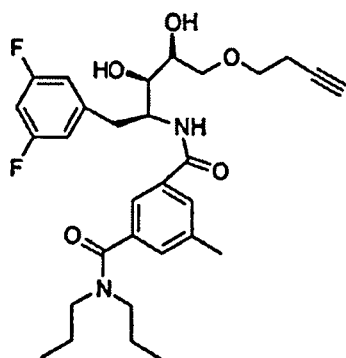
1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(3-methoxyphenyl)amino]-D-xylitol



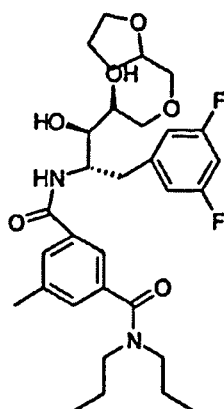
1,2,5-Tridesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-[(3-ethylphenyl)amino]-D-xylitol



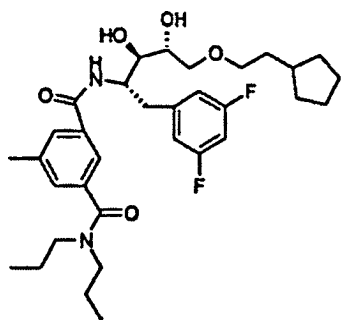
1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-5-O-(3,3-dimethylbutyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



5-O-But-3-ynyl-1,2-didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-D-xylitol



1,2-Didesoxy-1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-[(dipropylamino)carbonyl]-5-methylbenzoyl}amino)-5-O-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-D-xylitol



5-O-(2-Cyclopentylethyl)-1,2-dideoxy-
1-(3,5-difluorophenyl)-2-({3-
[(dipropylamino)-carbonyl]-5-
methylbenzoyl}amino)-D-xylitol

13. Verwendung einer Verbindung von entweder Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Patienten mit einer Krankheit oder in einem Zustand oder zur Prävention eines Patienten vor einer Krankheit oder einem Zustand, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alzheimer-Krankheit, zum Helfen des Verhinderns oder Verzögerns des Beginns von Alzheimer-Krankheit, zum Behandeln von Patienten mit leichter kognitiver Beeinflussung (MCI) und Verhindern oder Verzögern des Ausbruchs von Alzheimer-Krankheit in denjenigen, die von MCI zu AD fortschreiten würden, zur Behandlung von Down-Syndrom, zur Behandlung von Menschen, die hereditäre cerebrale Blutung mit Amyloidose vom holländischen Typ besitzen, zur Behandlung von cerebraler amyloider Angiopathie und Prävention seiner potenziellen Auswirkungen, zur Behandlung anderer degenerativer Demenzen, einschließlich Demenzen vom gemischten vaskulären und degenerativen Ursprung, Demenz, verbunden mit Parkinson, Demenz, verbunden mit progressiver supranuklearer Paralyse, Demenz, verbunden mit corticaler basaler Degeneration, diffusem Lewy-Körper-Typ der Alzheimer-Krankheit, und denjenigen, die solch eine Behandlung benötigen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen