

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. August 2009 (13.08.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/097997 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 233/72 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/000590

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Januar 2009 (30.01.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
08290135.6 7. Februar 2008 (07.02.2008) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, 75013 Paris (FR).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JAEHNE, Gerhard [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). BELOW, Peter [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). STENGELIN, Siegfried [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). GOSSEL, Matthias [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). KLABUNDE, Thomas [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

WINKLER, Irvin [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Anwalt: FISCHER, Hans-Jürgen; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Gebäude K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

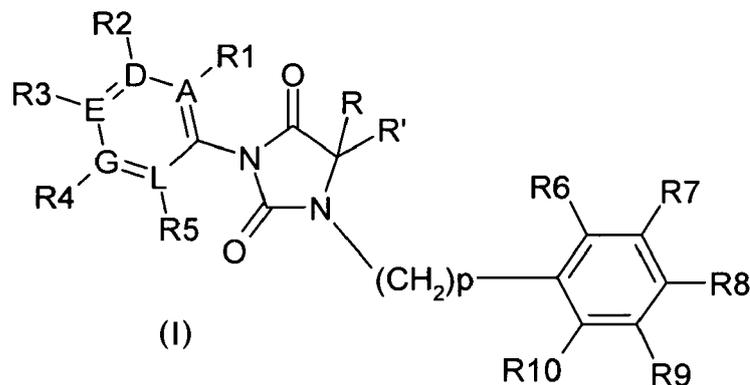
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZOLIDINE-2,4-DIONES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE IMIDAZOLIDIN-2,4-DIONE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) wherein the groups R and R', A, D, E, G, L, p and R1 to R10 have the stated meanings and to their physiologically compatible salts. Said compounds are suitable, for example, as anti-obesity drugs.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) worin die Reste R und R', A, D, E, G, L, p und R1 bis R10 die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Antiadiposita.

WO 2009/097997 A1



Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

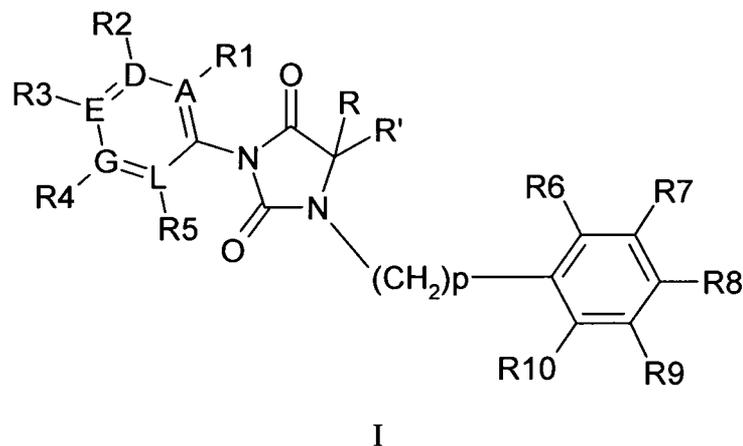
Substituierte Imidazolidin-2,4-dione, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft Imidazolidin-2,4-dione, die mit einem Aralkylrest substituiert sind sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Es sind bereits strukturähnliche Imidazolin-2,4-dione beschrieben (siehe US 5,411,981).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die zur Behandlung des metabolischen Syndroms, des Diabetes Typ II und der Adipositas geeignet sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R, R' unabhängig voneinander H, (CH₂)_n-Aryl, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei (C₁-C₆)-Alkyl oder der Arylrest substituiert sein kann mit Halogen, O-R₁₄, S(O)_m-R₁₂ oder NR₁₃R₁₅;

oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom durch O, S(O)_m, N-(CH₂)_n-CO-NH-Aryl, NR13 oder NR15 ersetzt sein kann;

m 0, 1, 2;

n 0, 1, 2, 3, 4;

p 1, 2, 3, 4, 5;

q 1, 2, 3, 4;

r 2, 3, 4, 5, 6;

v 0, 1, 2, 3, 4;

A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R1, R2, R3, R4, R5 entfällt,
 oder R2-D=E-R3 oder R4-G=L-R5 haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit -(CH₂)₃- oder -(CH₂)₄- oder -CH=CH-CH=CH- zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

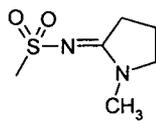
R1, R2, R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, N₃, NC, NO₂, CF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₃-C₈)-Cycloalkenyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Bicycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Bicycloalkenyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Tricycloalkyl], Adamantan-1-yl, Adamantan-2-yl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, OCF₃, O-R11, NR13R15, NH-CN, S(O)_m-R12, SO₂-NH₂, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NH-CO-NHR12, SO₂-NH-CO-R16, SO₂-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], SO₂-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], SO₂-NH-(CH₂)_r-OH, SO₂-NH-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, SO₂-N[(CH₂)_n-Aryl][(CH₂)_n-Heteroaryl], SO₂-R16, SF₅, CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl],

CO-O[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], CO-O-(CH₂)_r-NH₂, CO-O-(CH₂)_n-Aryl,
 CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, CO-NH₂, CO-NH-CN, CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl],
 CO-NH-(CH₂)_r-OH, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl],
 CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, C(=NH)-O-[(C₁-C₆)-Alkyl], C(=NH)-NH₂,
 C(=NH)-NR₁₂R₁₃, C(=NH)-R₁₆, C(=NR₁₃)-NR₁₂R₁₃, (CH₂)_n-C(=NSO₂-
 R₁₂)NH₂, CO-NH-SO₂-R₁₆, CO-NH-SO₂-NHR₁₂, CO-R₁₆, COOH, CO-(C₁-
 C₈)-Alkyl, CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-(CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Bicycloalkyl], CO-
 (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Tricycloalkyl], CO-Aryl, CO-Heteroaryl, CH(OH)-Aryl,
 CH(OH)-Heteroaryl, CH[O-(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, CH[O-(C₁-C₆)-Alkyl]-
 Heteroaryl, CHF-Aryl, CHF-Heteroaryl, CF₂-Aryl, CF₂-Heteroaryl, CHO, CH₂-
 OH, CH₂-CN, CH₂-O-R₁₂, CH₂-O-(CH₂)_n-CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl], CH₂-O-
 (CH₂)_n-CO-NH₂, CH₂-O-(CH₂)_q-COOH,

wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Bicycloalkyl-, Bicycloalkenyl-
 und Tricycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die
 Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 O-(C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, S(O)_m-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂,
 COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein
 können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R6, R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus,
 C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl, wobei der Aryl oder Heteroarylrest
 anneliert sein kann mit einem 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder nicht
 aromatischen Kohlenstoffring, bei welchen eine oder mehrere CH- bzw. CH₂-
 Gruppen durch Sauerstoffatome ersetzt sein können und wobei der 5- oder 6-
 gliedrige aromatische oder nicht aromatische Kohlenstoffring mit F, =O oder -
 (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei der bicyclische Heterocyclus 9
 bis 12 Ringglieder enthalten kann und bis zu fünf CH- bzw. CH₂-Gruppen
 unabhängig voneinander durch N, NR₂₀, O, S(O)_m oder C=O ersetzt sein
 können und wobei der C(Q1)(Q2)-Aryl- oder C(Q1)(Q2)-Heteroarylrest oder der
 C(Q1)(Q2)-bicyclische Heterocyclus unsubstituiert sein kann oder einfach oder
 mehrfach substituiert sein kann mit

R11, F, Cl, Br, J, CN, N₃, NC, NO₂, CF₃, (CH₂)_n-O-R11, (CH₂)_n-O-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-O-CH(CH₂OH)₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_r-OH, O-R13, OCF₃, (CH₂)_n-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-R11, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-COOH]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CONH₂]₂, (CH₂)_n-NH-R13, (CH₂)_n-N(R13)₂, (CH₂)_n-NH-CN, (CH₂)_n-NH-SO₂-R16, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-R12, (CH₂)_n-NR12-CO-R16, (CH₂)_n-NR12-CO-NR12R13, (CH₂)_n-NR12-CO-N(R12)₂, (CH₂)_n-NR12-CO-NHR11, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R16, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NHR12, (CH₂)_n-NR12-C(=NR13)-NHR12, (CH₂)_n-NR12-C(=NR12)-NR12R13, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-COOH, S(O)_m-R12, SO₂-R16, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂,



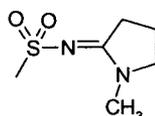
, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NHR12, SO₂-NH-(CH₂)_r-OH, SO₂-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, SO₂-NH-(CH₂)_r-NH₂, SF₅, COOH, CO-NH₂, (CH₂)_q-CN, (CH₂)_n-CO-NH-CN, (CH₂)_n-CO-NH-piperidin-1-yl, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-NHR12, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-R18, (CH₂)_n-CHO, (CH₂)_n-C(=NH)NH₂, (CH₂)_n-C(=NH)-NHOH, (CH₂)_n-C(=NH)-[NH-O-(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-C(=NH)(R16), (CH₂)_n-C(=NR13)NHR12, (CH₂)_n-C(=NR12)NR12R13, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R12)NH₂, (CH₂)_n-C(=NH)O[(C₁-C₆)-Alkyl], wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder

Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können,

H, F, Cl, Br, J, CN, N₃, NC, NO₂, CF₃,
 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
 Aryl, Heteroaryl,
 (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-
 [(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl],
 (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl],
 (CH₂)_n-CO-NH₂, (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-CO-NH-CN,
 (CH₂)_n-P(O)(OH)[O-(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-
 P(O)(OH)(O-CH₂-Aryl), (CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)₂,
 (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂,
 (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-CO-NH-
 [(C₃-C₈)-Cycloalkyl],
 (C₂-C₁₀)-Alkenyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₁₀)-Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₁₀)-
 Alkenyl-COOH, (C₂-C₁₀)-Alkynyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₁₀)-Alkynyl-
 CONH₂, (C₂-C₁₀)-Alkynyl-COOH,
 (CH₂)_n-CO-R16,
 (CH₂)_n-OH, (CH₂)_n-O-(C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-O-(C₂-C₁₀)-Alkenyl, (CH₂)_n-O-(C₂-
 C₁₀)-Alkynyl, (CH₂)_n-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-O-(CH₂)_q-[(C₃-C₈)-
 Cycloalkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[O-
 (C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-
 CO-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl], (CH₂)_n-O-
 (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_n-O-
 (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_q-CO-NH-CN, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(OH)[O-
 (C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-
 P(O)(OH)(O-CH₂-Aryl), (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-O-
 (CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-
 O-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂,

$(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-R16}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_r\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-CH(CH}_2\text{OH)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-O-(CH}_2)_r\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-(CH}_2)_r\text{-OH}$, O-R13, OCF₃,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-}[(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-[O-(CH}_2)_v\text{-Aryl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-[O-(CH}_2)_v\text{-Heteroaryl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_q\text{-CO-NH-CN}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_3\text{H}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-COOH}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-}[(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-(C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-SO}_2\text{-(C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_q\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_q\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-R16}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl)-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-NH}_2)\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-NH}_2)\text{-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl)-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-O-(CH}_2)_r\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-}$

$(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH- $(\text{CH}_2)_r$ -OH, $(\text{CH}_2)_n$ -NH- $(\text{CH}_2)_n$ -CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, $(\text{CH}_2)_n$ -NH- $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -NH-C(CH₃)₂-CO-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -NH-C(CH₃)₂-CO-O- $(\text{CH}_2)_r$ -NH₂, $(\text{CH}_2)_n$ -NH-C(CH₃)₂-CO-O- $(\text{CH}_2)_n$ -Aryl, $(\text{CH}_2)_n$ -NH-C(CH₃)₂-CO-O- $(\text{CH}_2)_n$ -Heteroaryl, $(\text{CH}_2)_n$ -NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -NH-C(CH₃)₂-CO-NH- $(\text{CH}_2)_r$ -OH, $(\text{CH}_2)_n$ -NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, $(\text{CH}_2)_n$ -NH-(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, $(\text{CH}_2)_n$ -S(O)_m-(C₁-C₈)-Alkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -S(O)_m-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -SO₂-



R16, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, $(\text{CH}_2)_n$ -SO₂-NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -SO₂-NH-CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -SO₂-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -SO₂-NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -SO₂-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, SO₂-NH- $(\text{CH}_2)_r$ -OH, SO₂-NH- $(\text{CH}_2)_r$ -NH₂, SF₅, $(\text{CH}_2)_q$ -CN, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-piperidin-1-yl, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-SO₂-NHR12, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-SO₂-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -CHO, $(\text{CH}_2)_n$ -C(=NH)NH₂, $(\text{CH}_2)_n$ -C(=NH)NHOH, $(\text{CH}_2)_n$ -C(=NH)(R16), $(\text{CH}_2)_n$ -C(=NR13)NHR12, $(\text{CH}_2)_n$ -C(=NR12)NR12R13, $(\text{CH}_2)_n$ -C(=NH)O[(C₁-C₆)-Alkyl], wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₆)-Alkyl], CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

wobei immer mindestens einer der Reste R6, R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl besitzt;

wobei eines der vier Restepaare R6 und R7, oder R7 und R8, oder R8 und R9, oder R9 und R10 jeweils gemeinsam die Gruppen -CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- bilden kann, worin

bis zu zwei -CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Gruppen -CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- mit F, (C₁-C₈)-Alkyl oder =O substituiert sein können;

Q1 und Q2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, F, OH, OR18, O-CO-OR18, O-CO-R18, NH₂, NHR18, N(R18)₂, NHCOR18,
oder Q1 und Q2 bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom (=O)
oder sie bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden
sind, einen Carbocyclus mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
(CH₂)_q-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Bicycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₃-C₁₀)-
Cycloalkenyl], (CH₂)_n-[(C₃-C₁₀)-Bicycloalkenyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-
Tricycloalkyl],
(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₈)-
Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl],
(CH₂)_n-CO-Aryl, (CH₂)_n-CO-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl],
(CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], (CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH,
(CH₂)_q-CO-NH-CN, (CH₂)_n-P(O)(OH)[O-(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-
C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)(O-CH₂-Aryl), (CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂,
(CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₈)-
Alkyl],
(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-
CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, (C₂-C₁₀)-Alkenyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₁₀)-
Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₁₀)-Alkenyl-COOH, (C₂-C₁₀)-Alkynyl-CO-O[(C₁-C₆)-
Alkyl], (C₂-C₁₀)-Alkynyl-CONH₂, (C₂-C₁₀)-Alkynyl-COOH, (CH₂)_n-CR21[(CO-
O(C₁-C₆)-Alkyl)]₂, (CH₂)_n-CR21(CONH₂)₂, (CH₂)_n-CR21(COOH)₂, (CH₂)_n-
CR21R22CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-CR21R22CONH₂, (CH₂)_n-
CR21R22COOH,
(CH₂)_n-CO-R16, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-
O[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-
CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-
CO-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-

(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CONH₂, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkyl-, Bicycloalkyl-, Cycloalkenyl- und Bicycloalkenylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

- R12 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Bicycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Tricycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können, und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R13 H, SO₂-[(C₁-C₈)-Alkyl], SO₂-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-(CH₂)_n-NH-R12, SO₂-(CH₂)_n-N(R12)₂, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-[(C₁-C₆)-Alkyl], S(O)_m-[(C₁-C₆)-Alkyl], SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₆)-Alkyl], CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R14 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_n-Aryl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_n-Heteroaryl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₈)-Alkyl],

(CH₂)_n-CO-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-Aryl, (CH₂)_n-CO-Heteroaryl,
 (CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₈)-
 Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl],
 (CH₂)_n-CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl],
 (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-
 NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-(CH₂)_r-OH,
 (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit
 Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest
 mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)_m-
 (C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-
 Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen
 substituiert sein können;

- R15 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl,
 (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl],
 (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_n-Aryl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_n-Heteroaryl],
 CO-[(C₁-C₈)-Alkyl], CO-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], CO-Aryl,
 CO-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-SO₂-NH₂,
 (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH₂,
 (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen
 substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen,
 CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-
 Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann
 und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

- R16 Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, 3-Hydroxy-azetidin-1-yl, Piperidin-1-yl, 3-
 Hydroxy-piperidin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperidin-1-yl, 4-oxo-
 piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3-Pyrrolidinol-1-yl, 2-Cyano-pyrrolidin-1-yl,
 Morpholin-N-yl, Piperazin-1-yl, 4-[(C₁-C₆)-Alkyl]piperazin-1-yl, Piperazin-2-
 on-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Piperazin-2,3-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-1-yl,
 Piperazin-2,6-dion-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Thiomorpholin-1,1-Dioxid-4-yl,

NH-(CH₂)_n-Aryl-(CH₂)_n-Aryl, NH-(CH₂)_r-OH, NH-CH(CH₂OH)₂, NH-C(CH₂OH)₃, N[(C₁-C₆)-Alkyl-OH]₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₆)-Alkyl-OH], D-Glucamin-N-yl, N-Methyl-D-Glucamin-N-yl, NH-[(C₁-C₈)-Alkyl]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, NH-[(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, NH-[(C₁-C₈)-Alkyl]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-CONH₂, NH-[C(H)(Aryl)]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, NH-[C(H)(Aryl)]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Aryl)]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Aryl)]-COOH, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Aryl)]-CONH₂, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Heteroaryl)]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Heteroaryl)]-COOH, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-COOH, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-COOH, NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-(CH₂)_r-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-[(C₁-C₆)-Alkyl]-SO₃H, NH-[(C₁-C₆)-Alkyl]-SO₂-NH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]{[(C₁-C₆)-Alkyl]-SO₃H}, wobei die Alkohol (OH)- oder Keton (C=O)-Funktionen durch F oder CF₂ ersetzt sein können;

- R18 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)₄-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₆)-Alkyl], CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R20 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Aryl, [(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl;
- R21 H, F, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(CO)-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,

O-(CO)-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(CO)-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH-[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-(CO)-(C₁-C₆)-Alkyl;

R22 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, [(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R, R' unabhängig voneinander H, (CH₂)_n-Aryl, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei (C₁-C₆)-Alkyl oder der Arylrest substituiert sein kann mit Halogen;

oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom durch O, S(O)_m, NR13 oder NR15 ersetzt sein kann;

m 0, 1, 2;

n 0, 1, 2, 3;

p 1, 2, 3, 4;

q 1, 2, 3;

r 2, 3, 4, 5;

v 0, 1, 2, 3;

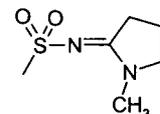
A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R1, R2, R3, R4, R5 entfällt,
oder R2-D=E-R3 oder R4-G=L-R5 haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit -(CH₂)₃- oder -(CH₂)₄- zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

R1, R2, R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₀)-Bicycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Tricycloalkyl], Adamantan-1-yl, Adamantan-2-yl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, OCF₃, O-R11, NR13R15, NH-CN, S(O)_m-R12, SO₂-NH₂, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NH-CO-NHR12, SO₂-NH-CO-R16, SO₂-NH-[(C₁-C₆)-Alkyl], SO₂-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-NH-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, SO₂-R16, SF₅, CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], CO-O[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], CO-O-(CH₂)_n-Aryl, CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, CO-NH₂, CO-NH-CN, CO-NH-[(C₁-C₆)-Alkyl], CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], C(=NH)-O-[(C₁-C₆)-Alkyl], C(=NH)-NH₂, C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, C(=NR13)-NR12R13, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R12)NH₂, CO-NH-SO₂-R16, CO-NH-SO₂-NHR12, CO-R16, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-Aryl, CO-Heteroaryl, CH(OH)-Aryl, CH(OH)-Heteroaryl, CH[O-(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl, CH[O-(C₁-C₄)-Alkyl]-Heteroaryl, CHF-Aryl, CHF-Heteroaryl, CF₂-Aryl, CF₂-Heteroaryl, CHO, CH₂-OH, CH₂-CN, CH₂-O-R12, CH₂-O-(CH₂)_q-COOH, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Bicycloalkyl-, Bicycloalkenyl- und Tricycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R6, R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus, C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl, wobei der Aryl oder Heteroarylrest anneliert sein kann mit einem 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenstoffring, bei welchen eine oder mehrere CH- bzw. CH₂-Gruppen durch Sauerstoffatome ersetzt sein können und wobei der 5- oder 6-gliedrige aromatische oder nicht aromatische Kohlenstoffring mit F, =O oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei der bicyclische Heterocyclus 9 bis 12 Ringglieder enthalten kann und bis zu fünf CH- bzw. CH₂-Gruppen

unabhängig voneinander durch N, NR20, O, S(O)_m oder C=O ersetzt sein können und wobei der C(Q1)(Q2)-Aryl- oder C(Q1)(Q2)-Heteroarylrest oder der C(Q1)(Q2)-bicyclische Heterocyclus unsubstituiert sein kann oder einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit

R11, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (CH₂)_n-O-R11, (CH₂)_n-O-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, O-R13, OCF₃, (CH₂)_n-NH-R11, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-COOH]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CONH₂]₂, (CH₂)_n-NH-R13, (CH₂)_n-N(R13)₂, (CH₂)_n-NH-CN, (CH₂)_n-NH-SO₂-R16, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-R12, (CH₂)_n-NR12-CO-R16, (CH₂)_n-NR12-CO-NR12R13, (CH₂)_n-NR12-CO-N(R12)₂, (CH₂)_n-NR12-CO-NHR11, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R16, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NHR12, (CH₂)_n-NR12-C(=NR13)-NHR12, (CH₂)_n-NR12-C(=NR12)-NR12R13, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-COOH,



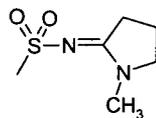
S(O)_m-R12, SO₂-R16, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NHR12, SO₂-NH-(CH₂)_r-OH, SO₂-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, SF₅, COOH, CO-NH₂, (CH₂)_q-CN, (CH₂)_n-CO-NH-CN, (CH₂)_n-CO-NH-piperidin-1-yl, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-NHR12, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-R18, (CH₂)_n-CHO, (CH₂)_n-C(=NH)NH₂, (CH₂)_n-C(=NH)-NHOH, (CH₂)_n-C(=NH)-[NH-O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(=NH)(R16), (CH₂)_n-C(=NR13)NHR12, (CH₂)_n-C(=NR12)NR12R13, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R12)NH₂, (CH₂)_n-C(=NH)O[(C₁-C₆)-Alkyl], wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-

Cycloalkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können,

H, F, Cl, Br, J, CN, NC, CF₃,
 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 Aryl, Heteroaryl,
 (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-
 [(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl],
 (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl],
 (CH₂)_n-CO-NH₂, (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-CO-NH-CN,
 (CH₂)_n-P(O)(OH)[O-(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-
 P(O)(OH)(O-CH₂-Aryl), (CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)₂,
 (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂,
 (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-CO-NH-
 [(C₃-C₆)-Cycloalkyl],
 (C₂-C₈)-Alkenyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₈)-Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₈)-
 Alkenyl-COOH, (C₂-C₈)-Alkynyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₈)-Alkynyl-
 CONH₂, (C₂-C₁₀)-Alkynyl-COOH,
 (CH₂)_n-CO-R16,
 (CH₂)_n-OH, (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-O-(C₂-C₈)-Alkenyl, (CH₂)_n-O-(C₂-
 C₈)-Alkynyl, (CH₂)_n-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-O-(CH₂)_q-[(C₃-C₆)-
 Cycloalkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[O-
 (C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-
 CO-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl], (CH₂)_n-O-
 (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_n-O-
 (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_q-CO-NH-CN, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(OH)[O-
 (C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-
 P(O)(OH)(O-CH₂-Aryl), (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-O-
 (CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-
 O-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR21R22-

CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR21R22-CONH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-
 CR21R22-COOH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-R16, (CH₂)_n-O-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-O-
 CH(CH₂OH)₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-NH-
 (CH₂)_r-OH, O-R13, OCF₃,
 (CH₂)_n-NH₂, (CH₂)_n-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-[(C₁-
 C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-
 CO-[O-(CH₂)_v-Aryl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], (CH₂)_n-
 NH-(CH₂)_q-CO-NH-CN,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-P(O)(OH)₂,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₃H,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-NH₂,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CR21R22-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-
 CR21R22-CONH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CR21R22-COOH,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-R16,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-[(C₃-C₈)-
 Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-NH₂, (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-NH-(C₁-C₆-
 Alkyl), (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-
 N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-NH-CN, (CH₂)_n-NH-SO₂-R16,
 (CH₂)_n-NR12-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-NR12-CO-NH-(C₃-C₆)-
 Cycloalkyl, (CH₂)_n-NR12-CO-NH₂, (CH₂)_n-NR12-CO-NH-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl,
 (CH₂)_n-NR12-CO-NH-SO₂-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NR12-CO-N[(C₁-C₆)-
 Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-CO-NH-(CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-CO-
 NH-(CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_n-NH-CO-NH-(CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-
 NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R16, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH[(C₁-C₆)-Alkyl],
 (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-(C₁-C₆)-
 Alkyl)-NH[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-NH₂)-NH₂, (CH₂)_n-NH-
 C(=N-SO₂-NH₂)-NH[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(=NH)-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl)-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-
 CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-
 (CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-

NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, (CH₂)_n-S(O)_m-(C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-S(O)_m-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-SO₂-



R16, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, (CH₂)_n-SO₂-NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-SO₂-NH-CO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-SO₂-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-SO₂-NH-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-SO₂-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, SO₂-NH-(CH₂)_r-OH, SO₂-NH-(CH₂)_r-NH₂, SF₅, (CH₂)_q-CN, (CH₂)_n-CO-NH-piperidin-1-yl, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-NHR12, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-CHO, (CH₂)_n-C(=NH)NH₂, (CH₂)_n-C(=NH)NHOH, (CH₂)_n-C(=NH)(R16), (CH₂)_n-C(=NR13)NHR12, (CH₂)_n-C(=NR12)NR12R13, (CH₂)_n-C(=NH)O[(C₁-C₆)-Alkyl], wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₆)-Alkyl], CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

wobei immer mindestens einer der Reste R6, R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl besitzt;

wobei eines der vier Restepaare R6 und R7, oder R7 und R8, oder R8 und R9, oder R9 und R10 jeweils gemeinsam die Gruppen -CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- bilden kann, worin bis zu zwei -CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Gruppen -CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- mit F, (C₁-C₈)-Alkyl oder =O substituiert sein können;

- Q1 und Q2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, F, OH, OR₁₈, O-CO-R₁₈, NH₂, NHR₁₈, NHCOR₁₈,
 oder Q1 und Q2 bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom (=O)
 oder sie bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden
 sind, einen Carbocyclus mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen;
- R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 (CH₂)_q-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Bicycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-
 Tricycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-
 C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl],
 (CH₂)_n-CO-Aryl, (CH₂)_n-CO-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl],
 (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], (CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH,
 (CH₂)_q-CO-NH-CN, (CH₂)_n-P(O)(OH)[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-
 C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)(O-CH₂-Aryl), (CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂,
 (CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₆)-
 Alkyl],
 (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (C₂-C₆)-
 Alkenyl-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-
 COOH, (C₂-C₆)-Alkynyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkynyl-CONH₂, (C₂-
 C₆)-Alkynyl-COOH, (CH₂)_n-CR₂₁[(CO-O(C₁-C₄)-Alkyl)]₂, (CH₂)_n-
 CR₂₁(CONH₂)₂, (CH₂)_n-CR₂₁(COOH)₂, (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂CO-O[(C₁-C₄)-
 Alkyl], (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂CONH₂, (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂COOH, (CH₂)_n-CO-R₁₆,
 (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₃-C₈)-
 Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH₂,
 (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₆)-
 Alkyl]₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH,
 (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-
 CONH₂, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-
 und Cycloalkyl-, und Bicycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können
 und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-
 C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH,

CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

- R12 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können, und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R13 H, SO₂-[(C₁-C₆)-Alkyl], SO₂-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-(CH₂)_n-NH-R12, SO₂-(CH₂)_n-N(R12)₂, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-[(C₁-C₄)-Alkyl], S(O)_m-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl], CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R15 H, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest mit Fluoratomen substituiert sein kann;
- R16 Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, 3-Hydroxy-azetidin-1-yl, Piperidin-1-yl, 3-Hydroxy-piperidin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperidin-1-yl, 4-oxo-piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3-Pyrrolidinol-1-yl, Morpholin-N-yl, Piperazin-1-yl, 4-[(C₁-C₆)-Alkyl]piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Piperazin-2,3-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Thiomorpholin-1,1-Dioxid-4-yl, NH-(CH₂)_n-Aryl-(CH₂)_n-Aryl, NH-(CH₂)_r-OH, NH-CH(CH₂OH)₂, NH-C(CH₂OH)₃, N[(C₁-C₄)-Alkyl-OH]₂, D-Glucamin-N-yl, N-Methyl-D-Glucamin-N-yl, NH-[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-COOH, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Aryl)]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CONH₂, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-

CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-COOH, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-(CH₂)_r-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₃H, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₂-NH₂, wobei die Alkohol (OH)- oder Keton (C=O)-Funktionen durch F oder CF₂ ersetzt sein können;

- R18 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl], CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R20 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;
- R21 H, F, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CO)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl;
- R22 H, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

- R, R' unabhängig voneinander H, (CH₂)_n-Aryl, (C₁-C₄)-Alkyl, wobei (C₁-C₄)-Alkyl oder der Arylrest substituiert sein kann mit Halogen;

oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom durch O, S(O)_m, NR13 oder NR15 ersetzt sein kann;

m 0, 1, 2;

n 0, 1, 2;

p 1, 2, 3;

q 1, 2, 3;

r 2, 3, 4;

v 0, 1, 2;

A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R1, R2, R3, R4, R5 entfällt, oder R2-D=E-R3 oder R4-G=L-R5 haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit -(CH₂)₃- oder -(CH₂)₄- zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

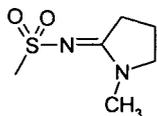
R1, R2, R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Adamantan-1-yl, Adamantan-2-yl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, OCF₃, O-R11, NR13R15, S(O)_m-R12, SO₂-NH₂, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NH-CO-NHR12, SO₂-NH-CO-R16, SO₂-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-NH-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SO₂-R16, SF₅, CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-O[(C₃-C₄)-Cycloalkyl], CO-NH₂, CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], C(=NH)-O-[(C₁-C₄-Alkyl)], C(=NH)-NH₂, C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, C(=NR13)-NR12R13, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R12)NH₂, CO-NH-SO₂-R16, CO-NH-SO₂-NHR12, CO-R16, COOH, CO-(C₁-

C₄-Alkyl, CO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-Aryl, CO-Heteroaryl, CH(OH)-Aryl, CH(OH)-Heteroaryl, CHF-Aryl, CHF-Heteroaryl, CF₂-Aryl, CF₂-Heteroaryl, CH₂-OH, CH₂-CN, CH₂-O-R12, CH₂-O-(CH₂)_q-COOH, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R6, R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus, C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl, wobei der Aryl oder Heteroarylrest anneliert sein kann mit einem 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenstoffring, bei welchen eine oder mehrere CH- bzw. CH₂-Gruppen durch Sauerstoffatome ersetzt sein können und wobei der 5- oder 6-gliedrige aromatische oder nicht aromatische Kohlenstoffring mit F, =O oder - (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei der bicyclische Heterocyclus 9 bis 12 Ringglieder enthalten kann und bis zu fünf CH- bzw. CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch N, NR₂₀, O, S(O)_m oder C=O ersetzt sein können und wobei der C(Q1)(Q2)-Aryl- oder C(Q1)(Q2)-Heteroarylrest oder der C(Q1)(Q2)-bicyclische Heterocyclus unsubstituiert sein kann oder einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit

R11, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (CH₂)_n-O-R11, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, O-R13, OCF₃, (CH₂)_n-NH-R11, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-COOH]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CONH₂]₂, (CH₂)_n-NH-R13, (CH₂)_n-N(R13)₂, (CH₂)_n-NH-SO₂-R16, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-R12, (CH₂)_n-NR12-CO-R16, (CH₂)_n-NR12-CO-NR12R13, (CH₂)_n-NR12-CO-N(R12)₂, (CH₂)_n-NR12-CO-NHR11, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R16, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NHR12, (CH₂)_n-NR12-C(=NR13)-NHR12, (CH₂)_n-NR12-C(=NR12)-NR12R13, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-

(CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-COOH, S(O)_m-R₁₂, SO₂-R₁₆, SO₂-



N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R₁₂, SO₂-NHR₁₂, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SF₅, COOH, CO-NH₂, (CH₂)_q-CN, (CH₂)_n-CO-NH-piperidin-1-yl, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-NHR₁₂, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-R₁₈, (CH₂)_n-C(=NH)NH₂, (CH₂)_n-C(=NH)-NHOH, (CH₂)_n-C(=NH)-[NH-O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(=NH)(R₁₆), (CH₂)_n-C(=NR₁₃)NHR₁₂, (CH₂)_n-C(=NR₁₂)NR₁₂R₁₃, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R₁₂)NH₂, (CH₂)_n-C(=NH)O[(C₁-C₆)-Alkyl], wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können,

H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃,

(C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,

Aryl, Heteroaryl,

(CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl],

(CH₂)_n-CO-NH₂, (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-CO-NH-CN,

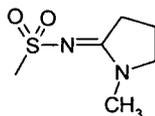
(CH₂)_n-P(O)(OH)[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)(O-CH₂-Aryl), (CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)₂,

(CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂,

(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂,

(C₂-C₄)-Alkenyl-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (C₂-C₄)-Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₄)-Alkenyl-COOH, (C₂-C₄)-Alkynyl-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (C₂-C₄)-Alkynyl-CONH₂, (C₂-C₄)-Alkynyl-COOH,
 (CH₂)_n-CO-R16,
 (CH₂)_n-OH, (CH₂)_n-O-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-O-(C₂-C₄)-Alkynyl, (CH₂)_n-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(OH)[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(OH)(O-CH₂-Aryl), (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR21R22-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR21R22-CONH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR21R22-COOH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-R16, (CH₂)_n-O-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_r-OH, O-R13, OCF₃, (CH₂)_n-NH₂, (CH₂)_n-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl],
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-P(O)(OH)₂,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₃H,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-NH₂,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CR21R22-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CR21R22-CONH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CR21R22-COOH,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-R16,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-NH₂, (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-NH-SO₂-R16,
 (CH₂)_n-NR12-CO-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NR12-CO-NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NR12-CO-NH₂, (CH₂)_n-NR12-CO-NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NR12-CO-NH-SO₂-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-CO-NH-(CH₂)_n-

CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-CO-NH-(CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_n-NH-CO-NH-(CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R16, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl)-NH[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-NH₂)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-NH₂)-NH[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(=NH)-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl)-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-S(O)_m-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-SO₂-



R16, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, (CH₂)_n-SO₂-NH-CO-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-SO₂-NH-CO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-SO₂-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-SO₂-NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SO₂-NH-(CH₂)_r-OH, SO₂-NH-(CH₂)_r-NH₂, SF₅, (CH₂)_q-CN, (CH₂)_n-CO-NH-piperidin-1-yl, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-NHR12, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-CHO, (CH₂)_n-C(=NH)NH₂, (CH₂)_n-C(=NH)NHOH, (CH₂)_n-C(=NH)(R16), (CH₂)_n-C(=NR13)NHR12, (CH₂)_n-C(=NR12)NR12R13, (CH₂)_n-C(=NH)O[(C₁-C₄)-Alkyl], wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl], CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

wobei immer mindestens einer der Reste R6, R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl besitzt;

wobei eines der vier Restepaare R6 und R7, oder R7 und R8, oder R8 und R9, oder R9 und R10 jeweils gemeinsam die Gruppen -CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- bilden kann, worin bis zu zwei -CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Gruppen -CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- mit F, (C₁-C₈)-Alkyl oder =O substituiert sein können;

Q1 und Q2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, F, OH, OR18, NH₂, NHCOR18, oder Q1 und Q2 bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom (=O) oder sie bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Carbocyclus mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-Aryl, (CH₂)_n-CO-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], (CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-COOH, (C₂-C₆)-Alkynyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkynyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkynyl-COOH, (CH₂)_n-CR21[(CO-O(C₁-C₄)-Alkyl)]₂, (CH₂)_n-CR21(CONH₂)₂, (CH₂)_n-CR21(COOH)₂, (CH₂)_n-CR21R22CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CR21R22CONH₂, (CH₂)_n-CR21R22COOH, (CH₂)_n-CO-R16, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CONH₂, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl,

substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

- R12 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können, und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R13 H, SO₂-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-(CH₂)_n-NH-R12, SO₂-(CH₂)_n-N(R12)₂, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, O-[(C₁-C₄)-Alkyl], S(O)_m-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl] substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R15 H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei der Alkylrest mit Fluoratomen substituiert sein kann;
- R16 Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, 3-Hydroxy-azetidin-1-yl, Piperidin-1-yl, 3-Hydroxy-piperidin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperidin-1-yl, 4-oxo-piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3-Pyrrolidinol-1-yl, Morpholin-N-yl, Piperazin-1-yl, 4-[(C₁-C₆)-Alkyl]piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Piperazin-2,3-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-4-yl, Thiomorpholin-1,1-Dioxid-4-yl, NH-(CH₂)_r-OH, NH-CH(CH₂OH)₂, NH-C(CH₂OH)₃, N[(C₁-C₄)-Alkyl-OH]₂, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-COOH, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Aryl)]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CONH₂, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-

[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-COOH, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-(CH₂)_r-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₃H, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₂-NH₂, wobei die Alkohol (OH)- oder Keton (C=O)-Funktionen durch F oder CF₂ ersetzt sein können;

- R18 (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl], substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R20 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;
- R21 H, F, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CO)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl;
- R22 H, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R, R' unabhängig voneinander H, Aryl, (C₁-C₄)-Alkyl, wobei (C₁-C₄)-Alkyl oder der Arylrest substituiert sein kann mit Halogen;

oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom durch O, S(O)_m, NR₁₃ oder NR₁₅ ersetzt sein kann;

m 0, 1, 2;

| | |
|---|----------|
| n | 0, 1, 2; |
| p | 1, 2, 3; |
| q | 1, 2, 3; |
| r | 2, 3; |
| v | 0, 1, 2; |

A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R1, R2, R3, R4, R5 entfällt, oder R2-D=E-R3 oder R4-G=L-R5 haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit $-(CH_2)_3-$ oder $-(CH_2)_4-$ zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

R1, R2, R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, OCF₃, O-R11, NR13R15, S(O)_m-R12, SO₂-NH₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NH-CO-NHR12, SO₂-NH-CO-R16, SO₂-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-NH-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SO₂-R16, SF₅, CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-O[(C₃-C₄)-Cycloalkyl], CO-NH₂, CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, C(=NH)-NH₂, C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R12)NH₂, CO-NH-SO₂-R16, CO-NH-SO₂-NHR12, CO-R16, COOH, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-Aryl, CO-Heteroaryl, CH(OH)-Aryl, CH(OH)-Heteroaryl, CHF-Aryl, CHF-Heteroaryl, CF₂-Aryl, CF₂-Heteroaryl, CH₂-OH, CH₂-CN, CH₂-O-R12, CH₂-O-(CH₂)_q-COOH, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂,

COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R6, R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus, C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl, wobei der Aryl oder Heteroarylrest anneliert sein kann mit einem 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenstoffring, bei welchen eine oder mehrere CH- bzw. CH₂-Gruppen durch Sauerstoffatome ersetzt sein können und wobei der 5- oder 6-gliedrige aromatische oder nicht aromatische Kohlenstoffring mit F, =O oder - (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei der bicyclische Heterocyclus 9 bis 12 Ringglieder enthalten kann und bis zu fünf CH- bzw. CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch N, NR₂₀, O, S(O)_m oder C=O ersetzt sein können und wobei der C(Q1)(Q2)-Aryl- oder C(Q1)(Q2)-Heteroarylrest oder der C(Q1)(Q2)-bicyclische Heterocyclus unsubstituiert sein kann oder einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit

R11, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (CH₂)_n-O-R11, O-R13, OCF₃, (CH₂)_n-NH-R11, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-COOH]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CONH₂]₂, (CH₂)_n-NH-R13, (CH₂)_n-N(R13)₂, (CH₂)_n-NH-SO₂-R16, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-R12, (CH₂)_n-NR12-CO-R16, (CH₂)_n-NR12-CO-NR12R13, (CH₂)_n-NR12-CO-N(R12)₂, (CH₂)_n-NR12-CO-NHR11, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R16, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NHR12, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-COOH, S(O)_m-R12, SO₂-R16, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NHR12, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SF₅, COOH, CO-NH₂, (CH₂)_q-CN, (CH₂)_n-CO-NH-piperidin-1-yl, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-NHR12, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-R18, (CH₂)_n-C(=NH)-NHOH, (CH₂)_n-

$C(=NR_{13})NHR_{12}$, $(CH_2)_n-C(=NR_{12})NR_{12}R_{13}$, $(CH_2)_n-C(=NSO_2-R_{12})NH_2$,

wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können,

H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃,

(C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,

Aryl, Heteroaryl,

$(CH_2)_n-CO-[O-(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-CO-[(C_1-C_4)-Alkyl]$,

$(CH_2)_n-CO-NH_2$, $(CH_2)_n-COOH$,

$(CH_2)_n-P(O)(OH)[O-(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-P(O)[O-(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, $(CH_2)_n-P(O)(OH)_2$,

$(CH_2)_n-SO_3H$, $(CH_2)_n-SO_2-NH_2$,

$(CH_2)_n-CO-NH-[(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-CO-N[(C_1-C_4)-Alkyl]_2$,

$(CH_2)_n-CO-R_{16}$,

$(CH_2)_n-OH$, $(CH_2)_n-O-(C_1-C_4)-Alkyl$, $(CH_2)_n-O-(C_3-C_6)-Cycloalkyl$, $(CH_2)_n-O-$

$(CH_2)_n-CO-[O-(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CO-[(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-O-$

$(CH_2)_q-COOH$, $(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-P(O)(OH)[O-(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-O-$

$(CH_2)_n-P(O)[O-(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, $(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-P(O)(OH)_2$, $(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$

SO_3H , $(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-SO_2-NH_2$, $(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CO-NH-[(C_1-C_4)-Alkyl]$,

$(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CR_{21}R_{22}-CO-O[(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CR_{21}R_{22}-$

$CONH_2$, $(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CR_{21}R_{22}-COOH$, $(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CO-R_{16}$,

$(CH_2)_n-O-(CH_2)_r-OH$, $(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CO-NH-(CH_2)_r-OH$, O-R₁₃, OCF₃,

$(CH_2)_n-NH_2$, $(CH_2)_n-NH-(C_1-C_4)-Alkyl$, $(CH_2)_n-NH-(C_3-C_6)-Cycloalkyl$,

$(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-[(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-P(O)(OH)_2$,

$(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-SO_3H$,

$(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-SO_2-NH_2$,

$(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CR_{21}R_{22}-CO-O[(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-$

$CR_{21}R_{22}-CONH_2$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CR_{21}R_{22}-COOH$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-[(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-[(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_q\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_q\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-R16}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-NH}_2\text{)-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-NH}_2\text{)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl)-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-[(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-(CH}_2)_r\text{-OH}$
 $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{SO}_2\text{-N=CH-N(CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH-(CH}_2)_r\text{-OH}$, $\text{SO}_2\text{-NH-(CH}_2)_r\text{-NH}_2$, SF_5 ,
 $(\text{CH}_2)_q\text{-CN}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-NHR12}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NHOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)(R16)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR13)NHR12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR12)NR12R13}$,
wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $\text{S(O)}_m\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, COOH , CONH_2 , $\text{CO-[O(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $\text{CO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

wobei immer mindestens einer der Reste R6, R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl besitzt;

wobei eines der vier Restepaare R6 und R7, oder R7 und R8, oder R8 und R9, oder R9 und R10 jeweils gemeinsam die Gruppen -CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- bilden kann, worin bis zu zwei -CH₂-Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Gruppen -CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- mit F, (C₁-C₈)-Alkyl oder =O substituiert sein können;

Q1 und Q2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, F, OH, OR18, oder Q1 und Q2 bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom (=O) oder sie bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Carbocyclus mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-Aryl, (CH₂)_n-CO-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], (CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-COOH, (C₂-C₆)-Alkynyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkynyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkynyl-COOH, (CH₂)_n-CR21[(CO-O(C₁-C₄)-Alkyl)]₂, (CH₂)_n-CR21(CONH₂)₂, (CH₂)_n-CR21(COOH)₂, (CH₂)_n-CR21R22CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CR21R22CONH₂, (CH₂)_n-CR21R22COOH, (CH₂)_n-CO-R16, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CONH₂, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl

substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

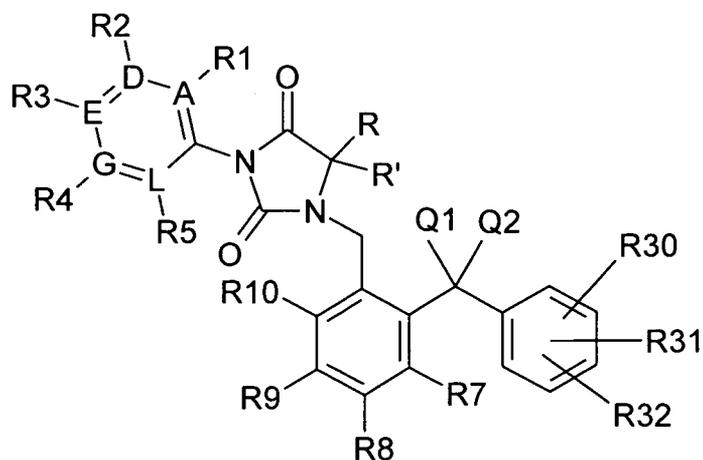
- R12 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können, und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R13 H, SO₂-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-(CH₂)_n-NH-R12, SO₂-(CH₂)_n-N(R12)₂, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, O-[(C₁-C₄)-Alkyl], S(O)_m-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl] substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R15 H, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest mit Fluoratomen substituiert sein kann;
- R16 Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, 3-Hydroxy-azetidin-1-yl, Piperidin-1-yl, 3-Hydroxy-piperidin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperidin-1-yl, 4-oxo-piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3-Pyrrolidinol-1-yl, Morpholin-N-yl, Piperazin-1-yl, 4-[(C₁-C₆)-Alkyl]piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Piperazin-2,3-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-4-yl, Thiomorpholin-1,1-Dioxid-4-yl, NH-(CH₂)_r-OH, NH-CH(CH₂OH)₂, NH-C(CH₂OH)₃, N[(C₁-C₄)-Alkyl-OH]₂, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-COOH, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Aryl)]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CONH₂, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-COOH, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-(CH₂)_r-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₃H, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₂-NH₂,

wobei die Alkohol (OH)- oder Keton (C=O)-Funktionen durch F oder CF₂ ersetzt sein können;

- R18 (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl] substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R20 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;
- R21 H, F, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CO)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl;
- R22 H, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia



Ia

worin bedeuten

R, R' unabhängig voneinander H, Aryl, (C₁-C₄)-Alkyl, wobei (C₁-C₄)-Alkyl oder der Arylrest substituiert sein kann mit Halogen;

oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom durch O, S(O)_m, NR13 oder NR15 ersetzt sein kann;

m 0, 1, 2;

n 0, 1, 2;

q 1, 2, 3;

r 2, 3;

v 0, 1, 2;

A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R1, R2, R3, R4, R5 entfällt,
oder R2-D=E-R3 oder R4-G=L-R5 haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit -(CH₂)₃- oder -(CH₂)₄- zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

R1, R2, R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, OCF₃, O-R11, NR13R15, S(O)_m-R12, SO₂-NH₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NH-CO-NHR12, SO₂-NH-CO-R16, SO₂-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-NH-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SO₂-R16, SF₅, CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-O[(C₃-C₄)-Cycloalkyl], CO-NH₂, CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, C(=NH)-NH₂, C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, (CH₂)_n-C(=NSO₂-

R12)NH₂, CO-NH-SO₂-R16, CO-NH-SO₂-NHR12, CO-R16, COOH, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-Aryl, CO-Heteroaryl, CH(OH)-Aryl, CH(OH)-Heteroaryl, CHF-Aryl, CHF-Heteroaryl, CF₂-Aryl, CF₂-Heteroaryl, CH₂-OH, CH₂-CN, CH₂-O-R12, CH₂-O-(CH₂)_q-COOH,

wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃,

(C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,

Aryl, Heteroaryl,

(CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl],

(CH₂)_n-CO-NH₂, (CH₂)_n-COOH,

(CH₂)_n-P(O)(OH)[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)₂,

(CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂,

(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂,

(CH₂)_n-CO-R16,

(CH₂)_n-OH, (CH₂)_n-O-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-O-

(CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-

(CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(OH)[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-

(CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-

SO₃H, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl],

(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR21R22-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR21R22-

CONH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR21R22-COOH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-R16,

(CH₂)_n-O-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_r-OH, O-R13, OCF₃,

(CH₂)_n-NH₂, (CH₂)_n-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,

(CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-P(O)(OH)₂,

(CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₃H,

(CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-NH₂,

$(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CR}_2\text{R}_2\text{2-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CR}_2\text{R}_2\text{2-CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CR}_2\text{R}_2\text{2-COOH}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-}[(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_q\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_q\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-R16}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-NH}_2\text{)-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-NH}_2\text{)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl)-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-(CH}_2)_r\text{-OH}$
 $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{SO}_2\text{-N=CH-N(CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH-(CH}_2)_r\text{-OH}$, $\text{SO}_2\text{-NH-(CH}_2)_r\text{-NH}_2$, SF_5 ,
 $(\text{CH}_2)_q\text{-CN}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-NHR12}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NHOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)(R16)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR13)NHR12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR12)NR12R13}$,
wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl], CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

wobei eines der Restepaare R7 und R8, oder R8 und R9, oder R9 und R10 jeweils gemeinsam die Gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bilden kann, worin bis zu zwei $-\text{CH}_2-$ Gruppen durch $-\text{O}-$ ersetzt sein können und wobei die Gruppen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ mit F, (C_1-C_8) -Alkyl oder $=\text{O}$ substituiert sein können;

Q1 und Q2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6) -Alkyl, F, OH, OR18, oder Q1 und Q2 bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom ($=\text{O}$) oder sie bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Carbocyclus mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R11 H, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -Aryl, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[O- (C_1-C_4) -Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[O- (C_3-C_6) -Cycloalkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[(C_1-C_4)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[(C_3-C_6)-Cycloalkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-Aryl, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-Heteroaryl, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[O- $(\text{CH}_2)_v$ -Aryl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[O- $(\text{CH}_2)_v$ -Heteroaryl], $(\text{CH}_2)_q$ -CO-NH₂, $(\text{CH}_2)_q$ -COOH, $(\text{CH}_2)_n$ -P(O)[O- (C_1-C_4) -Alkyl]₂, $(\text{CH}_2)_n$ -P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, $(\text{CH}_2)_n$ -P(O)(OH)₂, $(\text{CH}_2)_n$ -SO₃H, $(\text{CH}_2)_n$ -SO₂-NH₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-[(C_1-C_4)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-N[(C_1-C_4)-Alkyl]₂, (C_2-C_6) -Alkenyl-CO-O[(C_1-C_4)-Alkyl], (C_2-C_6) -Alkenyl-CONH₂, (C_2-C_6) -Alkenyl-COOH, (C_2-C_6) -Alkynyl-CO-O[(C_1-C_6)-Alkyl], (C_2-C_6) -Alkynyl-CONH₂, (C_2-C_6) -Alkynyl-COOH, $(\text{CH}_2)_n$ -CR21[(CO-O(C_1-C_4)-Alkyl)]₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CR21(CONH₂)₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CR21(COOH)₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CR21R22CO-O[(C_1-C_4)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CR21R22CONH₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CR21R22COOH, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-R16, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-O[(C_1-C_4)]-Alkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-O[(C_3-C_6)]-Cycloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-O- $(\text{CH}_2)_n$ -Aryl, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-NH₂, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-NH-[(C_1-C_4)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-N[(C_1-C_4)-Alkyl]₂, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-NH-[(C_3-C_6)-Cycloalkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-COOH, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-C(CH₃)₂-CO-O[(C_1-C_4)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-C(CH₃)₂-CONH₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C_1-C_4) -Alkyl, O- (C_1-C_4) -Alkyl, S(O)_m- (C_1-C_4) -Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C_1-C_6)-Alkyl

substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

- R12 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können, und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R13 H, SO₂-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-(CH₂)_n-NH-R12, SO₂-(CH₂)_n-N(R12)₂, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, O-[(C₁-C₄)-Alkyl], S(O)_m-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl] substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R15 H, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest mit Fluoratomen substituiert sein kann;
- R16 Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, 3-Hydroxy-azetidin-1-yl, Piperidin-1-yl, 3-Hydroxy-piperidin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperidin-1-yl, 4-oxo-piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3-Pyrrolidinol-1-yl, Morpholin-N-yl, Piperazin-1-yl, 4-[(C₁-C₆)-Alkyl]piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Piperazin-2,3-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-4-yl, Thiomorpholin-1,1-Dioxid-4-yl, NH-(CH₂)_r-OH, NH-CH(CH₂OH)₂, NH-C(CH₂OH)₃, N[(C₁-C₄)-Alkyl-OH]₂, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-COOH, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Aryl)]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CONH₂, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-COOH, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-(CH₂)_r-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₃H, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₂-NH₂,

wobei die Alkohol (OH)- oder Keton (C=O)-Funktionen durch F oder CF₂ ersetzt sein können;

- R18 (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl] substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R21 H, F, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CO)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl;
- R22 H, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;
- R30, R31, R32 unabhängig voneinander R11, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (CH₂)_n-O-R11, O-R13, OCF₃, (CH₂)_n-NH-R11, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-COOH]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CONH₂]₂, (CH₂)_n-NH-R13, (CH₂)_n-N(R13)₂, (CH₂)_n-NH-SO₂-R16, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-R12, (CH₂)_n-NR12-CO-R16, (CH₂)_n-NR12-CO-NR12R13, (CH₂)_n-NR12-CO-N(R12)₂, (CH₂)_n-NR12-CO-NHR11, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R16, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NHR12, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-COOH, S(O)_m-R12, SO₂-R16, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NHR12, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SF₅, COOH, CO-NH₂, (CH₂)_q-CN, (CH₂)_n-CO-NH-piperidin-1-yl, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-NHR12, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-R18, (CH₂)_n-C(=NH)-NHOH, (CH₂)_n-C(=NR13)NHR12, (CH₂)_n-

$C(=NR_{12})NR_{12}R_{13}$, $(CH_2)_n-C(=NSO_2-R_{12})NH_2$, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C_1-C_4) -Alkyl, $O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $S(O)_m-(C_1-C_4)$ -Alkyl, SO_2-NH_2 , $COOH$, $CONH_2$, $CO-O(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia, worin bedeuten

R, R' (C_1-C_4) -Alkyl;

oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen;

m 0, 1, 2;

n 0, 1, 2;

A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R1, R2, R3, R4, R5 entfällt, oder R2-D=E-R3 oder R4-G=L-R5 haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit $-(CH_2)_3-$ oder $-(CH_2)_4-$ zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

R1, R2, R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF_3 , (C_1-C_4) -Alkyl, $(CH_2)_n$ -Aryl, OCF_3 , $O-R_{11}$, $NH-(SO_2)-[(C_1-C_4)$ -Alkyl], $S(O)_m-(C_1-C_4)$ -Alkyl), SO_2-R_{16} , SO_2-NH_2 , $SO_2-NH-[(C_1-C_4)$ -Alkyl], $SO_2-NH-(CH_2)_n$ -Aryl, $SO_2-N[(C_1-C_4)$ -Alkyl] $_2$, SF_5 , $CO-O[(C_1-C_4)$ -Alkyl], $COOH$, $CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl, wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br;

Q1 und Q2 H,
oder Q1 und Q2 bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom (=O);

R11 (C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R16 Piperidin-1-yl, Morpholin-N-yl;

R30, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, F, Cl, Br, CF₃, -O-(C₁-C₈)-Alkyl, -COOH, -COO-(C₁-C₈)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen p gleich 1 ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen R₆ gleich CH₂-Aryl ist, wobei Aryl substituiert sein kann.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen R₆ gleich (C=O)-Aryl ist, wobei Aryl substituiert sein kann.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen R und R' gleich Methyl ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen A gleich CH ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen A gleich N ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen D gleich CH ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen D gleich N ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen E gleich CH ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen E gleich N ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen einer der Reste R1, R2, R3, R4 und R5 ungleich H ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen zwei der Reste R1, R2, R3, R4 und R5 ungleich H sind.

Können Reste oder Substituenten (wie z.B. R12) mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereoisomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereoisomere. Die Trennung der Gemische erfolgt z. B. auf chromatographischem Weg.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Tautomere, Racemate, racemischen Mischungen, Stereoisomerengemische, reinen Stereoisomere, Diastereoisomerengemische, reinen Diastereoisomere. Die Trennung der Gemische erfolgt z. B. auf chromatographischem Weg.

Die Alkylreste in den Substituenten R1 bis R18 und R und R' können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichem Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze und Solvate wie hierin beschrieben.

Unter einem Alkylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit einem bis acht Kohlenstoffatomen verstanden, wie z.B. Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Hexyl, Heptyl, Octyl. Die Alkylreste können einfach oder mehrfach wie oben beschrieben substituiert sein.

Unter einem Cycloalkylrest wird ein einen oder mehrere Ringe enthaltendes Ringssystem, welches gesättigt oder partiell ungesättigt (mit einer oder zwei Doppelbindungen) vorliegt, verstanden, das ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebaut ist, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl oder Adamantyl.

Die Cycloalkylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen wie oben beschrieben substituiert sein.

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

Die Arylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen wie oben beschrieben substituiert sein.,

Unter Heteroarylrest werden aromatische Ringe und Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heteroarylrest mit Benzolkernen kondensiert ist. Ebenso fallen darunter Systeme, bei welchen eine oder mehrere CH-Gruppe(n) durch C=O oder C=S, vorzugsweise C=O, ersetzt ist (sind).

Geeignete Heteroarylreste sind z.B. Furyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Indolyl, Indolinyll, Pyrimidinyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thienyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Tetrazolyl, Isoxazolyl, Pyridazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl; das 2H-Pyridazin-3-on-, Dihydropyridazin-3,6-dion-, Imidazolidin-2-on-, 1,3-Dihydro-imidazol-2-on-, Imidazolidin-2,5-dion-, Chinolin-, Isochinolin-, Chinoxalin-, Chinazolin-, Benzo[1,3]dioxol-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-, 4H-Benzo[1,3]dioxin- oder 3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-System.

Die Verknüpfung mit den Heteroarylresten kann an jedem der dafür in Frage kommenden Atome erfolgen; so kann z. B. Pyridyl sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl stehen; Thienyl sowohl für 2- als auch 3-Thienyl stehen; Furyl sowohl für 2- als auch 3-Furyl stehen.

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Die Heteroarylreste können ein- oder mehrfach mit geeigneten Gruppen wie oben beschrieben substituiert sein.

Die Erfindung umfasst auch Solvate oder Hydrate der Verbindungen der Formel I.

Die Verbindungen der Formel I stellen Cannabinoid 1 Rezeptor (CB1R) Modulatoren dar und sind als solche beim Menschen und bei Tieren zur Behandlung oder zur Verhütung von Krankheiten geeignet, die auf einer Störung des Endocannabinoid-systems beruhen.

Zum Beispiel, und nicht einschränkend, sind die Verbindungen der Formel I als psychotrope Medikamente nützlich, insbesondere zur Behandlung psychiatrischer Störungen, darunter Angstzustände, Depressionen, Gemütsstörungen, Schlaflosigkeit, Delirien, Zwangsneurosen, generelle Psychosen, Schizophrenie, Defizit der Aufmerksamkeit und Hyperaktivität (ADHS) bei hyperkinetischen Kindern, sowie zur Behandlung von Störungen in Zusammenhang mit dem Gebrauch psychotroper Substanzen, insbesondere in dem Fall eines Missbrauchs einer Substanz und/oder einer Abhängigkeit von einer solchen Substanz, darunter

Alkoholabhängigkeit und Nikotinabhängigkeit aber auch Abhängigkeit von Kokain, Methamphetamin und Heroin (siehe z.B. Behavioural Pharmacology 2005, 16:275–296).

Übersichten über CB1R-vermittelte therapeutische Eingriffsmöglichkeiten finden sich z. B. in Ken Mackie: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 46, 101-122 (2006), S. C. Black: Curr. Opin. Investig. Drugs 5, 389-394 (2004), V. Di Marzio et al.: Nat. Rev. Drug Discov. 3, 771-784 (2004), B. Le Foll et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 312, 875-883 (2005) oder L. Walter et al.: Br. J. Pharmacol. 141, 775-785 (2004).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können als Medikamente zur Behandlung von Migräne, Stress, Krankheiten psychosomatischen Ursprungs, Panikattackenkrisen, Epilepsie, Bewegungsstörungen, insbesondere Dyskinesien oder Parkinsonsche Krankheit, Zittern und Dystonie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin auch als Medikamente zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, geistiger Defekte, insbesondere zur Behandlung der Altersdemenzen, der Alzheimer'schen Krankheit sowie zur Behandlung verminderter Aufmerksamkeit oder Wachsamkeit verwendet werden.

Ferner können die Verbindungen der Formel I als Neuroprotektoren, zur Behandlung von Ischämie, Schädelverletzungen und Behandlung neurodegenerativer Krankheiten, darunter Chorea, Chorea Huntington, Tourette-Syndrom, verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können ferner als Medikamente bei der Schmerzbehandlung verwendet werden; dazu zählen neuropathische Schmerzen, akute periphere Schmerzen, chronische Schmerzen entzündlicher Herkunft.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin als Medikamente zur Behandlung von Essstörungen (z. B. zwanghafte Essanfälle (binge eating disorder), Anorexie und Bulimie), zur Behandlung der Sucht nach Süßigkeiten, Kohlenhydraten, Drogen, Alkohol oder anderen suchterzeugenden Substanzen dienen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind besonders geeignet zur Behandlung der Adipositas oder der Bulimie sowie zur Behandlung von Diabetes Typ II wie auch zur Behandlung von Dyslipidämien und des metabolischen Syndroms. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind daher zur Behandlung der Adipositas und der Gefahren in Zusammenhang mit Adipositas, insbesondere der kardiovaskulären Gefahren, nützlich.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als Medikamente zur Behandlung gastrointestinaler Störungen, zur Behandlung von Durchfällen, von Magen-Darmgeschwüren, von Erbrechen, von Blasenleiden und Störungen des Wasserlassens, von Störungen endokrinen Ursprungs, von kardiovaskulären Problemen, von niedrigem Blutdruck, des hämorrhagischen Schocks, des septischen Schocks, chronischer Leberzirrhose, Lebersteatose, der nicht alkoholischen Steatohepatitis, von Asthma, des Raynaudschen Syndroms, des Glaukoms, von Fruchtbarkeitsbeschwerden, Schwangerschaftsunterbrechung, Frühgeburt, Entzündungserscheinungen, Krankheiten des Immunsystems, insbesondere autoimmun- und neuroinflammatorische, wie zum Beispiel rheumatische Gelenkentzündung, reaktive Arthritis, von Krankheiten, die zu Demyelinisation führen, der multiplen Sklerose, von Infektionskrankheiten und viralen Erkrankungen, wie zum Beispiel von Enzephalitis, ischämischem Schlaganfall sowie als Medikamente zur Krebschemotherapie, zur Behandlung des Guillain-Barré-Syndroms und zur Behandlung der Osteoporose verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin auch als Medikamente zur Behandlung des Syndroms der polycystischen Ovarien (PCOS, polycystic ovary syndrome) Verwendung finden.

Gemäß der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I besonders nützlich zur Behandlung psychotischer Beschwerden, insbesondere der Schizophrenie, verminderter Aufmerksamkeit und Hyperaktivität (ADHS) bei hyperkinetischen Kindern, zur Behandlung von Essstörungen und der Adipositas, zur Behandlung des Diabetes Typ II, zur Behandlung von Gedächtnisdefiziten und kognitiven Defiziten, zur Behandlung der Alkoholsucht, der Nikotinsucht, das heißt für die Alkohol- und Tabakentwöhnung.

Ganz besonders nützlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zur Behandlung und Verhütung von Essstörungen Appetitstörungen, metabolischen Störungen, gastrointestinalen Störungen, Entzündungserscheinungen, Erkrankungen des Immunsystems, psychotischen Störungen, der Alkoholsucht und der Nikotinsucht.

Gemäß einem ihrer Aspekte bezieht sich die Erfindung auf den Gebrauch einer Verbindung der Formel I, ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze und deren Solvate oder Hydrate zur Behandlung der oben angegebenen Störungen und Erkrankungen.

Die Verbindung(en) der Formel I können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände

können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polylvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allge-

meinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnungsmittel und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 12 genannt sind; alle Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 1 genannt sind; alle Diuretika, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 36 genannt sind; alle Lipidsenker, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 58 genannt sind. Sie können mit der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Erfolgt die Gabe der Wirkstoffe durch getrennte Verabreichung der Wirkstoffe, so kann diese gleichzeitig oder nacheinander erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2006, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus[®] (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964 oder Levemir[®] (insulin detemir), Humalog^(R) (Insulin Lispro), Humulin^(R),

VIAject™, SuliXen^(R) oder solche, wie sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera[®], Nasulin™, oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex) oder Oral-lyn™ (Generex Biotechnology) oder Technosphere^(R) Insulin (MannKind) oder Cobalamin™ orales Insulin oder Insuline, wie sie in WO2007128815, WO2007128817, WO2008034881, WO2008049711 beschrieben sind oder Insuline, die transdermal verabreicht werden können;

GLP-1-Derivate und GLP-1 Agonisten wie z.B. Exenatide oder spezielle Zubereitungen davon, wie sie z.B. in WO2008061355 beschrieben sind, Liraglutide, Taspoglutide (R-1583), Albiglutide, Lixisenatide oder diejenigen die in WO 98/08871, WO2005027978, WO2006037811, WO2006037810 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), AVE-0010, BIM-51077 (R-1583, ITM-077), PC-DAC:Exendin-4 (ein Exendin-4 Analogon, welches kovalent an rekombinantes menschliches Albumin gebunden ist), CVX-73, CVX-98 und CVx-96 (GLP-1 Analoga, welche kovalent an einen monoklonalen Antikörper gebunden sind, der spezifische Bindungsstellen für das GLP-1 Peptid aufweist), CNTO-736 (ein GLP-1 Analogon, welches an eine Domäne gebunden ist, welche den Fc-Teil eines Antikörpers beinhaltet), PGC-GLP-1 (GLP-1 gebunden an einen Nanocarrier), Agonisten wie sie z.B. bei D. Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104 (2007) 943 beschrieben sind, solche wie sie in WO2006124529, WO2007124461, WO2008062457, WO2008082274, WO2008101017, WO2008081418, WO2008112939, WO2008112941, WO2008113601, WO2008116294, WO2008116648, WO2008119238 beschrieben sind, Peptide wie z.B. Obinipitide (TM-30338), Amylinrezeptor Agonisten, wie sie z.B. in WO2007104789 beschrieben sind, Analoga des humanen GLP-1, wie sie in WO2007120899, WO2008022015, WO2008056726 beschrieben sind, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Antidiabetika umfassen auch Agonisten des Glukose-abhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) Rezeptors wie sie z.B. in WO2006121860 beschrieben sind.

Antidiabetika umfassen auch das Glukose-abhängige insulinotrope Polypeptid (GIP) wie auch analoge Verbindungen wie sie z.B. in WO2008021560 beschrieben sind.

Antidiabetika umfassen auch Analoga und Derivate des Fibroblastenwachstumsfaktors 21 (FGF-21, fibroblast growth factor 21).

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulfonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, PPAR- und RXR-Modulatoren, Glukosidase-Inhibitoren, Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase, Glukagonrezeptor-Antagonisten, Glukokinaseaktivatoren, Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4), Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. Pinacidil, Cromakalim, Diazoxid oder solche wie sie bei R. D. Carr et al., *Diabetes* **52**, 2003, 2513-2518, bei J. B. Hansen et al, *Current Medicinal Chemistry* **11**, 2004, 1595-1615, bei T. M. Tagmose et al., *J. Med. Chem.* **47**, 2004, 3202-3211 oder bei M. J. Coghlan et al., *J. Med. Chem.* **44**, 2001, 1627-1653 beschrieben sind, oder diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption, Modulatoren der natrium-abhängigen Glukosetransporter 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2), Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 β -HSD1), Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP-1B), Nikotinsäurerezeptoragonisten,

Inhibitoren der hormon-sensitiven bzw. endothelialen Lipasen,
Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC1 und/oder ACC2) oder
Inhibitoren der GSK-3 beta.

Weiterhin sind umfasst den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie
antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,
HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren,
Farnesoid X Rezeptor (FXR) Modulatoren,
Fibrate,
Cholesterinresreptionsinhibitoren,
CETP-Inhibitoren,
Gallensäureresorptionsinhibitoren,
MTP-Inhibitoren,
Agonisten des Estrogenrezeptors gamma (ERR α Agonisten),
Sigma-1 Rezeptorantagonisten,
Antagonisten des Somatostatin 5 Rezeptors (SST5 Rezeptor);
Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern und
Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, z.B.

Sulfonylharnstoffe, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliclazide oder Glimepirid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Tablette verabreicht, die sowohl Glimepirid enthält, welches schnell freigesetzt wird wie auch Metformin enthält, welches über einen längeren Zeitraum freigesetzt wird (wie z.B. in US2007264331, WO2008050987, WO2008062273 beschrieben).

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinide, Nateglinid oder Mitiglinide verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I mit einer Kombination von Mitiglinide mit einem Glitazon, z.B. Pioglitazon Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I mit einer Kombination von Mitiglinide mit einem alpha-Glukosidaseinhibitor verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit antidiabetischen Verbindungen, wie sie in WO2007095462, WO2007101060, WO2007105650 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit antihypoglykämischen Verbindungen, wie sie in WO2007137008, WO2008020607 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylnmethoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonisten, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, Gl 262570, R-483, CS-011 (Rivoglitazon), DRL-17564, DRF-2593 (Balaglitazon), INT-131, T-2384 oder solchen, wie sie in WO2005086904, WO2007060992, WO2007100027, WO2007103252, WO2007122970, WO2007138485, WO2008006319, WO2008006969, WO2008010238, WO2008017398, WO2008028188, WO2008066356, WO2008084303, WO2008089461-WO2008089464, WO2008093639, WO2008096769, WO2008096820, WO2008096829, US2008194617, WO2008099944, WO2008108602, WO2008109334, WO2008126731, WO2008126732 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Competact™, einer festen Kombination von Pioglitazon Hydrochlorid mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Tandemact™, einer festen Kombination von Pioglitazon mit Glimepid, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Pioglitazon Hydrochlorid mit einem Angiotensin II Agonisten, wie z.B. TAK-536, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR alpha Agonisten bzw. gemischten PPAR alpha/PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945, LY-518674, CP-900691, BMS-687453, BMS-711939 oder solchen wie sie in WO2001040207, WO2002096894, WO2005097076, WO2007056771, WO2007087448, WO2007089667, WO2007089557, WO2007102515, WO2007103252, JP2007246474, WO2007118963, WO2007118964, WO2007126043, WO2008006043, WO2008006044, WO2008012470, WO2008035359, WO2008087365, WO2008087366, WO2008087367, WO2008117982 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. Naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat), MBX-213, KY-201 oder wie in WO 00/64888, WO 00/64876, WO03/020269, WO2004024726, WO2007099553, US2007276041, WO2007085135, WO2007085136, WO2007141423, WO2008016175, WO2008053331, WO2008109697, WO2008109700, WO2008108735 oder in J.P.Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW-501516 oder wie sie in WO2006059744,

WO2006084176, WO2006029699, WO2007039172-WO2007039178, WO2007071766, WO2007101864, US2007244094, WO2007119887, WO2007141423, US2008004281, WO2008016175, WO2008066356, WO2008071311, WO2008084962, US2008176861 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem pan-SPPARM (selective PPAR modulator alpha, gamma, delta), wie z.B. GFT-505 oder solchen wie sie in WO2008035359 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Metaglidasen oder mit MBX-2044 oder anderen partiellen PPAR gamma Agonisten/Antagonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose oder solchen, wie sie z.B. in WO2007114532, WO2007140230, US2007287674, US2008103201, WO2008065796, WO2008082017 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Hemmstoff der Glykogenphosphorylase, wie z.B. PSN-357 oder FR-258900 oder solchen wie in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31, WO2005067932, WO2008062739, WO2008099000, WO2008113760 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. A-770077 oder NNC-25-2504 oder wie in WO2004100875, WO2005065680, WO2006086488, WO2007047177, WO2007106181, WO2007111864, WO2007120270, WO2007120284, WO2007123581, WO2007136577, WO2008042223, WO2008098244 beschrieben, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Antisense-Verbindung, z.B. ISIS-325568, verabreicht, welche die Produktion des Glukagonrezeptors inhibiert.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. in WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923, WO2006112549, WO2006125972, WO2007017549, WO2007017649, WO2007007910, WO2007007040-42, WO2007006760-61, WO2007006814, WO2007007886, WO2007028135, WO2007031739, WO2007041365, WO2007041366, WO2007037534, WO2007043638, WO2007053345, WO2007051846, WO2007051845, WO2007053765, WO2007051847, WO2007061923, WO2007075847, WO2007089512, WO2007104034, WO2007117381, WO2007122482, WO2007125103, WO2007125105, US2007281942, WO2008005914, WO2008005964, WO2008043701, WO2008044777, WO2008047821, US2008096877, WO2008050117, WO2008050101, WO2008059625, US2008146625, WO2008078674, WO2008079787, WO2008084043, , WO2008084044, WO2008084872, WO2008089892, WO2008091770, WO2008075073, WO2008084043, WO2008084044, WO2008084872, WO2008084873, WO2008089892, WO2008091770, JP2008189659, WO2008104994, WO2008111473, WO2008116107, WO2008118718, WO2008120754 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glukoneogenese, wie sie z. B. in FR-225654, WO2008053446 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) wie z.B. MB-07729, CS-917 (MB-06322) oder MB-07803 oder solchen wie sie in WO2006023515, WO2006104030, WO2007014619, WO2007137962, WO2008019309, WO2008037628 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4), wie z. B. KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), wie sie z. B. in WO2004101528 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), Sitagliptin (MK-0431), Sitagliptin Phosphat, Saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200 (Melogliptin), GW-825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279 oder ein anderes Salz davon, S-40010, S-40755, PF-00734200, BI-1356, PHX-1149, Alogliptin Benzoat, Linagliptin, Melogliptin oder solchen Verbindungen wie sie in WO2003074500, WO2003106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005037828, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, WO2006015691, WO2006015701, WO2006015699, WO2006015700, WO2006018117, WO2006099943, WO2006099941, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006085685, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO2006111261, US2006890898, US2006803357, US2006303661, WO2007015767 (LY-2463665), WO2007024993, WO2007029086, WO2007063928, WO2007070434, WO2007071738, WO2007071576, WO2007077508, WO2007087231, WO2007097931, WO2007099385, WO2007100374, WO2007112347, WO2007112669, WO2007113226, WO2007113634, WO2007115821, WO2007116092, US2007259900, EP1852108, US2007270492, WO2007126745, WO2007136603, WO2007142253, WO2007148185, WO2008017670, US2008051452, WO2008027273, WO2008028662, WO2008029217, JP2008031064, JP2008063256, WO2008033851, WO2008040974, WO2008040995, WO2008060488, WO2008064107, WO2008066070, WO2008077597, JP2008156318, WO2008087560, WO2008089636, WO2008093960, WO2008096841, WO2008101953, WO2008118848, WO2008119005, WO2008119208, WO2008120813, WO2008121506 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Janumet™, einer festen Kombination von Sitagliptin Phosphat mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Eucreas^(R), einer festen Kombination von Vildagliptin mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Alogliptin Benzoat mit Pioglitazone verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von eines Salzes von Sitagliptin mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit omega-3-Fettsäuren oder omega-3-Fettsäureestern, wie z.B. in WO2007128801 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von eines Salzes von Sitagliptin mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer die Insulinsekretion verstärkende Substanz, wie z. B. KCP-265 (WO2003097064), oder solchen wie sie in WO2007026761, WO2008045484, US2008194617 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Agonisten des glucose-abhängigen insulinotropischen Rezeptors (GDIR) wie z. B. APD-668 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268, SAR 7226, SGL-5083, SGL-5085, SGL-5094, ISIS-388626, Sergliflozin oder Dapagliflozin oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597, WO2006073197, WO2006080577, WO2006087997, WO2006108842, WO2007000445, WO2007014895,

WO2007080170, WO2007093610, WO2007126117, WO2007128480, WO2007129668, US2007275907, WO2007136116, WO2007143316, WO2007147478, WO2008001864, WO2008002824, WO2008013277, WO2008013280, WO2008013321, WO2008013322, WO2008016132, WO2008020011, JP2008031161, WO2008034859, WO2008042688, WO2008044762, WO2008046497, WO2008049923, WO2008055870, WO2008055940, WO2008069327, WO2008070609, WO2008071288, WO2008072726, WO2008083200, WO2008090209, WO2008090210, WO2008101586, WO2008101939, WO2008116179, WO2008116195, US2008242596 oder von A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 β -HSD1), wie z. B. BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739, INCB-20817, DIO-92 ((-)-Ketoconazol) oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005063247, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109, WO2006074244, WO2006078006, WO2006106423, WO2006132436, WO2006134481, WO2006134467, WO2006135795, WO2006136502, WO2006138508, WO2006138695, WO2006133926, WO2007003521, WO2007007688, US2007066584, WO2007029021, WO2007047625, WO2007051811, WO2007051810, WO2007057768, WO2007058346, WO2007061661, WO2007068330, WO2007070506, WO2007087150, WO2007092435, WO2007089683, WO2007101270, WO2007105753, WO2007107470, WO2007107550, WO2007111921, US2007207985, US2007208001, WO2007115935, WO2007118185, WO2007122411, WO2007124329, WO2007124337, WO2007124254, WO2007127688, WO2007127693, WO2007127704, WO2007127726, WO2007127763, WO2007127765, WO2007127901, US2007270424, JP2007291075, WO2007130898, WO2007135427, WO2007139992, WO2007144394, WO2007145834, WO2007145835,

WO2007146761, WO2008000950, WO2008000951, WO2008003611, WO2008005910, WO2008006702, WO2008006703, WO2008011453, WO2008012532, WO2008024497, WO2008024892, WO2008032164, WO2008034032, WO2008043544, WO2008044656, WO2008046758, WO2008052638, WO2008053194, WO2008071169, WO2008074384, WO2008076336, WO2008076862, WO2008078725, WO2008087654, WO2008088540, WO2008099145, WO2008101885, WO2008101886, WO2008101907, WO2008101914, WO2008106128, WO2008110196, WO2008119017, WO2008120655, WO2008127924 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP-1B), wie sie z. B. in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, WO2005116003, WO2005116003, WO2006007959, DE 10 2004 060542.4, WO2007009911, WO2007028145, WO2007067612-615, WO2007081755, WO2007115058, US2008004325, WO2008033455, WO2008033931, WO2008033932, WO2008033934, WO2008089581 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des GPR109A (HM74A Rezeptor Agonisten; NAR-Agonisten (Nikotinsäurerezeptoragonisten)), wie z.B. Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-0524A (Laropiprant) oder MK-0524 oder solchen Verbindungen, wie sie in WO2004041274, WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242, WO2006085108, WO2006085112, WO2006085113, WO2006124490, WO2006113150, WO2007017261, WO2007017262, WO2007017265, WO2007015744, WO2007027532, WO2007092364, WO2007120575, WO2007134986, WO2007150025, WO2007150026, WO2008016968, WO2008051403, WO2008086949, WO2008091338, WO2008097535, WO2008099448, US2008234277, WO2008127591 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Niacin mit Simvastatin verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-0524A (Laropiprant) verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-0524A (Laropiprant) und mit Simvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure oder einem anderen Nicotinsäurerezeptoragonisten und einem Prostaglandin DP Rezeptorantagonisten, wie z.B. solchen wie sie in WO2008039882 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des GPR116, wie sie z.B. in WO2006067531, WO2006067532 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR40, wie sie z.B. in WO2007013689, WO2007033002, WO2007106469, US2007265332, WO2007123225, WO2007131619, WO2007131620, WO2007131621, US2007265332, WO2007131622, WO2007136572, WO2008001931, WO2008030520, WO2008030618, WO2008054674, WO2008054675, WO2008066097, US2008176912 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR119 (G-Protein-gekoppelter Glukose-abhängiger insulinotroper Rezeptor), wie z.B. PSN-119-1, PSN-821, PSN-119-2, MBX-2982 oder solchen wie sie z. B. in WO2004065380, WO2005061489 (PSN-632408), WO2006083491, WO2007003960-62 und WO2007003964, WO2007035355, WO2007116229, WO2007116230, WO2008005569, WO2008005576, WO2008008887, WO2008008895, WO2008025798, WO2008025799, WO2008025800, WO2008070692, WO2008076243, WO200807692, WO2008081204, WO2008081205,

WO2008081206, WO2008081207, WO2008081208, WO2008083238, WO2008085316, WO2008109702 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR120, wie sie z.B. in EP1688138, WO2008066131, WO2008066131, WO2008103500, WO2008103501 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase (HSL) und/oder Phospholipasen, wie z. B. in WO2005073199, WO2006074957, WO2006087309, WO2006111321, WO2007042178, WO2007119837, WO2008122352, WO2008122357 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der endothelialen Lipase, wie z. B. in WO2007110216 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Phospholipase A2 Inhibitor wie z.B. Darapladib oder A-002 oder solchen, wie sie in WO2008048866, WO2008048867 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Myricitrin, einem Lipase-Inhibitor (WO2007119827), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glykogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta), wie z. B. in US2005222220, WO2005085230, WO2005111018, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727, WO2004046117, WO2007073117, WO2007083978, WO2007120102, WO2007122634, WO2007125109, WO2007125110, US2007281949, WO2008002244, WO2008002245, WO2008016123, WO2008023239, WO2008044700, WO2008056266, WO2008057940, WO2008077138, EP1939191, EP1939192, WO2008078196, WO2008094992,

WO2008112642, WO2008112651, WO2008113469, WO2008121063, WO2008121064 beschrieben.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK), wie z.B. solchen, wie in WO2004074288 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Phosphoinositidkinase-3 (PI3K), wie z.B. solchen, wie in WO2008027584, WO2008070150, WO2008125833, WO2008125835, WO2008125839 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Serum/Glucocorticoid regulierten Kinase (SGK), wie z. B. in WO2006072354, WO2007093264, WO2008009335, WO2008086854 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator des Glucocorticoidrezeptors, wie z. B. in WO2008057855, WO2008057856, WO2008057857, WO2008057859, WO2008057862, WO2008059867, WO2008059866, WO2008059865, WO2008070507, WO2008124665, WO2008124745 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator des Mineralocorticoidrezeptors (MR), wie z. B. Drospirenone, oder solchen wie sie in WO2008104306, WO2008119918 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Protein Kinase C beta (PKC beta), wie z. B. Ruboxistaurin, oder solchen wie sie in WO2008096260, WO2008125945 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Protein Kinase D, wie z. B. Doxazosin (WO2008088006), verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aktivator der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK), wie sie z. B. in WO2007062568, WO2008006432, WO2008016278, WO2008016730, WO2008083124 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Ceramidkinase, wie sie z. B. in WO2007112914, WO2007149865 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der MAPK-interagierenden Kinase 1 oder 2 (MNK1 oder 2), wie sie z.B. in WO2007104053, WO2007115822, WO2008008547, WO2008075741 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der „I-kappaB kinase“ (IKK Inhibitoren), wie sie z. B. in WO2001000610, WO2001030774, WO2004022057, WO2004022553, WO2005097129, WO2005113544, US2007244140, WO2008099072, WO2008099073, WO2008099073, WO2008099074, WO2008099075 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der NF-kappaB (NFKB) Aktivierung, wie sie z. B. Salsalate verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der ASK-1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), wie sie z. B. in WO2008016131 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGC_oA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin, L-659699, BMS-644950 oder solchen, wie sie in US2007249583, WO2008083551 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Farnesoid X Rezeptor (FXR) Modulatoren, wie z.B. WAY-362450 oder solchen wie in WO2003099821, WO2005056554, WO2007052843, WO2007070796, WO2007092751, JP2007230909, WO2007095174, WO2007140174, WO2007140183, WO2008000643, WO2008002573, WO2008025539, WO2008025540, JP2008214222 beschrieben, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Liganden des Leber X Rezeptors (liver X receptor; LXR), wie z.B. in WO2007092965, WO2008041003, WO2008049047, WO2008065754, WO2008073825, US2008242677 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, oder solchen wie sie in WO2008093655 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Fibraten, wie z.B. dem Cholinsalz von Fenofibrat (SLV-348), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Fibraten, wie z.B. dem Cholinsalz von Fenofibrat und einem HMGCoA Reduktase Inhibitor, wie z.B. Rosuvastatin, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Bezafibrat und Diflunisal verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Fenofibrat oder einem Salz davon mit Simvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Cerivastatin, Pravastatin, Pitavastatin oder Atorvastatin verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Synordia (R), einer festen Kombination von Fenofibrat mit Metformin, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphat; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) oder mit Verbindungen, wie in WO2002066464, WO2005000353 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) oder WO2005044256 oder WO2005062824 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB) und WO2006017257 (Phenomix) oder WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) oder wie in WO2002050060, WO2002050068, WO2004000803, WO2004000804, WO2004000805, WO2004087655, WO2004097655, WO2005047248, WO2006086562, WO2006102674, WO2006116499, WO2006121861, WO2006122186, WO2006122216, WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782, WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163, WO2007059871, US2007232688, WO2007126358, WO2008033431, WO2008033465, WO2008052658, WO2008057336, WO2008085300 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem NPC1L1-Antagonisten, wie z.B. solchen, wie sie in WO2008033464, WO2008033465 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Vytorin™, einer festen Kombination von Ezetimibe mit Simvastatin, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Ezetimibe mit Atorvastatin, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Ezetimibe mit Fenofibrat verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Diphenylazetidinderivat, wie z.B. in US 6,992,067 oder US 7,205,290 beschrieben.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Diphenylazetidinderivat, wie z.B. in US 6,992,067 oder US 7,205,290 beschrieben, kombiniert mit einem Statin, wie z.B. Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin, Atorvastatin, Pitavastatin oder Rosuvastatin.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Lapaquistat, einem Squalensynthase-Inhibitor, mit Atorvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Torcetrapib, Anacetrapib oder JTT-705 (Dalcetrapib) oder solchen wie sie in WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973, WO2006072362, WO2007088996, WO2007088999, US2007185058, US2007185113, US2007185154, US2007185182, WO2006097169, WO2007041494, WO2007090752, WO2007107243, WO2007120621, US2007265252, US2007265304, WO2007128568, WO2007132906, WO2008006257, WO2008009435, WO2008018529, WO2008058961, WO2008058967, WO2008059513, WO2008070496, WO2008115442, WO2008111604 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitoren (Inhibitoren des intestinalen Gallensäuretransporters (IBAT)) (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897 oder WO00/61568), wie z.B. HMR 1741 oder solchen wie in DE 10 2005 033099.1 und DE 10 2005 033100.9, DE 10 2006 053635, DE 10 2006 053637, WO2007009655-56, WO2008058628, WO2008058629, WO2008058630, WO2008058631 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Agonisten des GPBAR1 (G-protein-coupled-bile-acid-receptor-1; TGR5), wie sie z.B. in US20060199795,

WO2007110237, WO2007127505, WO2008009407, WO2008067219, WO2008067222, FR2908310, WO2008091540, WO2008097976 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren des TRPM5 Kanals (TRP-Cation-Channel-M5), wie sie z.B. in WO2008097504 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Colesevelam Hydrochlorid und Metformin oder einem Sulfonylharnstoff oder Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Phytosterole enthaltenden Kaugummi (ReductolTM) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins (MTP-Inhibitor), wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, AS-1552133, SLx-4090, AEGR-733 oder solchen wie in WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423, WO2006113910, WO2007143164, WO2008049806, WO2008049808, WO2008090198, WO2008100423 beschrieben, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination eines Cholesterolabsorptionsinhibitors, wie z.B. Ezetimibe, und einem Inhibitor des Triglycerid-Transfer-Proteins (MTP-Inhibitor), wie z.B. Implitapide, wie in WO2008030382 oder in WO2008079398 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem antihypertriglyceridämischen Wirkstoff, wie z.B. solchen wie sie in WO2008032980 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antagonisten des Somatostatin 5 Rezeptors (SST5 Rezeptor), wie z.B. solchen wie sie in WO2006094682 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, SMP-797 oder KY-382 oder solchen, wie sie in WO2008087029, WO2008087030, WO2008095189 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Leber-Carnitin Palmitoyltransferase-1 (L-CPT1), wie sie z.B. in WO2007063012, WO2007096251 (ST-3473), WO2008015081, US2008103182, WO2008074692 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator der Serin-Palmitoyltransferase (SPT), wie sie z.B. in WO2008031032, WO2008046071, WO2008083280, WO2008084300 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, TAK-475 (Lapaquistat Acetat) oder wie in WO2005077907, JP2007022943, WO2008003424 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit ISIS-301012 (Mipomersen), einem Antisense-Oligonukleotid, welches in der Lage ist, das Apolipoprotein B Gen zu regulieren, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Stimulator des ApoA-1 Gens, wie er z.B. in WO2008092231 beschrieben ist, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, oder solchen wie in WO2005097738, WO2008020607 beschrieben, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem HDL-Cholesterol-erhöhenden Agens, wie z.B. solchen wie sie in WO2008040651, WO2008099278 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ABCA1 Expressionsverstärker, wie sie z.B. in WO2006072393, WO2008062830 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Modulator, wie z.B. Ibrolipim (NO-1886), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Gemcabene (CI-1027) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat oder Cetilistat (ATL-962), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A1 Rezeptor Agonisten (Adenosin A1 R), wie sie z.B. in EP1258247, EP1375508, WO2008028590, WO2008077050 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A2B Rezeptor Agonisten (Adenosin A2B R) wie z.B. ATL-801 verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator der Adenosin A2A und/oder Adenosin A3 Rezeptoren, wie

z.B. in WO2007111954, WO2007121918, WO2007121921, WO2007121923, WO2008070661 beschrieben, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten der Adenosin A1/A2B Rezeptoren, wie z.B. in WO2008064788, WO2008064789 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A2B Rezeptor Antagonisten (Adenosin A2B R), wie sie in US2007270433, WO2008027585, WO2008080461 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC1 und/oder ACC2) wie z. B. solchen wie in WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559, WO2007011809, WO2007011811, WO2007013691, WO2007095601-603, WO2007119833, WO2008065508, WO2008069500, WO2008070609, WO2008072850, WO2008079610, WO2008088688, WO2008088689, WO2008088692, US2008171761, WO2008090944, JP2008179621, US2008200461, WO2008102749, WO2008103382, WO2008121592 beschrieben, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren der mikrosomalen Acyl-CoA:Glycerol-3-Phosphat-Acyltransferase 3 (GPAT3, beschrieben in WO2007100789) oder mit Modulatoren der mikrosomalen Acyl-CoA:Glycerol-3-Phosphat-Acyltransferase 4 (GPAT4, beschrieben in WO2007100833) verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren der Xanthin-Oxidoreductase (XOR) verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der löslichen Epoxidhydrolase (sEH), wie sie z.B. in WO2008051873, WO2008051875, WO2008073623, WO2008094869, WO2008112022 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A) oder Velneperit;

NPY-5 Rezeptorantagonisten wie L-152804 oder die Verbindung „NPY-5-BY“ der Firma Banyu oder wie sie z. B. in WO2006001318, WO2007103295, WO2007125952, WO2008026563, WO2008026564, WO2008052769, WO2008092887, WO2008092888, WO2008092891 beschrieben sind;

NPY-4-Rezeptorantagonisten wie sie z. B. in WO2007038942 beschrieben sind;

NPY-2-Rezeptorantagonisten wie sie z. B. in WO2007038943 beschrieben sind;

Peptid YY 3-36 (PYY3-36) oder analoge Verbindungen wie z. B. CJC-1682 (PYY3-36 konjugiert mit humanem Serum Albumin über Cys34) oder CJC-1643 (Derivat des PYY3-36, welches sich in vivo an Serum Albumin konjugiert) oder solche, wie sie in WO2005080424, WO2006095166, WO2008003947 beschrieben sind;

Derivaten des Peptids Obestatin wie sie WO2006096847 beschrieben sind;

CB1R (Cannabinoid Rezeptor 1) Antagonisten wie z.B. Rimonabant, Surinabant (SR147778), SLV-319 (Ibipinabant), AVE-1625, Taranabant (MK-0364) oder Salze davon, Otenabant (CP-945,598), Rosonabant, V-24343 oder solche Verbindungen wie sie in z. B. EP 0656354, WO 00/15609, WO2001/64632-64634, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204,

WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006018662, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443, WO2006087480, WO2006087476, WO2006100208, WO2006106054, WO2006111849, WO2006113704, WO2007009705, WO2007017124, WO2007017126, WO2007018459, WO2007018460, WO2007016460, WO2007020502, WO2007026215, WO2007028849, WO2007031720, WO2007031721, WO2007036945, WO2007038045, WO2007039740, US20070015810, WO2007046548, WO2007047737, WO2007057687, WO2007062193, WO2007064272, WO2007079681, WO2007084319, WO2007084450, WO2007086080, EP1816125, US2007213302, WO2007095513, WO2007096764, US2007254863, WO2007119001, WO2007120454, WO2007121687, WO2007123949, US2007259934, WO2007131219, WO2007133820, WO2007136571, WO2007136607, WO2007136571, US7297710, WO2007138050, WO2007139464, WO2007140385, WO2007140439, WO2007146761, WO2007148061, WO2007148062, US2007293509, WO2008004698, WO2008017381, US2008021031, WO2008024284, WO2008031734, WO2008032164, WO2008034032, WO2008035356, WO2008036021, WO2008036022, WO2008039023, WO2998043544, WO2008044111, WO2008048648, EP1921072-A1, WO2008053341, WO2008056377, WO2008059207, WO2008059335, WO2008062424, WO2008068423, WO2008068424, WO2008070305, WO2008070306, WO2008074816, WO2008074982, WO2008075012, WO2008075013, WO2008075019, WO2008075118, WO2008076754, WO2008081009, WO2008084057, EP1944295, US2008090809, US2008090810, WO2008092816, WO2008094473, WO2008094476, WO2008099076, WO2008099139, WO2008101995, US2008207704, WO2008107179, WO2008109027, WO2008112674, WO2008115705, WO2008118414, WO2008119999, WO200812000, WO2008121257, WO2008127585 beschrieben sind;

Cannabinoid Rezeptor 1 / Cannabinoid Rezeptor 2 (CB1/CB2) modulierende Verbindungen wie z.B. delta-9-Tetrahydrocannabivarin oder solchen wie sie z.B. in WO2007001939,

WO2007044215, WO2007047737, WO2007095513, WO2007096764, WO2007112399, WO2007112402, WO2008122618 beschrieben sind;

Modulatoren der FAAH (fatty acid amide hydrolase) wie sie z.B. in WO2007140005, WO2008019357, WO2008021625, WO2008023720, WO2008030532 beschrieben sind;

Inhibitoren der Fettsäuresynthase (fatty acid synthase; FAS), wie sie z.B. in WO2008057585, WO2008059214, WO2008075064, WO2008075070, WO2008075077 beschrieben sind;

Inhibitoren der LCE (long chain fatty acid elongase), wie sie z.B. in WO2008120653 beschrieben sind;

Vanilloid-1-Rezeptor Modulatoren (Modulatoren des TRPV1), wie sie z.B. in WO2007091948, WO2007129188, WO2007133637, WO2008007780, WO2008010061, WO2008007211, WO2008010061, WO2008015335, WO2008018827, WO2008024433, WO2008024438, WO2008032204, WO2008050199, WO2008059339, WO2008059370, WO2008066664, WO2008075150, WO2008090382, WO2008090434, WO2008093024, WO2008107543, WO2008107544, WO2008110863 beschrieben sind;

Modulatoren, Antagonisten oder inverse Agonisten der Opioidrezeptoren, wie z.B. GSK-982 oder solche wie sie z.B. in WO2007047397, WO2008021849, WO2008021851, WO2008032156, WO2008059335 beschrieben sind;

Modulatoren des „orphan opioid (ORL-1) receptor“ wie sie z.B. in US2008249122, WO2008089201 beschrieben sind;

Agonisten des Prostaglandinrezeptors, wie z.B. Bimatoprost oder solchen Verbindungen wie sie in WO2007111806 beschrieben sind;

MC4-Rezeptor Agonisten (Melanocortin-4 Rezeptor Agonisten, MC4R Agonisten wie z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid;

(WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141, MK-0493 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, WO2005118573, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57, WO2007009894, WO2007015162, WO2007041061, WO2007041052, JP2007131570, EP-1842846, WO2007096186, WO2007096763, WO2007141343, WO2008007930, WO2008017852, WO2008039418, WO2008087186, WO2008087187, WO2008087189, WO2008087186-WO2008087190, WO2008090357 beschrieben sind;

Orexin-Rezeptor 1 Antagonisten (OX1R Antagonisten), Orexin-Rezeptor 2 Antagonisten (OX2R Antagonisten) oder gemischte OX1R/OX2R Antagonisten (z.B. 1-(2-Methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A) oder solche, wie sie z. B. in WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458, WO2006067224, WO2007085718, WO2007088276, WO2007116374, WO2007122591, WO2007126934, WO2007126935, WO2008008517, WO2008008518, WO2008008551, WO2008020405, WO2008026149, WO2008038251, US2008132490, WO2008065626, WO2008078291, WO2008087611, WO2008081399, WO2008108991, WO2008107335, US2008249125 beschrieben sind);

Histamin H3 Rezeptor Antagonisten/inverse Agonisten (z. B. 3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208) oder solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893, US2005171181 (z.B. PF-00389027), WO2006107661, WO2007003804, WO2007016496, WO2007020213, WO2007049798, WO2007055418, WO2007057329, WO2007065820, WO2007068620, WO2007068641, WO2007075629, WO2007080140, WO2007082840, WO2007088450, WO2007088462, WO2007094962, WO2007099423, WO2007100990, WO2007105053, WO2007106349, WO2007110364, WO2007115938, WO2007131907, WO2007133561, US2007270440, WO2007135111, WO2007137955, US2007281923, WO2007137968, WO2007138431,

WO2007146122, WO2008005338, WO2008012010, WO2008015125, WO2008045371, EP1757594, WO2008068173, WO2008068174, US20080171753, WO2008072703, WO2008072724, US2008188484, US2008188486, US2008188487, WO2008109333, WO2008109336 beschrieben sind);

Histamin H1 / Histamin H3 Modulatoren, wie z. B. Betahistin bzw. seinem Dihydrochlorid;

Modulatoren des Histamin H3 Transporters oder der Histamin H3 / Serotonin Transporter wie sie z.B. in WO2008002816, WO2008002817, WO2008002818, WO2008002820 beschrieben sind;

Histamin H4 Modulatoren wie sie z.B. in WO2007117399 beschrieben sind;

CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585) oder solche CRF1-Antagonisten, wie sie in WO2007105113, WO2007133756, WO2008036541, WO2008036579, WO2008083070 beschrieben sind);

CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);

Urocortin-Agonisten;

Modulatoren des beta-3 Adrenoceptors wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451) oder Solabegron (GW-427353) oder N-5984 (KRP-204) oder solche, wie sie in JP2006111553, WO2002038543, WO2002038544, WO2007048840-843, WO2008015558, EP1947103 beschrieben sind;

MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;

MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71 (AMG-071, AMG-076), GW-856464, NGD-4715, ATC-0453, ATC-0759, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in

WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2004092181, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174, JP2006176443, WO2006018280, WO2006018279, WO2006118320, WO2006130075, WO2007018248, WO2007012661, WO2007029847, WO2007024004, WO2007039462, WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669, US2007093508, US2007093509, WO2007048802, JP2007091649, WO2007092416; WO2007093363-366, WO2007114902, WO2007114916, WO2007141200, WO2007142217, US2007299062, WO2007146758, WO2007146759, WO2008001160, WO2008016811, WO2008020799, WO2008022979, WO2008038692, WO2008041090, WO2008044632, WO2008047544, WO2008061109, WO2008065021, WO2008068265, WO2008071646, WO2008076562, JP2008088120, WO2008086404, WO2008086409 beschrieben sind);

CCK-A (CCK-1) Agonisten/Modulatoren (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525) oder SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180) oder solchen, wie sie in WO2005116034, WO2007120655, WO2007120688, WO2007120718, WO2008091631 beschrieben sind;

Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine) oder solchen wie sie in WO2007148341, WO2008034142, WO2008081477, WO2008120761 beschrieben sind;

gemischte Serotonin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Bupropion) oder solche wie sie in WO2008063673 beschrieben sind oder feste Kombinationen von Bupropion mit Naltrexon oder Bupropion mit Zonisamid;

gemischte Wiederaufnahmehemmer wie z.B. DOV-21947;

gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);

5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111);

gemischte Dopamin/Norepinephrin/Acetylcholin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Tesofensine) oder solchen wie sie z.B. in WO2006085118 beschrieben sind;

Dopaminantagonisten wie sie z.B. in WO2008079838, WO2008079839, WO2008079847, WO2008079848 beschrieben sind;

Norepinephrin-Wiederaufnahme-Inhibitoren wie sie z.B. in US2008076724 beschrieben sind;

5-HT_{2A} Rezeptor Antagonisten wie sie z.B. in WO2007138343 beschrieben sind;

5-HT_{2C} Rezeptor Agonisten (wie z.B. Lorcaserin Hydrochlorid (APD-356) oder BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO200077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006004937, US2006025601, WO2006028961, WO2006077025, WO2006103511, WO2007028132, WO2007084622, US2007249709; WO2007132841, WO2007140213, WO2008007661, WO2008007664, WO2008009125, WO2008010073, WO2008108445 beschrieben sind);

5-HT₆ Rezeptor Modulatoren, wie z.B. E-6837, BVT-74316 oder PRX-07034 oder solche wie sie z.B. in WO2005058858, WO2007054257, WO2007107373, WO2007108569, WO2007108742-744, WO2008003703, WO2008027073, WO2008034815, WO2008054288, EP1947085, WO2008084491, WO2008084492, WO2008092665, WO2008092666, WO2008101247, WO2008110598, WO2008116831, WO2008116833 beschrieben sind;

Agonisten des Estrogenrezeptors gamma (ERR γ Agonisten), wie sie z.B. in WO2007131005, WO2008052709 beschrieben sind;

Agonisten des Estrogenrezeptors alpha (ERR α / ERR1 Agonisten), wie sie z.B. in WO2008109727 beschrieben sind;

Sigma-1 Rezeptorantagonisten, wie sie z.B. in WO2007098953, WO2007098961, WO2008015266, WO2008055932, WO2008055933 beschrieben sind;

Muscarin 3 Rezeptor (M3R) Antagonisten, wie sie z.B. in WO2007110782, WO2008041184 beschrieben sind;

Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten), wie sie z.B. in WO2008051404, WO2008051405, WO2008051406, WO2008073311 beschrieben sind;

Galanin-Rezeptor Antagonisten;

Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);

Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylaminoethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695));

Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z. B. A-778193 oder solchen, wie sie in WO2005030734, WO2007127457, WO2008008286 beschrieben sind;

Growth Hormone Secretagogue Receptor Modulatoren (Ghrelin-Modulatoren) wie z.B. JMV-2959, JMV-3002, JMV-2810, JMV-2951 oder solchen, wie sie in WO2006012577 (z.B. YIL-781 oder YIL-870), WO2007079239, WO2008092681 beschrieben sind;

TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884);

entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren;

chemische Entkoppler (z.B. WO2008059023, WO2008059024, WO2008059025, WO2008059026);

Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin);

Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569, WO2008107184);

Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. BAY-74-4113 oder wie z. B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189, WO2006082952, WO2006120125, WO2006113919, WO2006134317, WO2007016538, WO2007060140, JP2007131584, WO2007071966, WO2007126957, WO2007137103, WO2007137107, WO2007138304, WO2007138311, WO2007141502, WO2007141517, WO2007141538, WO2007141545, WO2007144571, WO2008011130, WO2008011131, WO2008039007, WO2008048991, WO2008067257, WO2008099221 beschrieben;

Inhibitoren der Monoacylglycerolacyltransferase (2-Acylglycerol-O-Acyltransferase; MGAT) wie sie z.B. in WO2008038768 beschrieben sind;

Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solchen, wie in WO2004005277, WO2008006113 beschrieben;

Inhibitoren der Stearoyl-CoA delta9 Desaturase (SCD1) wie sie z.B. in WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868, WO20070501124, WO2007056846, WO2007071023, WO2007130075, WO2007134457, WO2007136746, WO2007143597, WO2007143823, WO2007143824, WO2008003753, WO2008017161, WO2008024390, WO2008029266, WO2008036715, WO2008043087, WO2008044767, WO2008046226, WO2008056687, WO2008062276, WO2008064474, WO2008074824, WO2008074832, WO2008074833, WO2008074834, WO2008074835, WO2008089580, WO2008096746,

WO2008104524, WO2008116898, US2008249100, WO2008120744, WO2008120759, WO2008123469, WO2008127349 beschrieben sind;

Inhibitoren der Fatty-Acid-Desaturase-1 (delta5 Desaturase) wie sie z.B. in WO2008089310 beschrieben sind;

hypoglykämische/hypertriglyceridämische Indolinverbindungen wie sie in WO2008039087 beschrieben sind;

Inhibitoren des „Adipocyte fatty acid-binding protein aP2“ wie z.B. BMS-309403;

Aktivatoren der Adiponectinsekretion, wie z.B. in WO2006082978, WO2008105533 beschrieben;

Promotoren der Adiponectinproduktion, wie z.B. in WO2007125946, WO2008038712 beschrieben;

modifizierte Adiponectine wie z.B. in WO2008121009 beschrieben;

Oxyntomodulin oder Analoga davon;

Oleoyl-Estron;

oder Agonisten oder partiellen Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists) wie z. B: KB-2115 (Eprotirome), QRX-431 (Sobetirome) oder DITPA oder solche, wie in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421, WO2005092316, WO2007003419, WO2007009913, WO2007039125, WO2007110225, WO2007110226, WO2007128492, WO2007132475, WO2007134864, WO2008001959, WO2008106213 beschrieben;

oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors beta (TR-beta) wie z. B. MB-07811 oder MB-07344, oder solchen wie in WO2008062469 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination von Eprotirome mit Ezetimibe verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Site-1 Protease (S1P), wie z.B. PF-429242, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator des "Trace-Amine-Associated-Receptor-1" (TAAR1), wie sie z.B. in US2008146523, WO2008092785 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor des Growth-Factor-Receptor-Bound-Protein-2 (GRB2), wie z.B. in WO2008067270 beschrieben, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem RNAi (siRNA) Therapeutikum, welches gegen PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9) gerichtet ist, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Omacor® oder Lovaza™ (Omega-3-Fettsäureester; hochkonzentrierte Ethylester der Eicosapentaensäure und der Docosahexaensäure) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Lycopin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, AGI-1067 (Succinobucol), Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure, β -Caroten oder Selen verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Vitamin, wie z. B. Vitamin B6 oder Vitamin B12 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, einem Sulfonylharnstoff und Acarbose, Repaglinide und Metformin (PrandiMet (TM)), Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Carboanhydrase Typ 2 (Carbonic anhydrase type 2), wie z.B. solchen, wie in WO2007065948 beschrieben, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Topiramate oder einem Derivat davon, wie es in WO2008027557 beschrieben ist, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Topiramate mit Phentermin (QnexaTM) verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Antisense-Verbindung, z.B. ISIS-377131, verabreicht, welche die Produktion des Glukokortikoidrezeptors inhibiert.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aldosteronsynthaseinhibitor und einem Antagonisten des Glucocorticoidrezeptors, einem Cortisolsynthaseinhibitor und/oder einem Antagonisten des Corticotropin-freisetzenden Faktors (corticotropin releasing factor), wie z.B. in EP1886695, WO2008119744 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des RUP3 Rezeptors, wie z. B. in WO2007035355, WO2008005576 beschrieben, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aktivator des Gens, welches für die Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Proteinkinase kodiert, wie z. B. Chloroquin, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Tau-Protein-Kinase-1-Inhibitor (TPK1 Inhibitor), wie z. B. in WO2007119463 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem „c-Jun N-terminal kinase“ Inhibitor (JNK-Inhibitor), wie z. B. in WO2007125405, WO2008028860, WO2008118626 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, wie z. B. Avosentan (SPP-301), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukokortikoidrezeptors (GR), wie z.B. KB-3305 oder solchen Verbindungen wie sie z. B. in WO2005090336, WO2006071609, WO2006135826, WO2007105766, WO2008120661 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Varenicline Tartrate, ein partieller Agonist des alpha 4-beta 2 nikotinischen Acetylcholinrezeptors.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Trodusquemine.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Enzyms SIRT1 und/oder SIRT3 (einer NAD⁺-abhängigen Proteindeacetylase); dieser Wirkstoff kann z.B. Resveratrol in geeigneten Formulierungen sein, oder solche Verbindungen wie sie in WO2007019416 (z.B. SRT-1720), WO2008073451 genannt sind.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff DM-71 (N-Acetyl-L-Cystein mit Bethanechol).

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit anti-hypercholesterolemisch wirkenden Verbindungen, wie sie z.B. in WO2007107587, WO2007111994, WO2008106600, WO2008113796 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren des SREBP (sterol regulatory element-binding protein), wie sie z.B. in WO2008097835 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem cyclischen Peptidagonisten des VPAC2 Rezeptors, wie sie z.B. in WO2007101146, WO2007133828 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des Endothelinrezeptors, wie sie z.B. in WO2007112069 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit AKP-020 (Bis(ethylmaltolato)oxovanadium-IV) verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit gewebe-selektiven Androgenrezeptor Modulatoren („tissue-selective androgen receptor modulators“; SARM), wie sie z.B. in WO2007099200, WO2007137874 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem AGE (advanced glycation endproduct) Inhibitor, wie sie z.B. in JP2008024673 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Metreleptin (rekombinantes Methionyl-Leptin) kombiniert mit Pramlintide.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff das Tetrapeptid ISF-402.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin oder solche Derivate wie sie in WO2008034142 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Geniposidinsäure (geniposidic acid; WO2007100104) oder Derivate davon (JP2008106008).

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein nasal verabreichter Calciumkanalblocker wie z.B. Diltiazem oder solche, wie sie in US 7,138,107 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Natrium-Calcium-Ionen-Austausches wie z.B. solche, wie sie in WO2008028958, WO2008085711 beschrieben sind.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Blocker von Calciumkanälen wie z.B. des CaV3.2 oder CaV2.2 wie sie in WO2008033431, WO2008033447, WO2008033356, WO2008033460, WO2008033464, WO2008033465, WO2008033468, WO2008073461 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator eines Calciumkanals wie z.B. solche, wie sie in WO2008073934, WO2008073936 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Blocker des „T-type calcium channel“ wie sie z.B. in WO2008033431, WO2008110008 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des KCNQ-Kaliumkanal-2 bzw. -3 wie z.B. solche, wie sie in US2008027049, US2008027090 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Kalium Kv1.3 Ionenkanals wie z.B. solchen, wie sie in WO2008040057, WO2008040058, WO2008046065 beschrieben sind.

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des MCP-1 Rezeptors (monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)) wie z.B. solche, wie sie in WO2008014360, WO2008014381 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Somatostatinrezeptors 5 (SSTR5) wie z.B. solche, wie sie in WO2008019967, US2008064697, US2008249101, WO2008000692 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Somatostatinrezeptors 2 (SSTR2) wie z.B. solche, wie sie in WO2008051272 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Erythropoietin-mimetisches Peptid, welches als Erythropoietin (EPO) Rezeptoragonist agiert. Solche Moleküle sind z.B. in WO2008042800 beschrieben.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Anorektikum/eine hypoglykämische Verbindung wie z.B. solche, wie sie in WO2008035305, WO2008035306, WO2008035686 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Induktor der Liponsäuresynthetase wie z.B. solche, wie sie in WO2008036966, WO2008036967 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Stimulator der endothelialen Nitric-Oxid-Synthase (eNOS) wie z.B. solche, wie sie in WO2008058641, WO2008074413 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Kohlenhydrat- und/oder Lipidstoffwechsels wie z.B. solche, wie sie in WO2008059023, WO2008059024, WO2008059025, WO2008059026 beschrieben sind.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Angiotensin II Rezeptorantagonist wie z.B. solche, wie sie in WO2008062905, WO2008067378, WO2008062905 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Agonist des Sphingosin-1-Phosphatrezeptors (S1P) wie z.B. solche, wie sie in WO2008064315, WO2008074820, WO2008074821 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Mittel, welches die Magenentleerung retardiert wie z.B. 4-Hydroxyisoleucin (WO2008044770).

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Muskel-relaxierende Substanz wie sie z.B. in WO2008090200 beschrieben ist.

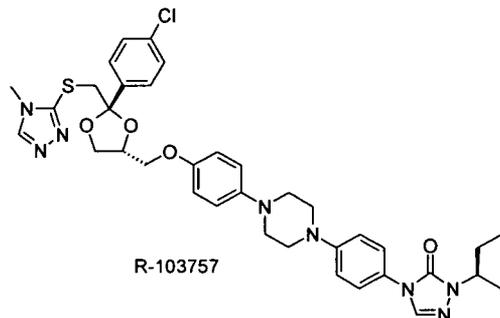
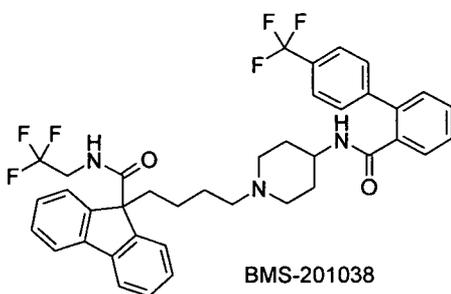
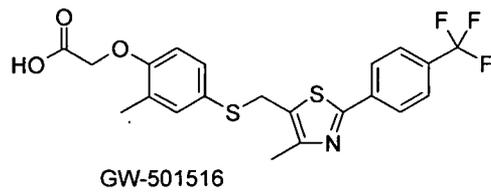
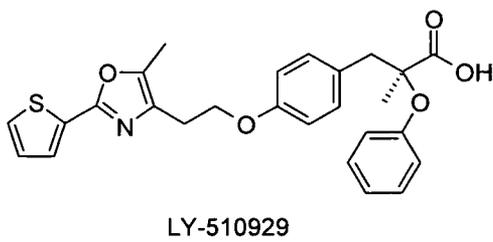
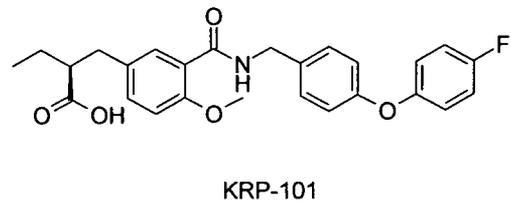
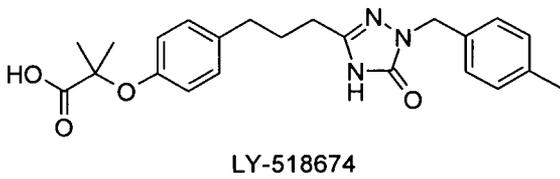
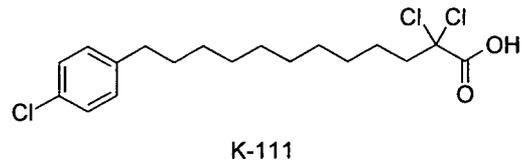
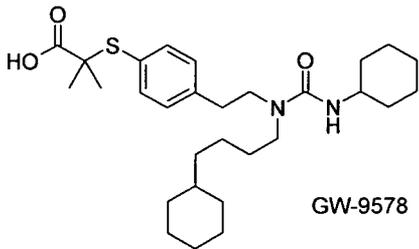
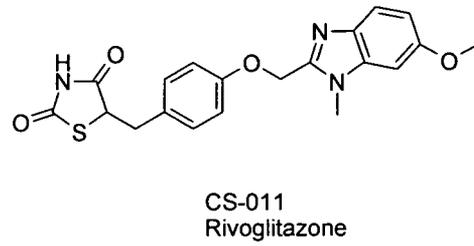
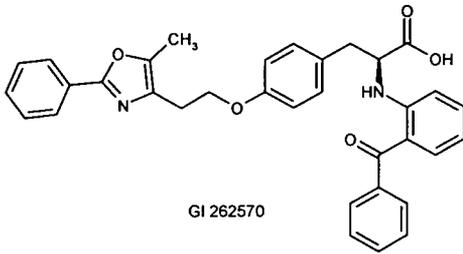
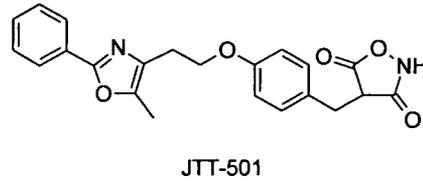
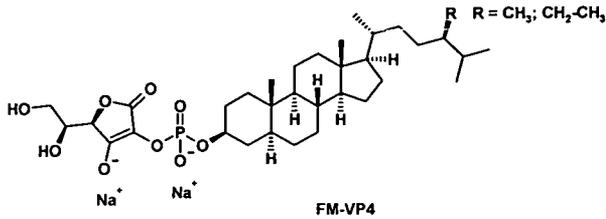
Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der Monoaminoxidase B (MAO-B) wie z.B. solche, wie sie in WO2008092091 beschrieben sind.

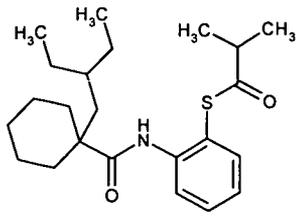
Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der Bindung von Cholesterol und/oder Triglyceriden an das SCP-2 Protein (sterol carrier protein-2) wie z.B. solche, wie sie in US2008194658 beschrieben sind.

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Lisofylline, welcher Autoimmunschäden an insulinproduzierenden Zellen verhindert.

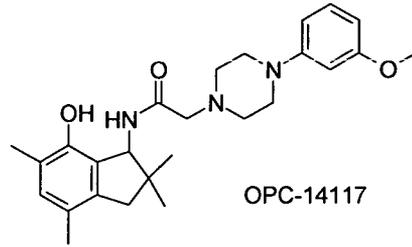
Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

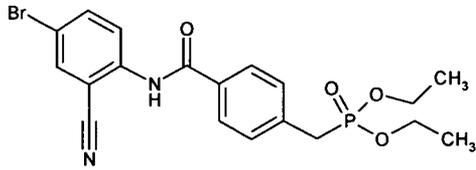




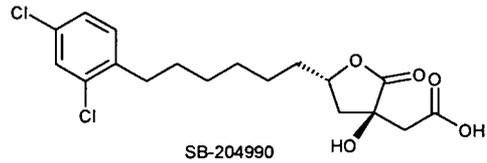
JTT-705



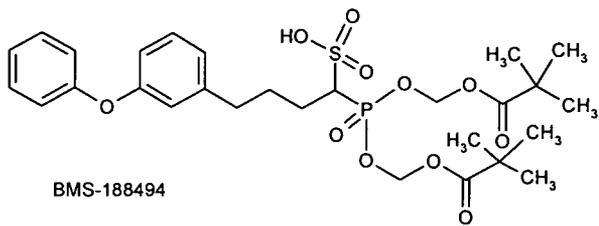
OPC-14117



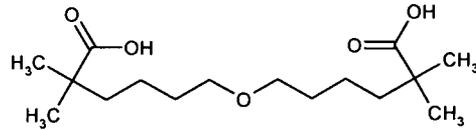
NO-1886



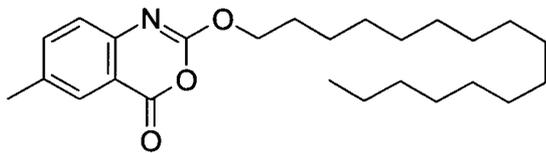
SB-204990



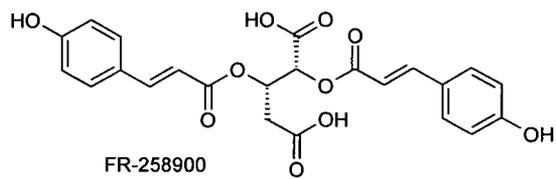
BMS-188494



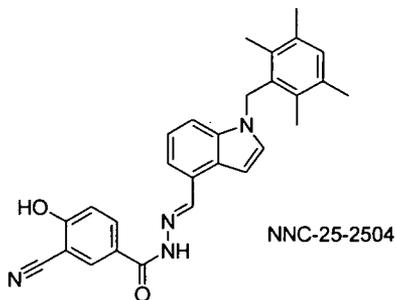
CI-1027



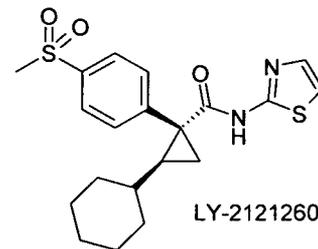
ATL-962



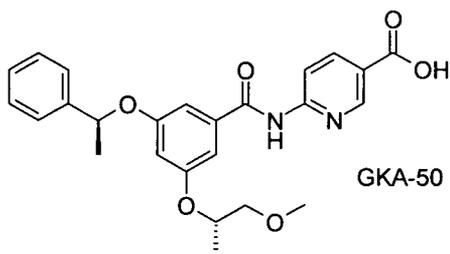
FR-258900



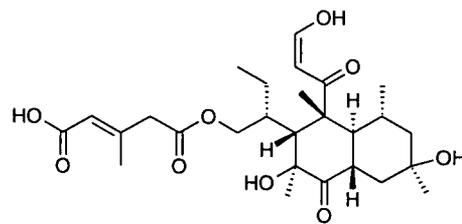
NNC-25-2504



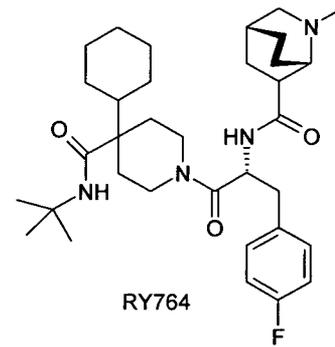
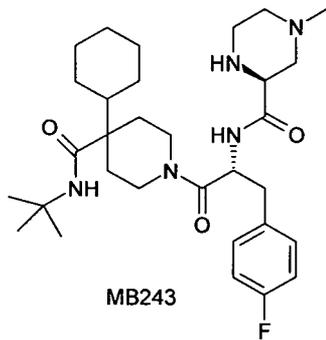
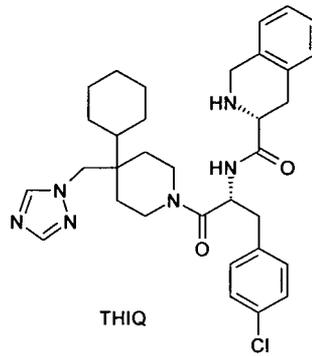
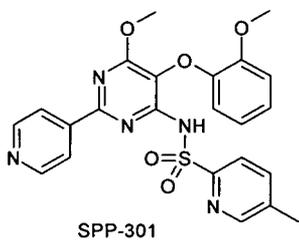
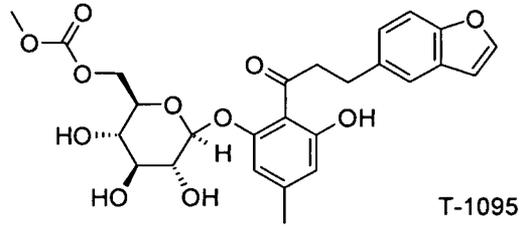
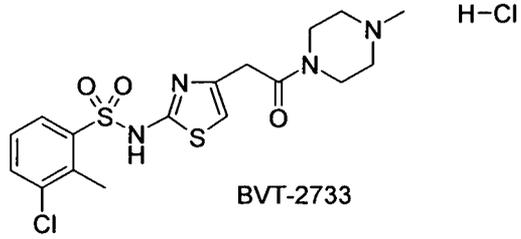
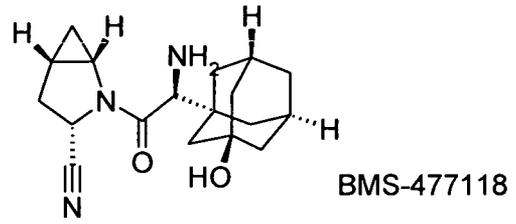
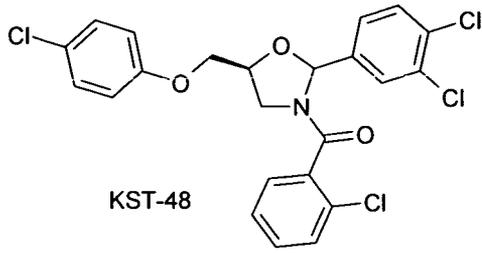
LY-2121260

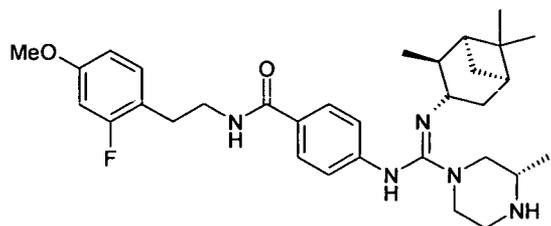


GKA-50

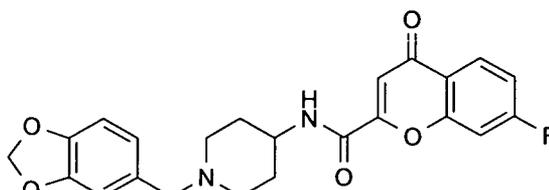


FR-225654

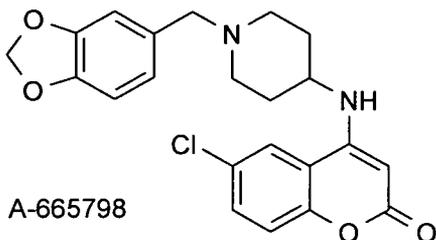




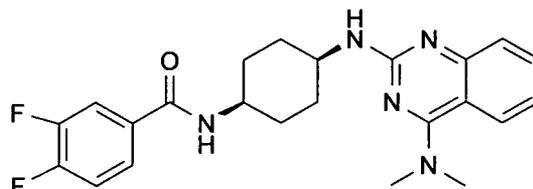
CHIR-785



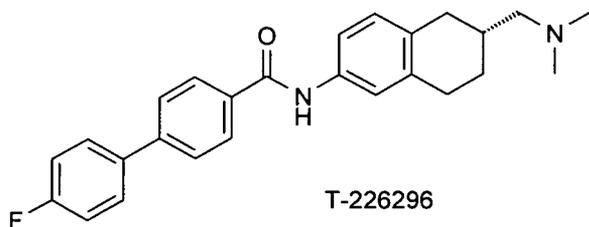
A-761



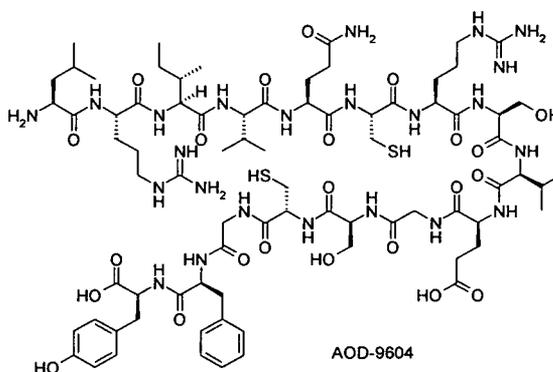
A-665798



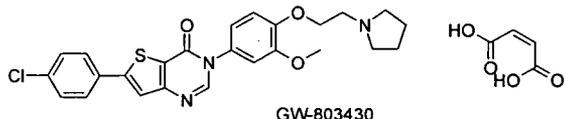
ATC-0175



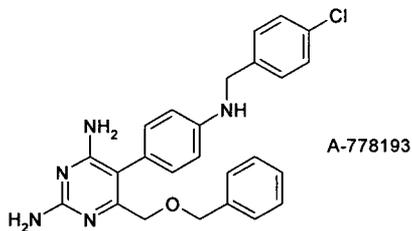
T-226296



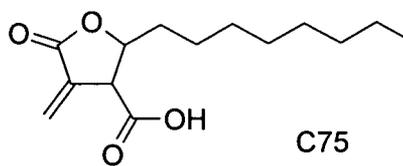
AOD-9604



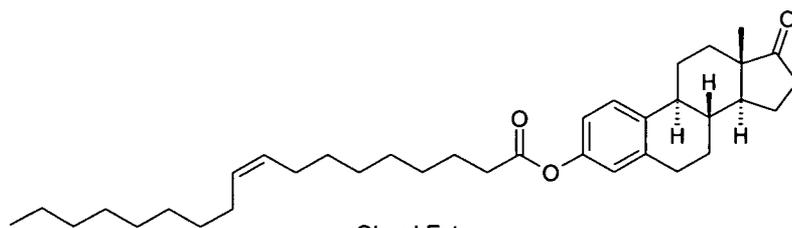
GW-803430



A-778193



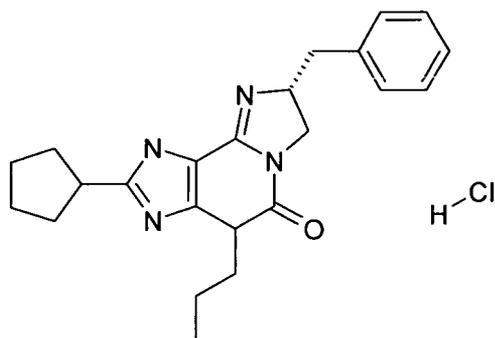
C75



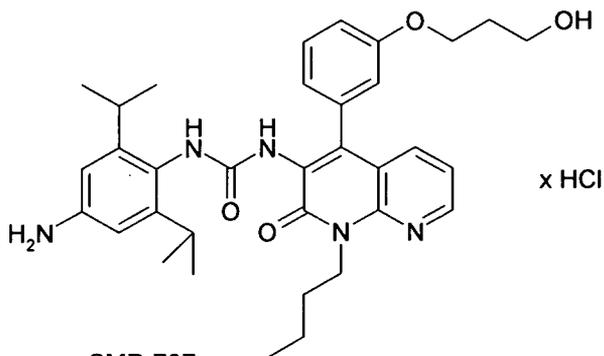
Oleoyl-Estron



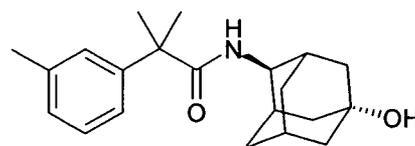
KB-2115



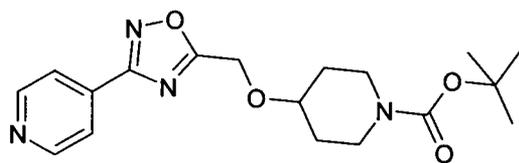
KCP-265



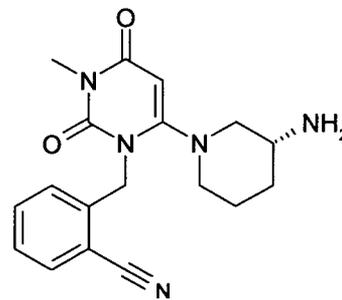
SMP-797



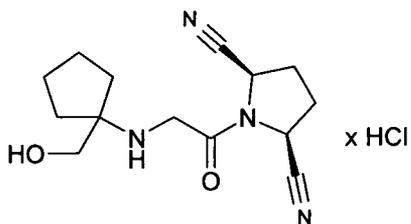
JNJ-25918646



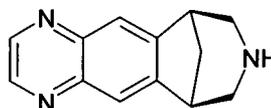
PSN-632408



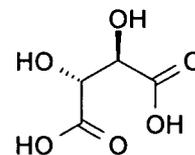
SYR-322

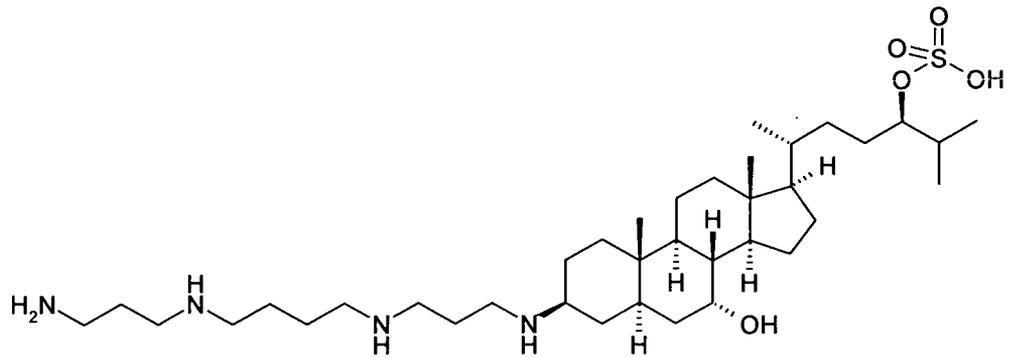


DP-893

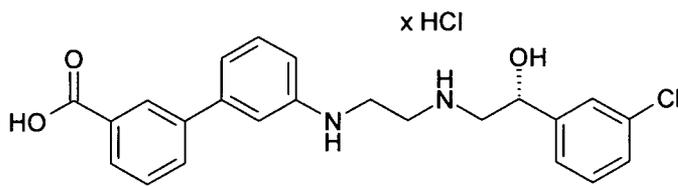


Varenicline Tartrat



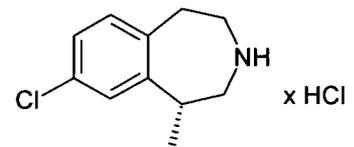


Trodusquemine



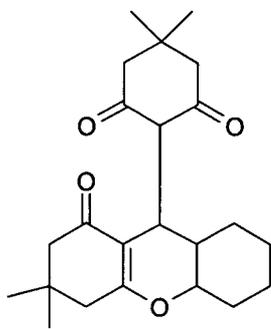
Solabegron

x HCl

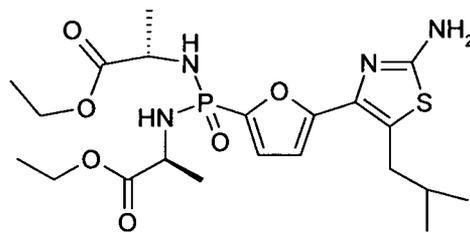


Lorcaserin Hydrochlorid

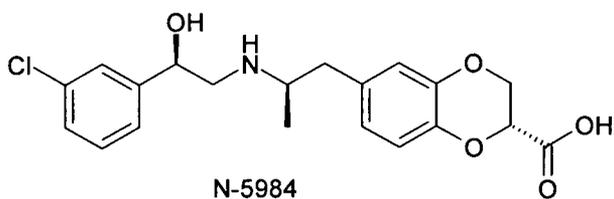
x HCl



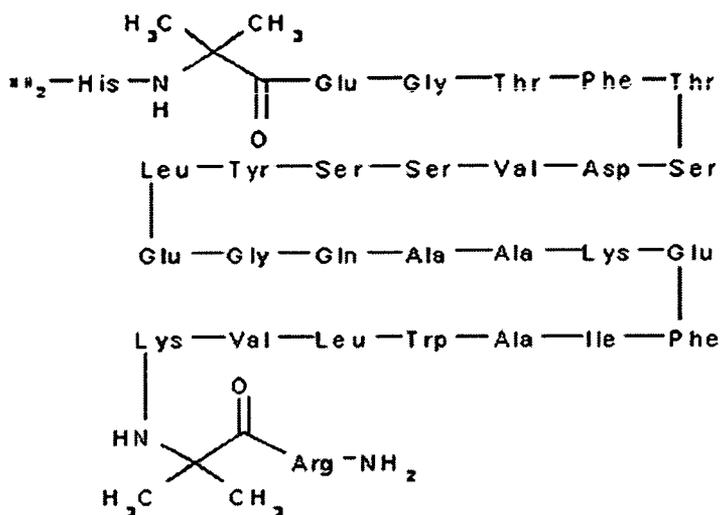
L-152804



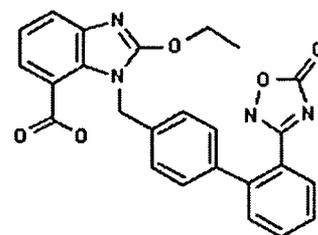
MB-06322
CS-917



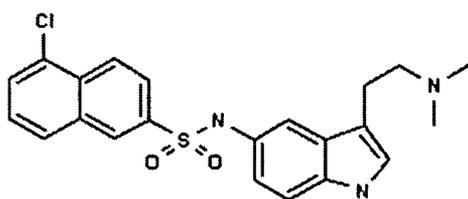
N-5984



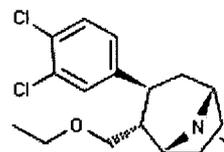
BIM-51077



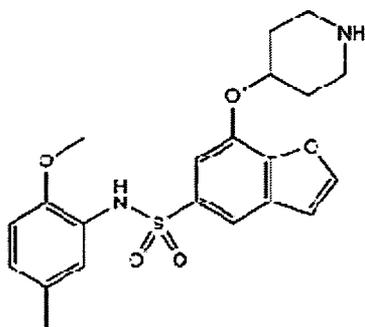
TAK-536



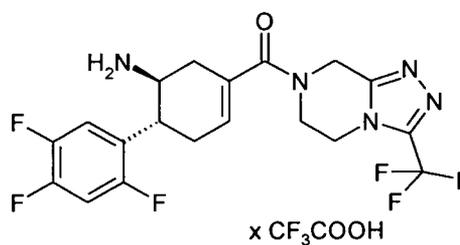
E-6837



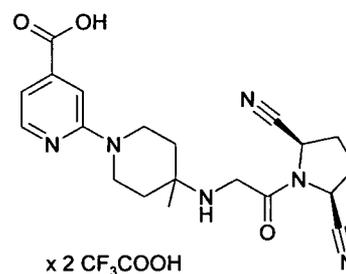
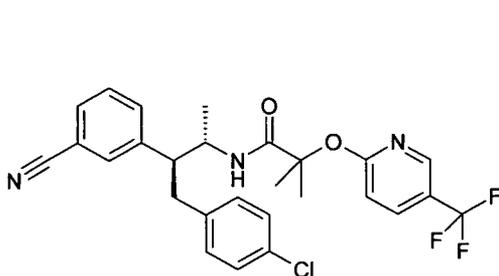
Tesofensine



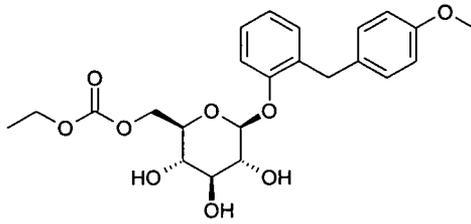
BVT-74316



ABT-341

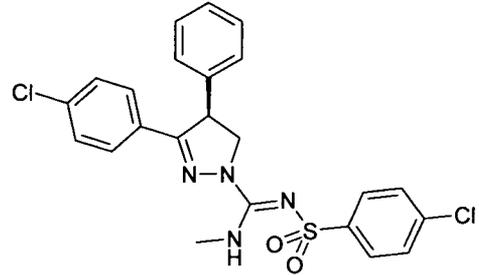


MK-0364

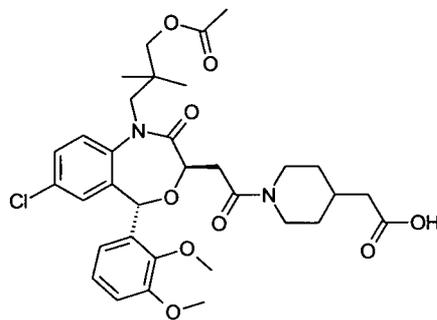


Sergliflozin

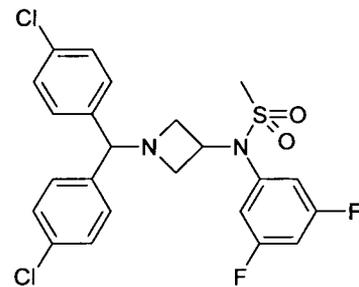
ABT-279



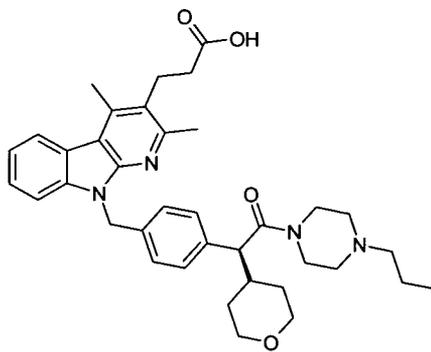
SLV-319



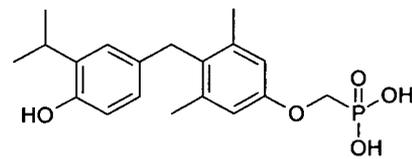
AVE 1625 (proposed INN: drinabant)



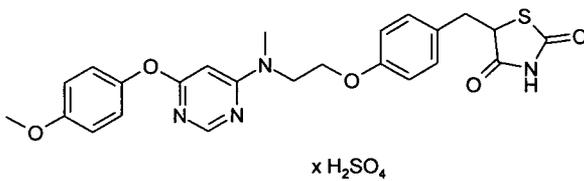
TAK-475 (Lapaquistat Acetat)



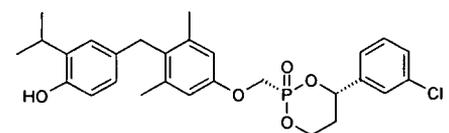
AS-1552133



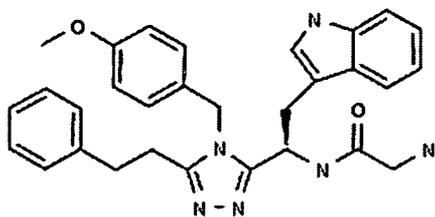
MB-07344



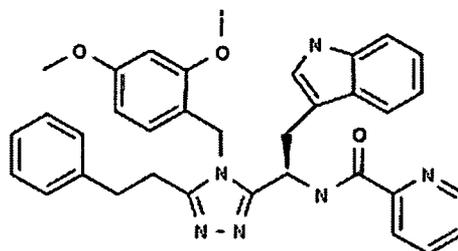
CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat)



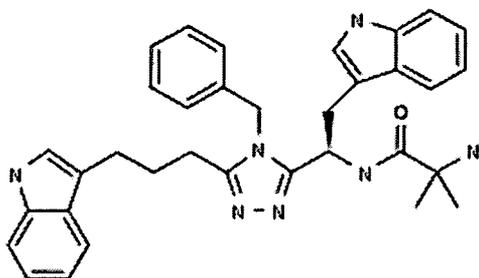
MB-07811



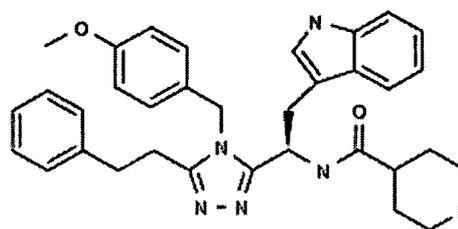
JMV-2959



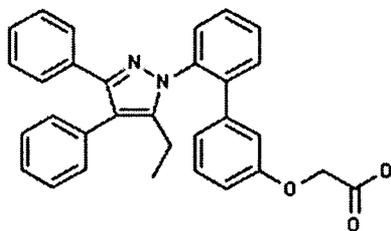
JMV-3002



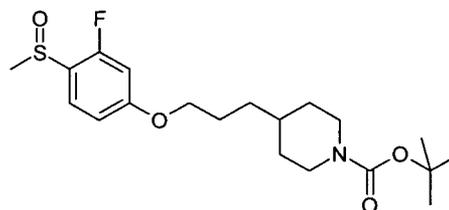
JMV-2810



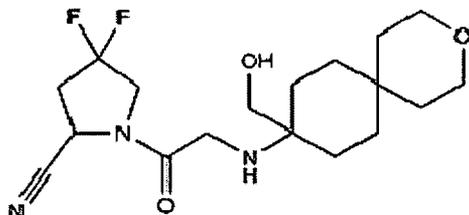
JMV-2951



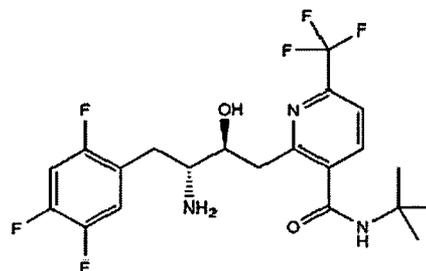
BMS-309403



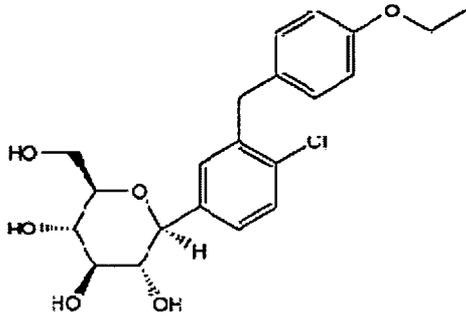
PSN-119-1



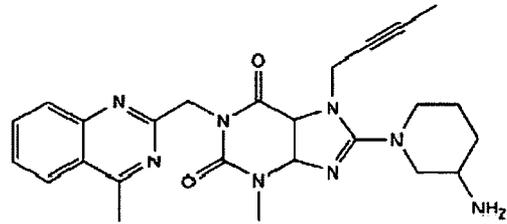
S-40755



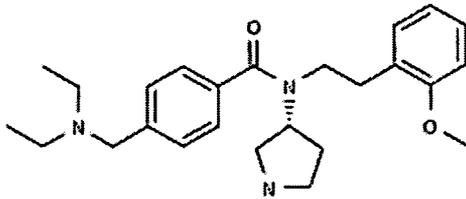
LY-2463665



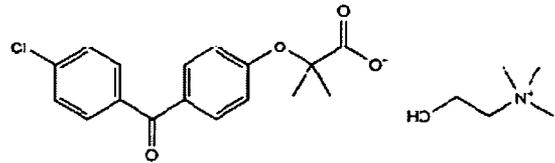
Dapagliflozin, BMS-512148



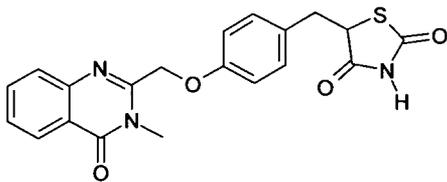
BI-1356



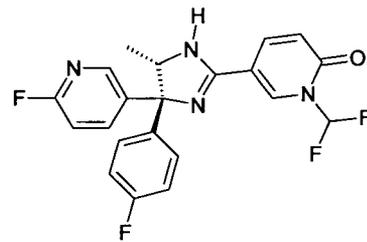
PF-429242



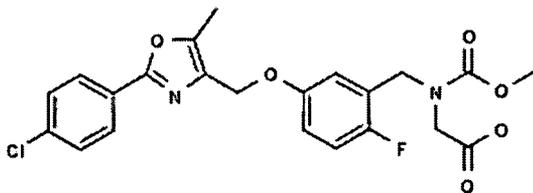
SLV-348



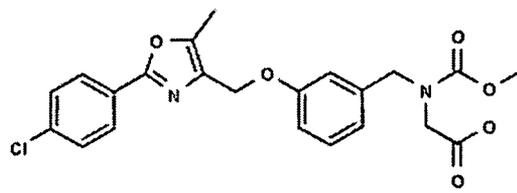
Balaglitazon



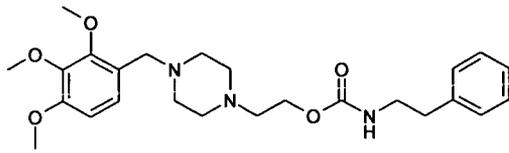
“NPY-5-BY”



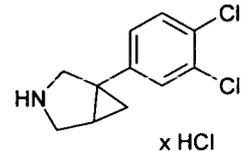
BMS-711939



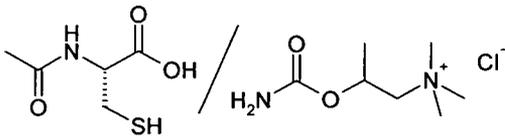
BMS-687453



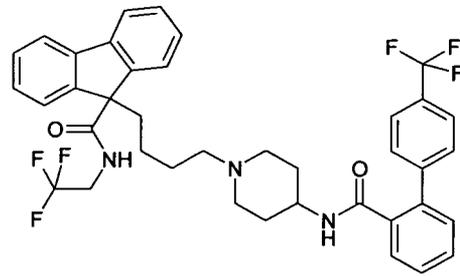
ST-3473



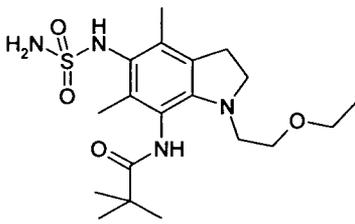
DOV-21947



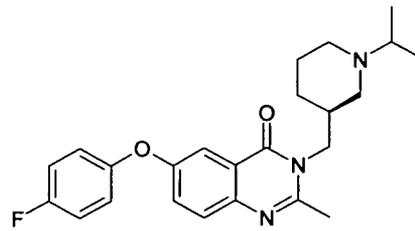
DM-71



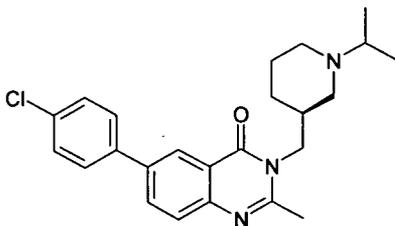
AEGR-733



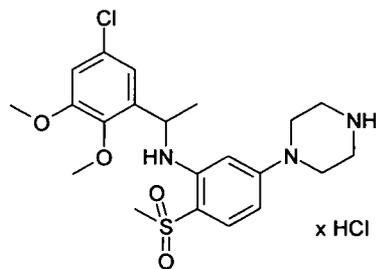
KY-382



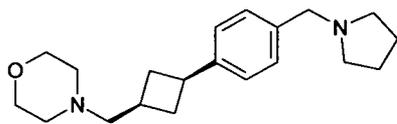
YIL-781



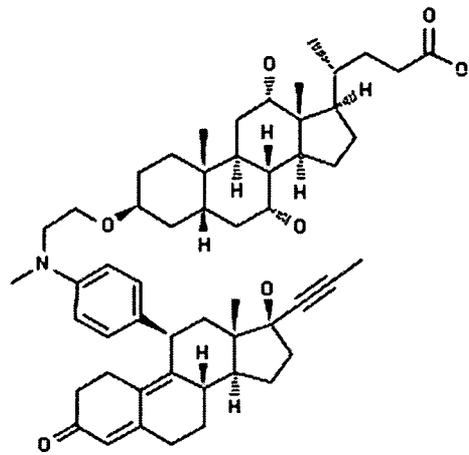
YIL-870



PRX-07034



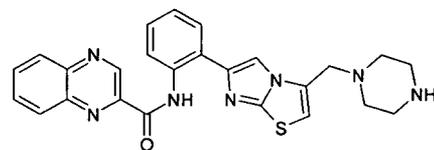
PF-00389027



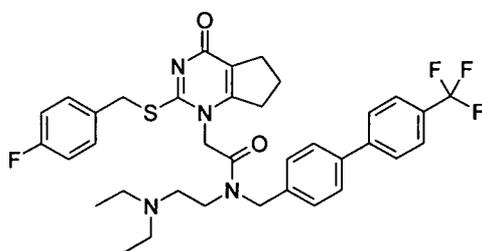
KB-3305



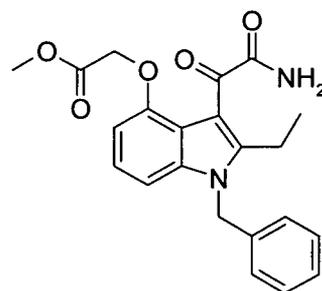
ISF-402



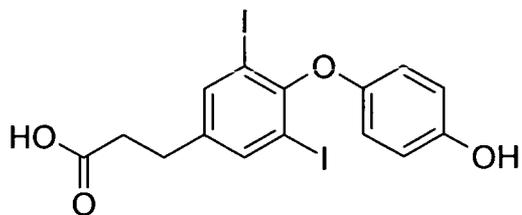
SRT-1720



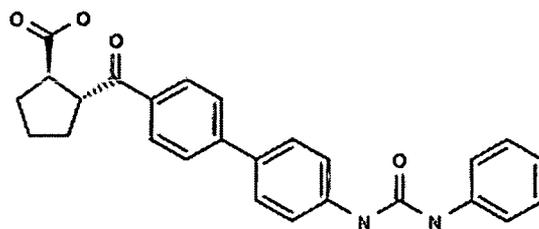
darapladib



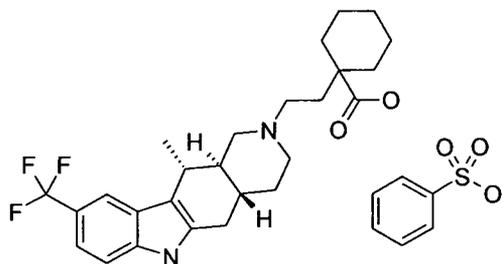
A-002



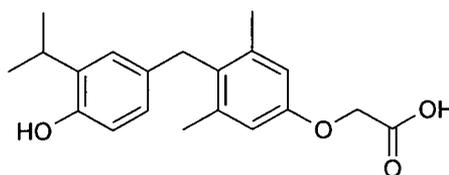
DITPA



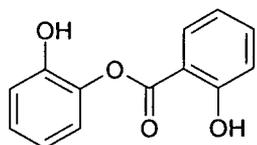
DGAT-1 Inhibitor aus WO2007137103



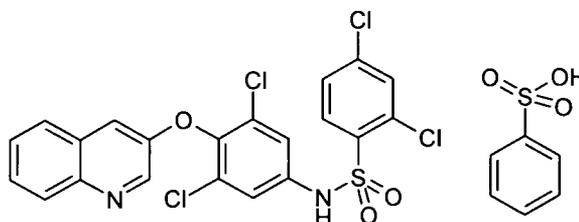
AMG-071



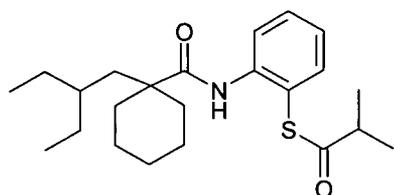
sobetirome



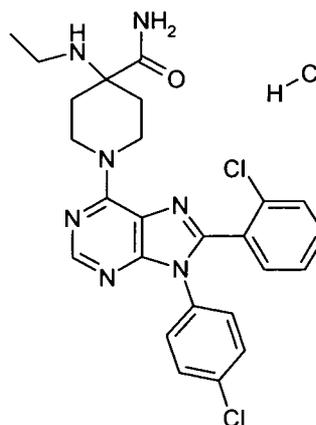
salsalate



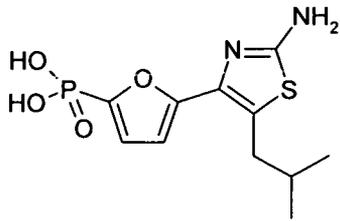
INT-131



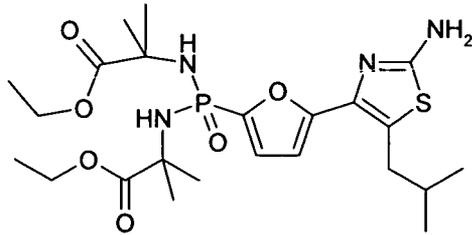
dalcetrapib



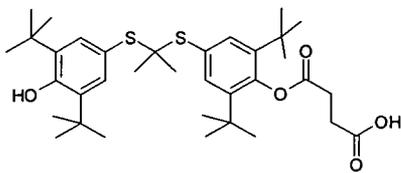
otenabant



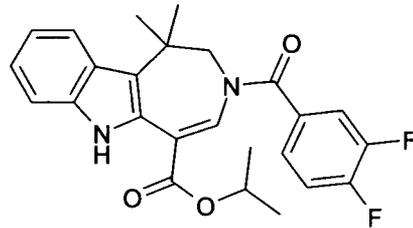
MB-07229



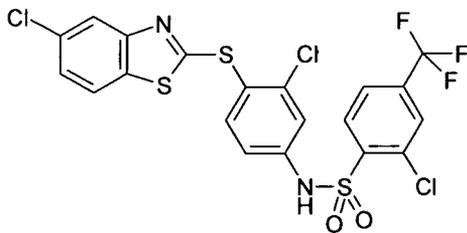
MB-07803



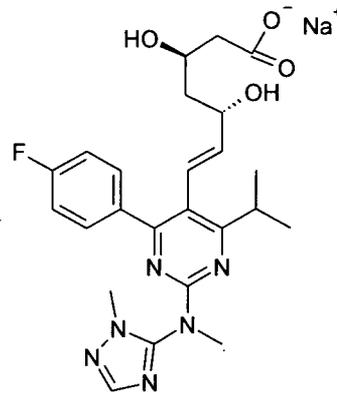
Succinobucol



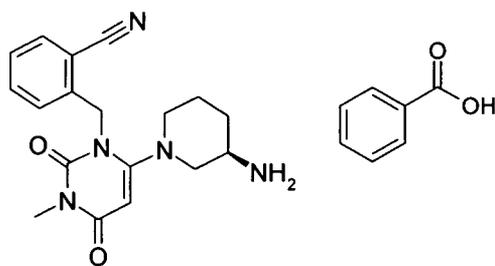
WAY-362450



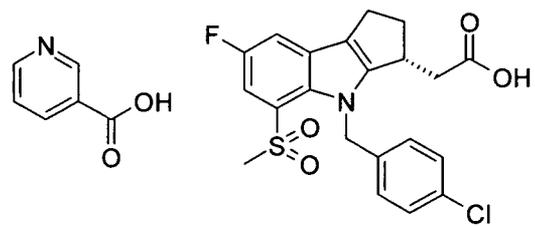
T-2384



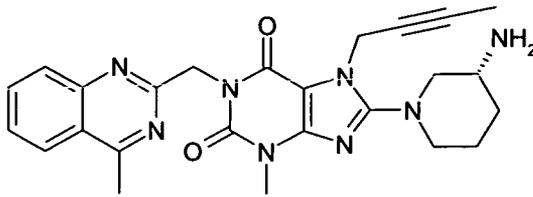
BMS-644950



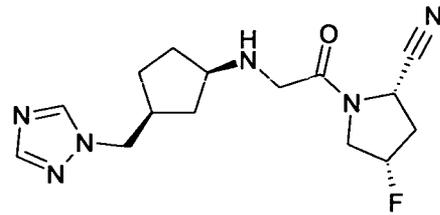
alogliptin benzoate



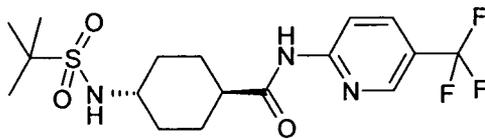
Nicotinsäure / Laropiprant



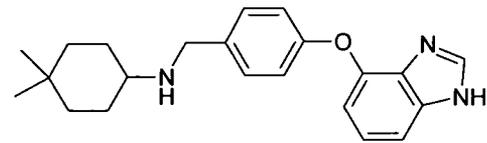
linagliptin



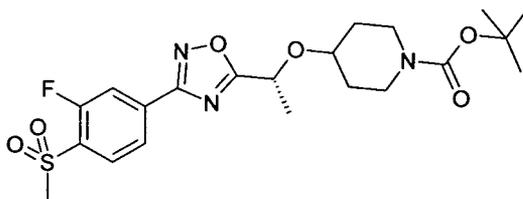
melogliptin



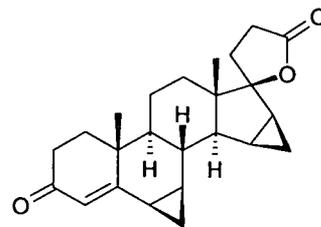
velneperit



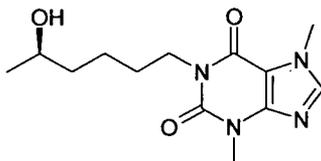
GSK-982



PSN-119-2



drospirenone



lisofylline

Weiterhin sind folgende Wirkstoffe für Kombinationspräparate geeignet:

Alle Antiepileptika, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 15 genannt sind;

alle Antihypertonika, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 17 genannt sind;

alle Hypotonika, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 19 genannt sind;

alle Antikoagulantia, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 20 genannt sind;

alle Arteriosklerosemittel, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 25 genannt sind;

alle Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 27 genannt sind;

alle Diuretika und Durchblutungsfördernde Mittel, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 36 und 37 genannt sind;

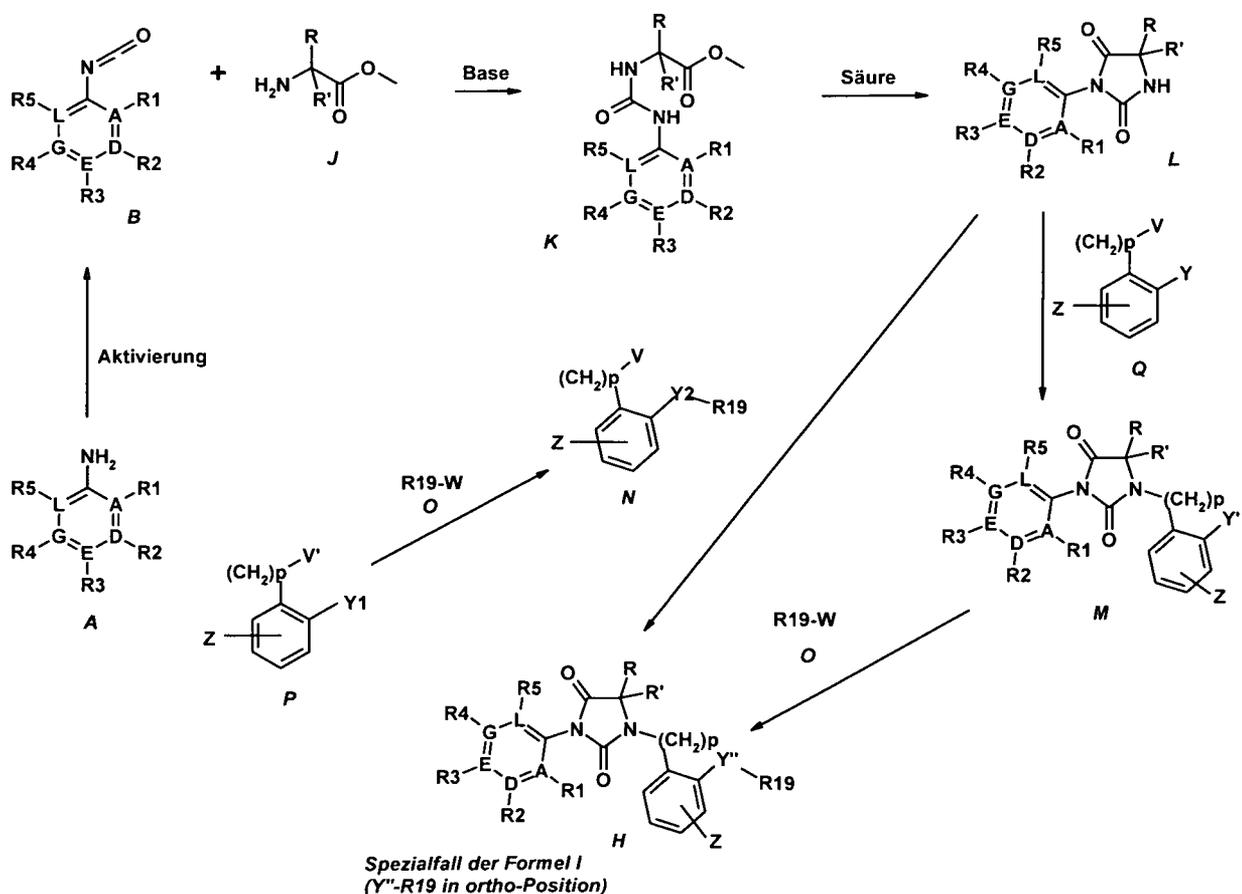
alle Entwöhnungsmittel/Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 39 genannt sind;

alle Koronarmittel und Magen-Darm-Mittel, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 55 und 60 genannt sind;

alle Migränemittel, Neuropathiepräparate und Parkinsonmittel, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 61, 66 und 70 genannt sind.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß analog den folgenden Reaktionsschemata vorgegangen wird. Das hier aufgeführte Schema beschreibt den Spezialfall, ohne darauf beschränkt zu sein, worin Y'' = CH₂ ist, d.h. Q1 und Q2 der Beschreibung der Reste R6-R10 stellen Wasserstoff dar und der Rest R19 stellt einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest dar:

Verfahren „A“:



Verfahren "A"

In einem ersten Verfahren „A“ wird so vorgegangen, dass ein geeignet substituiertes Anilin der Formel **A**, in welchem die Reste R1 bis R5 u. U. in geschützter Form vorliegen, in ein Isocyanat der Formel **B** umgesetzt wird. Diese Umsetzung kann z. B. mit Phosgen in Toluol oder mit Diphosgen oder Triphosgen durchgeführt werden. Das Isocyanat **B** wird anschließend mit dem Methylester oder einem anderen Ester (z.B. tert.-Butyl) der Aminosäure **J**, in welcher R und R' die in Formel I genannten Bedeutungen haben, oder einem Salz eines Esters der Aminosäure **J** unter Zugabe von Base (z. B. Triethylamin) zu einem Harnstoff der Formel **K** umgesetzt. Dieser Harnstoff kann unter basischen oder sauren Bedingungen, vorzugsweise sauren Bedingungen, zum Imidazolidin-2,4-dion der Formel **L** ringgeschlossen werden. Die weitere Umsetzung zu einer Verbindung der Formel **H**, welches den ortho-substituierten Spezialfall einer Verbindung der Formel I darstellt, kann z. B. so erfolgen, dass mit einer geeignet substituierten Verbindung **Q**, wobei Z ein oder mehrere Substituenten wie weiter oben in Formel I beschrieben sein kann, und Y entweder einen Carbonsäureester-Rest -COOR, wobei R z.B. Methyl ist, einen Aldehyd-Rest -CHO oder einen geschützten Hydroxymethyl-Rest -CH-OR, wobei R z. B. Acetyl oder Benzyl ist, darstellt, und V entweder ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom, oder aber zum Beispiel einen O-SO₂-C₆H₄-4-CH₃-Rest oder einen O-SO₂-CH₃-Rest oder einen O-SO₂-CF₃-Rest darstellt, unter Erhalt der Verbindung **M** alkyliert wird. Nach Überführung mittels Standardreaktionen des Restes Y in einen Rest Y' mit der Bedeutung -CH₂-O-P(O)(Oethyl)₂ oder -CH₂-Halogen, bevorzugt -CH₂-Br, kann **M** unter Suzuki-Bedingungen (z. B.: S. M. Nobre et al.: Tetrahedron Letters 45 (2004) 8225-8228; S. Langle et al.: Tetrahedron Letters 44 (2003) 9255-9258; S. Chowdhury et al.: Tetrahedron Letters 40 (1999) 7599-7603; L. Chahen et al.: Synlett (2003), 1668-1672; M. McLaughlin: Organic Letters 7 (2005) 4875-4878) mit Arylboronsäuren oder Arylboronsäureestern zu Verbindungen der Formel **H** weiter umgesetzt werden. Dabei hat W in R19-W der Formel **O** z.B. die Bedeutung -B(OH)₂. Diese Reaktion kann alternativ auch so durchgeführt werden, dass der Rest Y in der Verbindung **Q** ein Halogenatom (z.B. Brom oder Jod) ist, und in der Verbindung der Formel **M** in einen Rest Y' mit der Bedeutung 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl überführt wird. Dies kann z.B. mittels Kupfer-katalysierter Kupplung des Jodids mit Pinacolboran (W. Zhu et al.: Organic Letters 8 (2006) 261-263) oder Palladiumacetat-katalysiertem Umsatz der Bromverbindung mit Bis-

(pinacolato)-dibor (T. Ishiyama et al.: Tetrahedron 57 (2001) 9813-16) erreicht werden. Der so gebildete Arylboronsäureester der Formel **M** kann dann in einem nächsten Schritt mit einer Verbindung der Formel R19-W, worin W die Bedeutung $-\text{CH}_2\text{-Hal}$, bevorzugt $-\text{CH}_2\text{-Br}$, oder $-\text{CH}_2\text{-O-P(O)(OEt)}_2$ aufweist, zu einer Verbindung der Formel **H** umgesetzt werden.

Die weitere Umsetzung der Verbindung **L** zur Verbindung **H** kann auch so erfolgen, dass **L** mit einer Verbindung der Formel **N**, wobei V die oben geschilderten Bedeutungen haben kann, und wobei Y2 die Bedeutung z.B. $-\text{CH}_2\text{-}$ (Methylen), alkylierend umgesetzt wird. Die Verbindung **N** ihrerseits kann durch Reaktion von **P**, worin V' eine Carbonsäureesterfunktion $-\text{COOAlkyl}$ darstellt, welche mittels Standardreaktionen in eine geeignet geschützte Hydroxyalkylfunktion umgewandelt werden kann, und wobei Y1 $-\text{CH}_2\text{-Br}$ oder $-\text{B(OH)}_2$ oder 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl bedeutet, mit einer eventuell substituierten R19-W-Verbindung **O** unter Suzuki-Bedingungen erhalten werden. Dabei hat W die Bedeutung $-\text{B(OH)}_2$ oder 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl, wenn Y1 die Bedeutung $-\text{CH}_2\text{-Br}$ hat und $-\text{CH}_2\text{-Br}$, wenn Y1 die Bedeutung $-\text{B(OH)}_2$ oder 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl hat. Die geschützte Hydroxyfunktion V' kann mit Standardreaktionen in die Funktion V mit den oben beschriebenen Bedeutungen umgewandelt werden.

Eventuell vorhandene Schutzgruppen der Verbindung **H** können am Ende entfernt werden.

Die hier gezeigte Formel **H** stellt einen Spezialfall der Formel I dar, worin sich der Rest Y''-R19 in Formel I in der ortho-Position befindet; dieser Rest kann sich sinngemäß auch in meta- oder para-Position befinden.

Verbindungen, bei welchen Q1/Q2 ungleich H ist, können in analoger Weise hergestellt werden.

In einem anderen Verfahren „B“

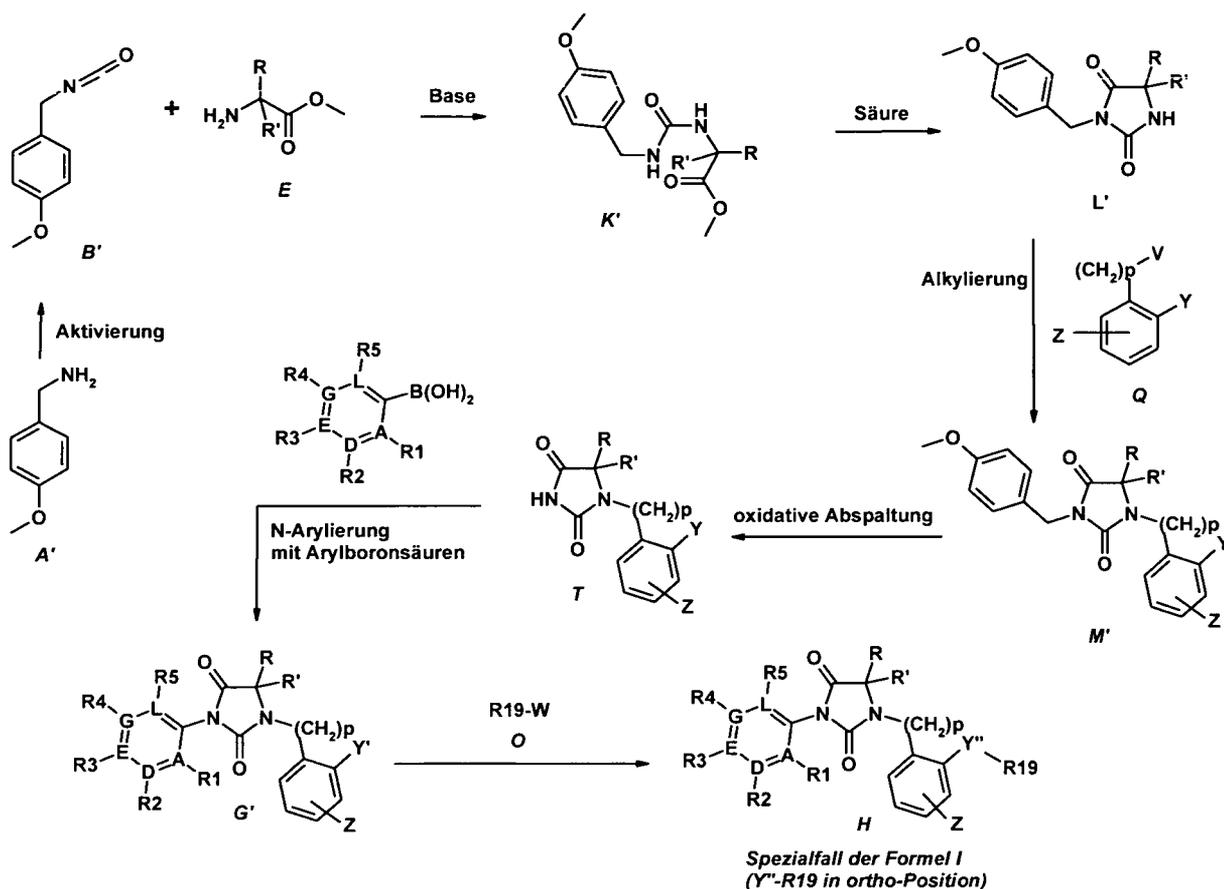
kann die Verbindung der Formel **C** durch reduktive Aminierung des Aldehyds **D** (Z und Y wie oben beschrieben jedoch mit der Maßgabe, dass die dortige Aldehydfunktion als z.B. Acetal geschützt ist und $X = (CH_2)_p-CHO$) mit dem Aminosäurederivat **E** gewonnen werden. Der Harnstoff **F** kann unter basischen oder sauren Bedingungen, vorzugsweise sauren Bedingungen, zum Imidazolidin-2,4-dion der Formel **G** ringgeschlossen werden. Ein Carbonsäureester-Rest -COOR, wobei R z.B. Methyl ist, ein Aldehyd-Rest -CHO oder ein geschützter Hydroxymethyl-Rest -CH-OR, wobei R z. B. Acetyl oder Benzyl ist, in den Verbindungen der Formel **G** kann mit Standardreaktionen in eine -CH₂-Halogen-Funktion, bevorzugt -CH₂-Br-Funktion überführt werden, Je nachdem ob Y in der Verbindung der Formel **G** -CH₂-Br oder Boronsäure (Boronsäureester) bedeutet, können durch Umsatz mit Verbindungen der Formel **O**, worin W entweder Boronsäure (Boronsäureester) oder -CH₂-Br bedeutet, unter Suzuki-Bedingungen Verbindungen der Formel **H** hergestellt werden.

Eventuell vorhandene Schutzgruppen der Verbindung **H** können am Ende entfernt werden.

Die hier gezeigte Formel **H** stellt einen Spezialfall der Formel I dar, worin sich der Rest Y''-R19 in Formel I in der ortho-Position befindet; dieser Rest kann sich sinngemäß auch in meta- oder para-Position befinden.

Verbindungen, bei welchen Q1/Q2 ungleich H ist, können in analoger Weise hergestellt werden.

In einem weiteren Verfahren (Verfahren „C“)



Verfahren „C“

wird p-Methoxybenzylisocyanat **B'** mit einem Aminosäureester wie z. B. **E**, in welchem R und R' die in Formel I genannten Bedeutungen haben, unter basischen Bedingungen zum Harnstoff **K'** umgesetzt. Der Harnstoff **K'** kann unter basischen oder sauren Bedingungen, vorzugsweise sauren Bedingungen, zum Imidazolidin-2,4-dion der Formel **L'** ringgeschlossen werden. Die Verbindungen **M'** werden gewonnen, indem die Verbindungen **L'** mit den Verbindungen **Q** unter alkylierenden Bedingungen umgesetzt werden. Dabei haben Z, V und Y der Verbindungen **Q** die Bedeutungen wie sie im Verfahren „A“ genannt sind. Die p-Methoxybenzylgruppe in den Verbindungen **M'** kann oxidativ unter Erhalt der Verbindungen **T** abgespalten werden. Die N-Arylierung des Imidstickstoffatoms in Verbindungen der Formel **T** unter Einsatz von Arylboronsäuren der Formel **S** nach Verfahren wie sie z. B. bei J.-B.Lan et al.: SYNLETT **2004**, 1095-1097 oder D.M.T.Chan et al.: Tetrahedron Lett. **1998**, 39, 2933-2936 beschrieben sind, liefert Verbindungen der Formel **G'**. Nach Überführung mittels Standardreaktionen des Restes Y in einen Rest Y' mit der Bedeutung $-CH_2-O-P(O)(OEt)_2$ oder $-CH_2-Haolgen$, bevorzugt $-CH_2-Br$, können die Verbindungen der Formel **H** durch

Umsatz mit Verbindungen der Formel **O**, worin **W** entweder einen Boronsäure-Rest $-B(OH)_2$ oder einen Boronsäureester-Rest wie z.B. 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl darstellt, erhalten werden.

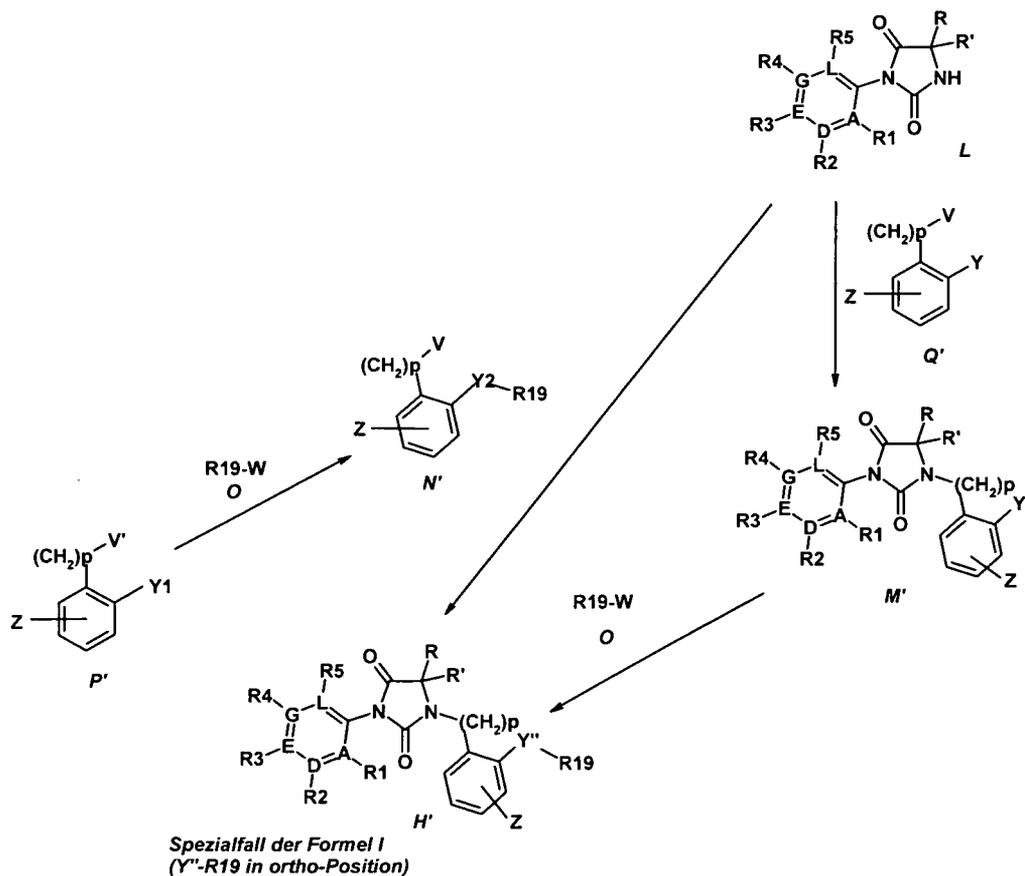
Eventuell vorhandene Schutzgruppen der Verbindung **H** können am Ende entfernt werden.

Die hier gezeigte Formel **H** stellt einen Spezialfall der Formel I dar, worin sich der Rest **Y''**-R19 in Formel I in der ortho-Position befindet; dieser Rest kann sich sinngemäß auch in meta- oder para-Position befinden.

Verbindungen, bei welchen Q1/Q2 ungleich H ist, können in analoger Weise hergestellt werden.

Ein weiteres Verfahren („Verfahren D“) ist in besonderer Weise, aber nicht ausschließlich, geeignet für die Herstellung von Verbindungen, in welchen **Y''** gleich C=O ist, d.h. Q1 und Q2 der Beschreibung der Reste R6-R10 stellen zusammengenommen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom (=O) dar:

Verfahren „D“:



Verfahren „D“

Bei dem Verfahren „D“ kann so vorgegangen werden, dass ein geeignet substituiertes Imidazolidin-2,4-dion der Formel **L** mit einer geeignet substituierten Verbindung **Q'**, wobei Z ein oder mehrere Substituenten wie weiter oben in Formel I beschrieben sein kann, und Y entweder einen Carbonsäureester-Rest -COOR, wobei R z.B. Methyl ist oder ein Halogenatom (z.B. Brom oder Jod) darstellt, und V entweder ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom, oder aber zum Beispiel einen O-SO₂-C₆H₄-4-CH₃-Rest oder einen O-SO₂-CH₃-Rest oder einen O-SO₂-CF₃-Rest darstellt, unter Erhalt der Verbindung **M'** alkyliert wird. Nach Überführung mittels Standardreaktionen des Restes Y in einen Rest Y' mit der Bedeutung -COCl (Carbonsäurechlorid, hergestellt aus dem Ester) oder 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl (hergestellt z.B. aus dem Halogenid) kann **M'** unter Suzuki-Kreuzkupplungsbedingungen (z. B.: M. Haddach et al.: Tetrahedron Letters 44 (2003) 271-273 mit (Hetero)Arylboronsäuren oder (Hetero)Arylboronsäureestern bzw. mit (Hetero)Arylcarbonsäurechloriden zu Verbindungen der Formel **H'** weiter umgesetzt werden. Dabei hat W in R19-W der Formel **O** z.B. die Bedeutung -B(OH)₂ oder 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl bzw. -COCl.

Die Umsetzung der Verbindung **L** zur Verbindung **H'** kann auch so erfolgen, dass **L** mit einer Verbindung der Formel **N'**, wobei V die oben geschilderten Bedeutungen haben kann, und wobei Y2 die Bedeutung C=O (Carbonyl) hat, alkylierend umgesetzt wird. Die Verbindung **N'** ihrerseits kann durch Reaktion von **P'**, worin V' entweder eine Carbonsäureesterfunktion -COOAlkyl darstellt, welche mittels Standardreaktionen in eine geeignet geschützte Hydroxyalkylfunktion und weiter in eine -CH₂-Halogen-, bevorzugt -CH₂-Br-Funktion, umgewandelt werden kann, oder worin V' ein Wasserstoffatom darstellt und die Methylgruppe mittels Standardreaktionen z.B. in eine -CH₂-Br-Funktion umgewandelt werden kann, und wobei Y1 -B(OH)₂ oder 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl bedeutet, mit einer eventuell substituierten R19-W-Verbindung **O** unter Suzuki-Kreuzkupplungsbedingungen erhalten werden. Dabei hat W die Bedeutung -COCl, wenn Y1 die Bedeutung -B(OH)₂ oder 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl hat. Oder aber W hat die Bedeutung -B(OH)₂ oder 4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl, wenn Y1 die Bedeutung -COCl hat. Die geschützte Hydroxyfunktion V' kann mit Standardreaktionen in die Funktion V mit den oben beschriebenen Bedeutungen umgewandelt werden.

Eventuell vorhandene Schutzgruppen der Verbindung **H** können am Ende der Reaktionsfolge entfernt werden.

Die hier gezeigte Formel **H** stellt einen Spezialfall der Formel I dar, worin sich der Rest Y''-R19 mit Y'' gleich C=O in Formel I in der ortho-Position befindet; dieser Rest kann sich sinngemäß auch in meta- oder para-Position befinden.

Verbindungen der Formel **N'**, in welchen Y2 gleich C=O ist, können auch durch Friedel-Crafts-Acylierung der Verbindungen der Formel **P'**, worin Y1 gleich Wasserstoff ist, mit einer Verbindung der Formel R19-W, worin W gleich Carbonsäurechlorid (COCl) ist, erhalten werden. Die Reaktion kann auch so geführt werden, dass Verbindungen der Formel **P'**, worin Y1 gleich COCl ist, mit Verbindungen der Formel R19-W, worin W gleich Wasserstoff ist, umgesetzt werden.

Verbindungen der Formel **H'**, in welchen Y'' gleich CHOH ist, d.h. Q1 und Q2 der Beschreibung der Reste R6-R10 stellen Wasserstoff (H) und Hydroxyl (OH) dar, können z.B. durch Reduktion der Ketofunktion der z.B. nach dem Verfahren „D“ hergestellten Verbindungen gewonnen werden.

Verbindungen dieser Art können auch hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel **L** mit einer Verbindung der Formel **N'**, wobei V die oben geschilderten Bedeutungen haben kann, und wobei Y2 die Bedeutung CHOQ3 hat, alkylierend umgesetzt wird. Dabei stellt Q3 eine Schutzgruppe für die Alkoholfunktion dar. Geeignete Schutzgruppen sind z.B. Acylgruppen wie Acetyl oder Benzoyl, oder Alkylgruppen wie Methyl, Isopropyl oder tert. Butyl, oder Benzylgruppen wie p-Methoxybenzyl. Diese Schutzgruppen können nach erfolgter Reaktion unter Erhalt der Hydroxyfunktion abgespalten werden.

Verbindungen der Formel **H'**, in welchen Y'' gleich CHOR18, CHO-CO-OR18 oder CHO-CO-R18 ist, d.h. Q1 und Q2 der Beschreibung der Reste R6-R10 stellen Wasserstoff (H) und OR18, O-CO-OR18 oder O-CO-R18 dar, können z.B. durch Alkylierung, Alkoxyacylierung oder Acylierung des entsprechenden Alkohols gewonnen werden, bzw. stellen eine Zwischenstufe, wie oben beschrieben, bei der Herstellung der Alkohole dar.

Verbindungen der Formel **H'**, in welchen Y'' gleich COHR18 ist, d.h. Q1 und Q2 der Beschreibung der Reste R6-R10 stellen Hydroxyl (OH) und R18 dar, können z.B. durch

Umsatz des Ketons mittels Standardreaktionen, z.B. mit einem Grignard-Reagenz wie Methylmagnesiumbromid, erhalten werden..

Verbindungen der Formel H' , in welchen Y'' gleich CHF oder CFR18 ist, d.h. Q1 und Q2 der Beschreibung der Reste R6-R10 stellen Wasserstoff (H) und Fluor (F) oder Fluor (F) und R18 dar, können z.B. durch Umsatz der entsprechenden Alkohole mit DAST (Diethylaminoschwefeltrifluorid) oder BAST ([Bis-(2-methoxyethyl) amino]schwefeltrifluorid) erhalten werden.

Verbindungen der Formel H' , in welchen Y'' gleich CF₂ ist, d.h. Q1 und Q2 der Beschreibung der Reste R6-R10 stellen beide Fluor (F) dar, können z.B. durch Umsatz der entsprechenden Ketone mit DAST (Diethylaminoschwefeltrifluorid) oder BAST ([Bis-(2-methoxyethyl) amino]schwefeltrifluorid) erhalten werden.

Verbindungen der Formel H' , in welchen Y'' gleich C(R18)₂ ist, d.h. Q1 und Q2 der Beschreibung der Reste R6-R10 stellen beide einen Rest R18, z.B. Methyl (CH₃), dar, können z.B. durch Umsatz der entsprechenden Ketone mit Trimethylaluminium (J. Furukawa et al.: J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1974**, 77) oder mit Dimethyltitandichlorid gewonnen werden.

Verbindungen der Formel H' , in welchen Y'' gleich CHNH₂, CHNR18 oder CHN(R18)₂ ist, d.h. Q1 und Q2 der Beschreibung der Reste R6-R10 stellen Wasserstoff (H) und Amino (NH₂), substituiertes Amino (NHR18) oder disubstituiertes Amino (N(R18)₂) dar, können z.B. durch reduktive Aminierung der entsprechenden Ketone mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen nach Standardbedingungen erhalten werden.

Verbindungen der Formel H' , in welchen Y'' gleich CHNHCOR18 ist, d.h. Q1 und Q2 der Beschreibung der Reste R6-R10 stellen Wasserstoff (H) und Acylamino (NHCOR18) dar, können mittels Standardmethoden durch Acylierung der entsprechenden Amine gewonnen werden.

Verbindungen der Formel H' , in welchen Q1 und Q2 der Beschreibung der Reste R6-R10 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Carbocyclus bilden,

können aus den entsprechenden Ketonen z.B. mittels Wittig-Reaktion (Dreiring) oder mittels Reaktion mit N,N-diisopropyl-N-benzylamin und Titan-tetrachlorid (Vierring) gewonnen werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

Allgemeine experimentelle Verfahren:

¹H-NMR:

Die ¹H-NMR Spektren wurden in deuteriertem Dimethylsulfoxid an einem 500 MHz-Gerät (DRX 500, Firma Bruker) bei 300⁰K gemessen. Angaben: δ in ppm, Multiplizität (s für Singulett, d für Dublett, t für Triplett, q für Quartett, m für Multiplett, x H (Anzahl der Wasserstoffatome))

HPLC/MS:

Die HPLC-MS-Messungen wurden an einem LCT-Gerät der Firma Waters durchgeführt. Säule: YMC Jshere 33x2 4 µm; Gradient [A]: (Acetonitril+ 0.05% Trifluoressigsäure) : (Wasser + 0.05% Trifluoressigsäure) 5:95 (0 Minuten) nach 95:5 (3 Minuten); Gradient [B]: (Acetonitril+ 0.05% Trifluoressigsäure) : (Wasser + 0.05% Trifluoressigsäure) 5:95 (0 Minuten) nach 95:5 (2.5 Minuten) nach 95:5 (3.0 Minuten); Gradient [C]: (Acetonitril+ 0.05% Trifluoressigsäure) : (Wasser + 0.05% Trifluoressigsäure) 5:95 (0 Minuten) nach 95:5 (3.4 Minuten) nach 95:5 (4.4 Minuten); Detektor: Tecan-LCT.

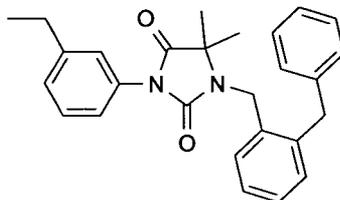
Chromatographische Reinigungsmethoden:

[RP1]: Fluss: 30 ml/min; Gradient: Acetonitril/Wasser + 0,1% Trifluoressigsäure; 30 min.

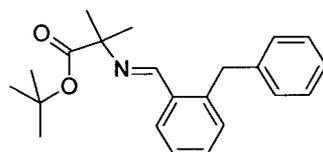
Säule: XTerra C18 5 µm 30x100 mm; Detektion: MS (ESI), UV (DAD).

[RP2]: Fluss: 150 ml/min; Gradient: Acetonitril/Wasser + 0,1% Trifluoressigsäure; 20 min.

Säule: XTerra C18 10 µm 50x250 mm; Detektion: MS (ESI), UV (DAD).

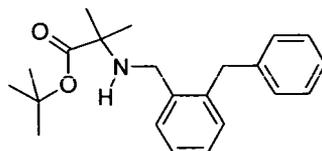
Beispiel 1: 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(3-ethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion

- 1) Herstellung von 2-{{1-(2-Benzyl-phenyl)-methyliden}-amino}-2-methyl-propionsäure-tert-butylester (**1.2**):



Die Verbindung **1.2** kann nach Verfahren "B", dargestellt werden. Dazu wurden 9 g (45,99 mMol) 2-Amino-2-methylpropionsäure-tert.-butylester Hydrochlorid bei Raumtemperatur in 120 ml Dichlorethan suspendiert und unter Rühren mit 6,41 ml (45,99 mMol) Triethylamin versetzt. Die Mischung wurde 15 Min. gerührt. Danach wurden 11,07 g Magnesiumsulfat und 9,026 g (45,99 mMol) 2-Benzyl-benzaldehyd zugegeben und die Mischung 8 h unter Rückfluß gerührt; anschließend stand die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat erst mit Wasser und dann mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 15,5 g (quantitativ) 2-{{1-(2-Benzyl-phenyl)-methyliden}-amino}-2-methyl-propionsäure-tert-butylester **1.2**. ¹H NMR: 8.55, s, 1H; 7.8, d, 1H; 7.4 – 7.1, m, 8H; 4.28, s, 2H; 1.35, s, 9H; 1.3, s, 6H. Molekulargewicht 337,20 (C₂₂H₂₇NO₂); Retentionszeit R_t = 1.76 min. [B]; MS (ESI): 338,31 (MH⁺).

- 2) Herstellung von 2-(2-Benzyl-benzylamino)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester (**1.1**):



15.5 g (45,93 mMol) des Imins **1.2** wurden in einer Mischung aus 80 ml Dichlormethan und 80 ml Methanol bei Raumtemperatur gelöst und mit 244 mg Palladium auf Kohle (Pd/C 10%ig) versetzt und bei 5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Zur Aufarbeitung wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, n-Heptan / Essigsäureethylester = 5 / 1). Die produktenthaltenden Fraktionen wurden im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 13,76 g (88% Ausbeute) der Verbindung **1.1**. $^1\text{H NMR}$: 7.35 – 7.1, m, 9H; 4.08, s, 2H; 3.6, d, 2H; 2.0, s (breit), 1H; 1.4, s, 9H; 1.2, s, 6H. Molekulargewicht 339,21 ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2$); Retentionszeit $R_t = 1.53$ min. [B]; MS (ESI): 340,23 (MH^+).

3) Herstellung von 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(3-ethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion (**1**):

Zu 0.15 mMol des Aminoesters **1.1** in 2 ml trockenem Acetonitril wurden 0.165 mMol 1-Ethyl-3-isocyanato-benzol gegeben. Die Mischung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 0,1 ml konzentrierte Salzsäure zugefügt, und bis zum vollständigen Umsatz (Ringschluß) weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt; der Rückstand wurde in 2 ml Dimethylformamid gelöst, durch einen Spritzenfilter filtriert und über eine präparative HPLC gereinigt. Man erhielt die Verbindung des Beispiels **1** in einer Ausbeute von 78%. $^1\text{H NMR}$: 7.4 – 7.15, m, 13H; 4.55, s, 2H; 4.1, s, 2H; 2.65, q, 2H; 1.22, t, 3H; 1.18, s, 6H. Molekulargewicht 412,21 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$); Retentionszeit $R_t = 2.30$ min. [B]; MS (ESI): 413,19 (MH^+).

Die Verbindungen der Beispiele **2 – 87** (siehe **Tabelle 1**) wurden in analoger Weise hergestellt, indem die Verbindung **1.1** mit den entsprechenden Isocyanaten umgesetzt wurde.

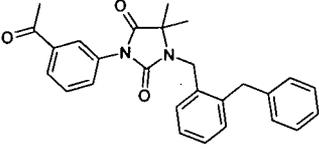
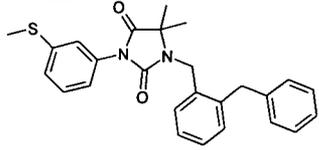
Für die Gewinnung der Verbindung des Beispiels **2** wurde 1-(3-Isocyanato-phenyl)-ethanon,
für **4** 1-Isocyanato-3-methylsulfanylbenzol,
für **5** 3-Isocyanato-benzoessäuremethylester,
für **6** 4-Isocyanato-benzoessäuremethylester,

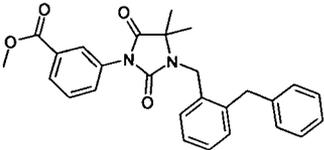
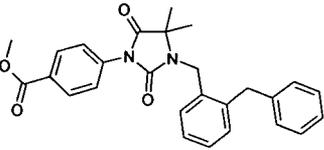
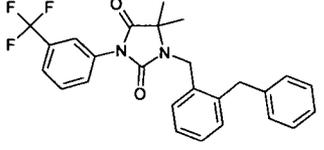
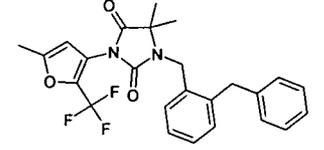
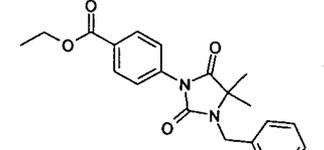
- für 7 1-Isocyanato-3-trifluoromethylbenzol,
- für 8 3-Isocyanato-5-methyl-2-trifluoromethylfuran,
- für 9 4-Isocyanato-benzoesäureethylester,
- für 10 2-Fluoro-1-isocyanato-3-trifluoromethylbenzol,
- für 11 1-Fluoro-2-isocyanato-4-trifluoromethylbenzol,
- für 12 1-Benzyl-4-isocyanatobenzol,
- für 13 1-Isocyanato-3-trifluoromethylsulfanylbenzol,
- für 14 3-Isocyanato-pyridin,
- für 16 3-Isocyanato-benzonitril,
- für 17 1-Isocyanato-3-phenoxybenzol,
- für 18 1-Isocyanato-4-phenoxybenzol,
- für 19 (4-Isocyanato-phenyl)-phenylmethanon,
- für 20 Phenylisocyanat,
- für 21 2-Isocyanato-thiophen,
- für 22 1-Isocyanato-2-methyl-benzol,
- für 23 1-Isocyanato-4-methyl-benzol,
- für 24 1-Isocyanato-3-methyl-benzol,
- für 25 1-Fluoro-2-isocyanato-benzol,
- für 26 1-Fluoro-3-isocyanato-benzol,
- für 27 1-Fluoro-4-isocyanato-benzol,
- für 28 2-Isocyanato-benzonitril,
- für 29 1-Isocyanato-2,4-dimethyl-benzol,
- für 30 1-Isocyanato-3,5-dimethyl-benzol,
- für 31 4-Isocyanato-1,2-dimethyl-benzol,
- für 32 1-Ethyl-4-isocyanato-benzol,
- für 33 1-Isocyanato-3-methoxy-benzol,
- für 34 1-Isocyanato-2-methoxy-benzol,
- für 35 1-Isocyanato-4-methoxy-benzol,
- für 36 2-Fluoro-4-isocyanato-1-methyl-benzol,
- für 37 1-Chlor-3-isocyanato-benzol,
- für 38 1-Chlor-4-isocyanato-benzol,
- für 39 1-Chlor-2-isocyanato-benzol,

für 40 2,4-Difluoro-1-isocyanato-benzol,
für 41 1,2-Difluoro-4-isocyanato-benzol,
für 42 1,4-Difluoro-2-isocyanato-benzol,
für 43 1,3-Difluoro-5-isocyanato-benzol,
für 44 5-Isocyanato-indan,
für 45 1-Isocyanato-4-isopropyl-benzol,
für 46 1-Isocyanato-2,4,5-trimethyl-benzol,
für 48 1-Ethoxy-4-isocyanato-benzol,
für 49 1-Isocyanato-2-methylsulfanyl-benzol,
für 50 2-Chloro-4-isocyanato-1-methyl-benzol,
für 51 4-Chloro-1-isocyanato-2-methyl-benzol,
für 52 1-Isocyanato-naphthalin,
für 53 2-Isocyanato-naphthalin,
für 54 5-Isocyanato-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin,
für 55 1-tert-Butyl-4-isocyanato-benzol,
für 56 1-tert-Butyl-2-isocyanato-benzol,
für 58 1-Isocyanato-2,4-dimethoxy-benzol,
für 59 1-Isocyanato-3,5-dimethoxy-benzol,
für 60 4-Isocyanato-1,2-dimethoxy-benzol,
für 61 2-Chlor-4-isocyanato-1-methoxy-benzol,
für 62 1-Isocyanato-2-trifluoromethyl-benzol,
für 63 1-Isocyanato-4-trifluoromethyl-benzol,
für 64 1,2-Dichlor-4-isocyanato-benzol,
für 65 1,3-Dichlor-5-isocyanato-benzol,
für 66 2,4-Dichlor-1-isocyanato-benzol,
für 67 1,2-Dichlor-3-isocyanato-benzol,
für 68 1,4-Dichlor-2-isocyanato-benzol,
für 69 3-Isocyanato-benzoesäureethylester,
für 70 2-Isocyanato-benzoesäureethylester,
für 73 2-Isocyanato-biphenyl,
für 74 4-Isocyanato-biphenyl,
für 77 1-Isocyanato-4-trifluoromethoxy-benzol,

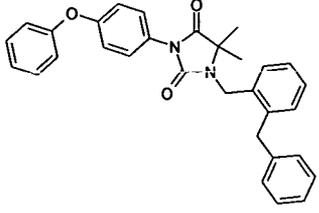
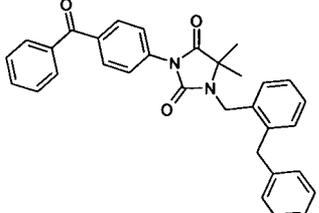
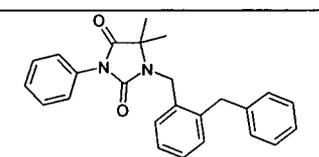
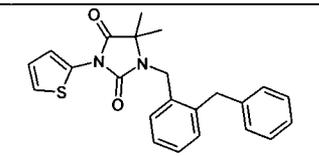
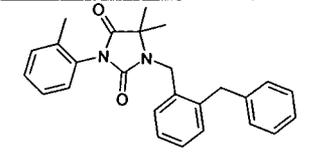
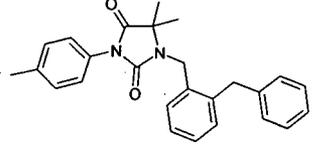
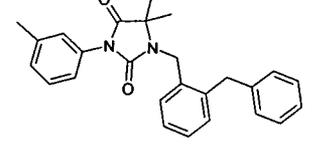
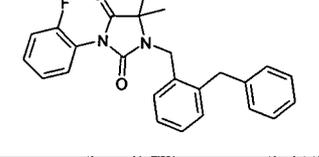
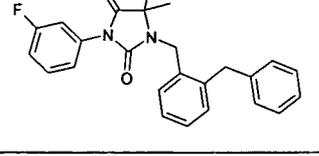
für 78 2-Isocyanato-1,3-diisopropyl-benzol,
 für 79 1-Fluoro-4-isocyanato-2-trifluoromethyl-benzol,
 für 80 1-Benzyl-3-isocyanato-benzol,
 für 81 1-Benzyl-2-isocyanato-benzol,
 für 82 1-Isocyanato-2-phenoxy-benzol,
 für 83 4-Chlor-1-isocyanato-2-trifluoromethyl-benzol,
 für 84 1-Benzyl-4-isocyanato-benzol,
 für 85 1-Heptyloxy-4-isocyanato-benzol,
 für 86 4-Chlor-2-isocyanato-1-phenoxy-benzol,
 für 87 1-Isocyanato-3,5-bis-trifluoromethyl-benzol,
 für 88 4-Isocyanato-2-trifluoromethyl-benzonitril
 verwendet.

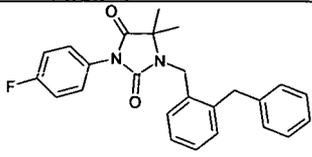
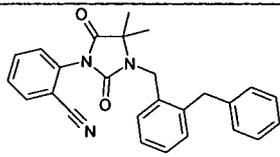
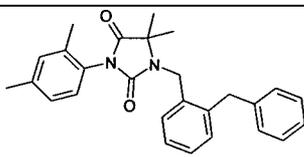
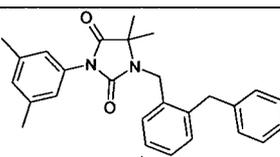
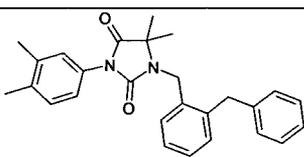
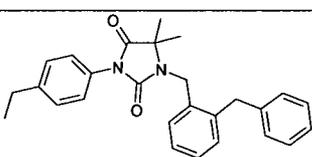
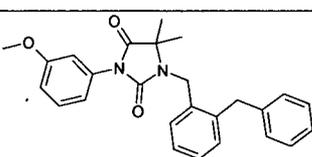
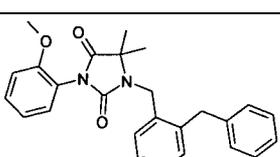
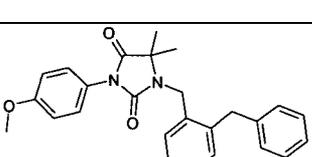
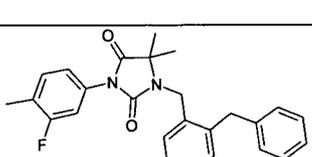
Tabelle 1:

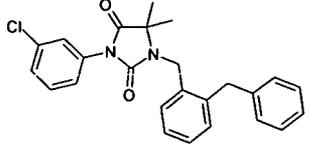
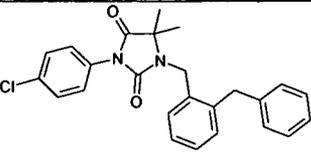
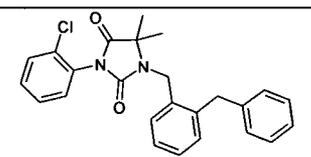
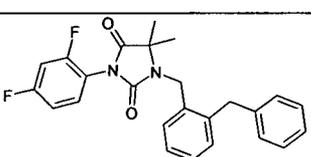
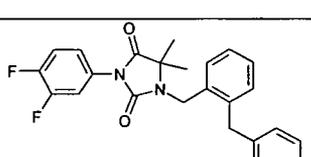
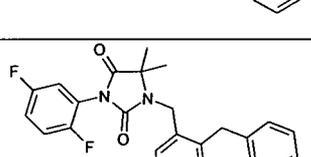
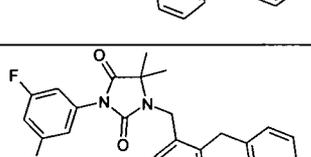
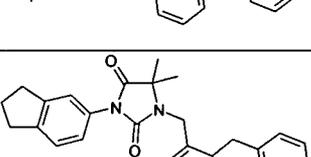
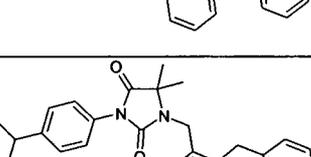
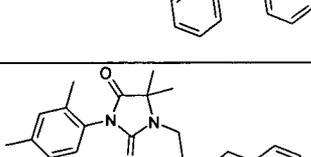
| Beispiel-Nr. | Produkt | Summenformel | Molekulargewicht | MH ⁺ | ¹ H NMR | Retentionszeit T _R [min.] HPLC/MS | Methode |
|--------------|---|---|------------------|-----------------|--------------------|--|---------|
| 2 |  | C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₃ | 426.19 | 427.17 | | 2.06 | B |
| 4 |  | C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ S | 430.17 | 431.16 | | 2.24 | B |

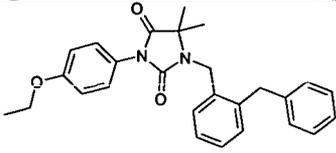
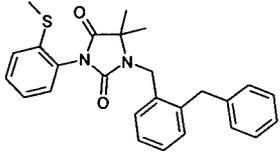
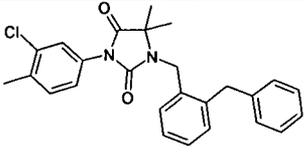
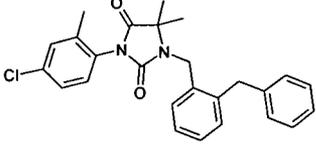
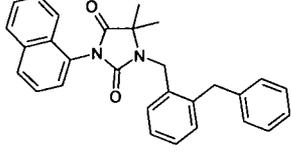
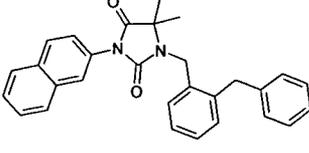
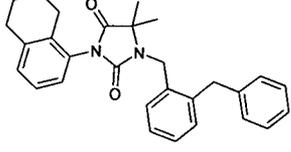
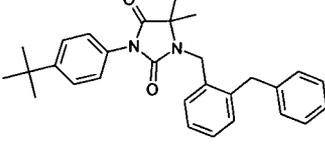
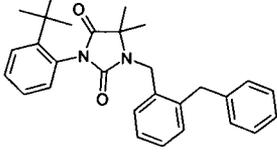
| | | | | | | | |
|---|---|--|--------|--------|--|------|---|
| 5 |  | C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ | 442.19 | | 8.09, s, 1H; 7.98, d, 1H; 7.75, t, 1H; 7.65, t, 1H; 7.4, t, 1H; 7.35-7.15, m, 8H; 4.55, s, 2H; 4.1, s, 2H; 3.9, s, 3H; 1.2, s, 6H | | |
| 6 |  | C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ | 442.19 | | 8.1, d, 2H; 7.65, d, 2H; 7.4, d, 1H; 7.32-7.18, m, 8H; 4.55, s, 2H; 4.1, s, 2H; 3.88, s, 3H; 1.2, s, 6H | | |
| 7 |  | C ₂₆ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₂ | 452.17 | 453.17 | | 2.33 | B |
| 8 |  | C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₃ | 456.17 | 457.17 | | 2.31 | B |
| 9 |  | C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₄ | 456.20 | 457.19 | | 2.28 | B |

| | | | | | | | |
|----|--|---|--------|--------|---|------|---|
| 10 | | $C_{26}H_{22}F_4N_2O_2$ | 470.16 | 471.15 | | 2.32 | B |
| 11 | | $C_{26}H_{22}F_4N_2O_2$ | 470.16 | 471.17 | 8.1, m, 1H; 7.95, m, 1H; 7.7, t, 1H; 7.4-7.15, m, 9H; 4.55, s, 2H; 4.1, s, 2H; 1.18, s, 6H | | |
| 12 | | $C_{32}H_{30}N_2O_2$ | 474.23 | 475.21 | | 2.45 | B |
| 13 | | $C_{26}H_{23}F_3N_2O_2S$ | 484.14 | 485.14 | | 2.44 | B |
| 14 | | $C_{24}H_{23}NyO_2 \cdot$ $C_2HF_3O_2$ | 385.18 | 386.15 | | 1.66 | B |
| 16 | | $C_{26}H_{23}N_3O_2$ | 409.18 | 410.19 | | 2.11 | B |
| 17 | | $C_{31}H_{28}N_2O_3$ | 476.21 | 477.20 | | 2.42 | B |

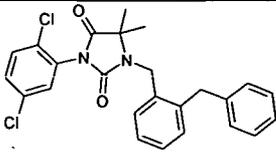
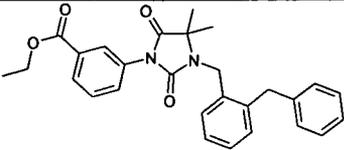
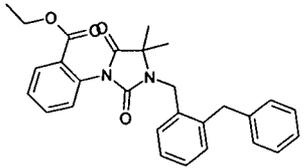
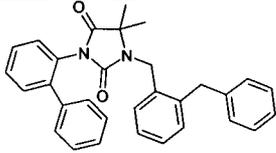
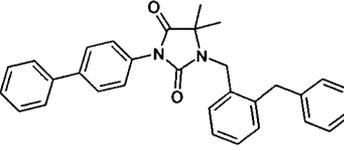
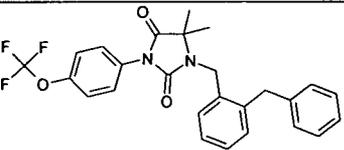
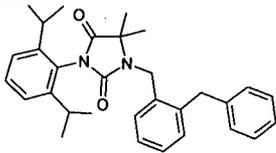
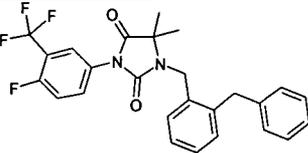
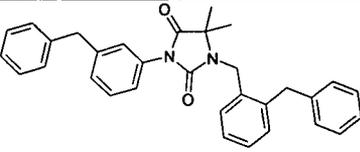
| | | | | | | | |
|----|---|-----------------------|--------|--------|--|------|---|
| 18 |  | $C_{31}H_{28}N_2O_3$ | 476.21 | 477.20 | | 2.41 | B |
| 19 |  | $C_{32}H_{28}N_2O_3$ | 488.21 | 489.19 | | 2.34 | B |
| 20 |  | $C_{25}H_{24}N_2O_2$ | 384.18 | 385.17 | | 2.13 | B |
| 21 |  | $C_{23}H_{22}N_2O_2S$ | 390.14 | 391.14 | | 2.20 | B |
| 22 |  | $C_{26}H_{26}N_2O_2$ | 398.20 | 399.18 | | 2.16 | B |
| 23 |  | $C_{26}H_{26}N_2O_2$ | 398.20 | 399.18 | | 2.21 | B |
| 24 |  | $C_{26}H_{26}N_2O_2$ | 398.20 | 399.19 | | 2.22 | B |
| 25 |  | $C_{25}H_{23}FN_2O_2$ | 402.17 | 403.16 | | 2.13 | B |
| 26 |  | $C_{25}H_{23}FN_2O_2$ | 402.17 | 403.17 | | 2.19 | B |

| | | | | | | | |
|----|---|-----------------------|--------|--------|--|------|---|
| 27 |  | $C_{25}H_{23}FN_2O_2$ | 402.17 | 403.18 | | 2.16 | B |
| 28 |  | $C_{26}H_{23}N_3O_2$ | 409.18 | 410.18 | | 2.07 | B |
| 29 |  | $C_{27}H_{28}N_2O_2$ | 412.22 | 413.18 | | 2.26 | B |
| 30 |  | $C_{27}H_{28}N_2O_2$ | 412.22 | 413.19 | | 2.31 | B |
| 31 |  | $C_{27}H_{28}N_2O_2$ | 412.22 | 413.18 | | 2.28 | B |
| 32 |  | $C_{27}H_{28}N_2O_2$ | 412.22 | 413.19 | | 2.32 | B |
| 33 |  | $C_{26}H_{26}N_2O_3$ | 414.19 | 415.18 | | 2.13 | B |
| 34 |  | $C_{26}H_{26}N_2O_3$ | 414.19 | 415.24 | | 2.62 | C |
| 35 |  | $C_{26}H_{26}N_2O_3$ | 414.19 | 415.17 | | 2.12 | B |
| 36 |  | $C_{26}H_{25}FN_2O_2$ | 416.19 | 417.18 | | 2.27 | B |

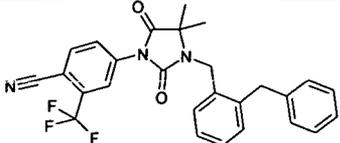
| | | | | | | | |
|----|---|-------------------------|--------|--------|--|------|---|
| 37 |  | $C_{25}H_{23}ClN_2O_2$ | 418.14 | 419.15 | | 2.29 | B |
| 38 |  | $C_{25}H_{23}ClN_2O_2$ | 418.14 | 419.14 | | 2.29 | B |
| 39 |  | $C_{25}H_{23}ClN_2O_2$ | 418.14 | 419.13 | | 2.17 | B |
| 40 |  | $C_{25}H_{22}F_2N_2O_2$ | 420.16 | 421.16 | | 2.17 | B |
| 41 |  | $C_{25}H_{22}F_2N_2O_2$ | 420.16 | 421.18 | | 2.23 | B |
| 42 |  | $C_{25}H_{22}F_2N_2O_2$ | 420.16 | 421.17 | | 2.18 | B |
| 43 |  | $C_{25}H_{22}F_2N_2O_2$ | 420.16 | 421.18 | | 2.28 | B |
| 44 |  | $C_{28}H_{28}N_2O_2$ | 424.22 | 425.17 | | 2.35 | B |
| 45 |  | $C_{28}H_{30}N_2O_2$ | 426.23 | 427.17 | | 2.42 | B |
| 46 |  | $C_{28}H_{30}N_2O_2$ | 426.23 | 427.20 | | 2.34 | B |

| | | | | | | | |
|----|---|------------------------|--------|--------|--|------|---|
| 48 |  | $C_{27}H_{28}N_2O_3$ | 428.21 | 429.16 | | 2.24 | B |
| 49 |  | $C_{26}H_{26}N_2O_2S$ | 430.17 | 431.12 | | 2.15 | B |
| 50 |  | $C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ | 432.16 | 433.13 | | 2.39 | B |
| 51 |  | $C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ | 432.16 | 433.14 | | 2.32 | B |
| 52 |  | $C_{29}H_{26}N_2O_2$ | 434.20 | 435.16 | | 2.23 | B |
| 53 |  | $C_{29}H_{26}N_2O_2$ | 434.20 | 435.16 | | 2.34 | B |
| 54 |  | $C_{29}H_{30}N_2O_2$ | 438.23 | 439.17 | | 2.37 | B |
| 55 |  | $C_{29}H_{32}N_2O_2$ | 440.25 | 441.20 | | 2.49 | B |
| 56 |  | $C_{29}H_{32}N_2O_2$ | 440.25 | 441.56 | | 2.76 | B |

| | | | | | | | |
|----|--|--------------------------|--------|--------|--|------|---|
| 58 | | $C_{27}H_{28}N_2O_4$ | 444.20 | 445.14 | | 2.09 | B |
| 59 | | $C_{27}H_{28}N_2O_4$ | 444.20 | 445.15 | | 2.16 | B |
| 60 | | $C_{27}H_{28}N_2O_4$ | 444.20 | 445.15 | | 2.02 | B |
| 61 | | $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ | 448.16 | 449.13 | | 2.24 | B |
| 62 | | $C_{26}H_{23}F_3N_2O_2$ | 452.17 | 453.13 | | 2.23 | B |
| 63 | | $C_{26}H_{23}F_3N_2O_2$ | 452.17 | 453.15 | | 2.36 | B |
| 64 | | $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_2$ | 452.11 | 453.09 | | 2.45 | B |
| 65 | | $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_2$ | 452.11 | 453.09 | | 2.51 | B |
| 66 | | $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_2$ | 452.11 | 453.09 | | 2.34 | B |
| 67 | | $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_2$ | 452.11 | 453.08 | | 2.32 | B |

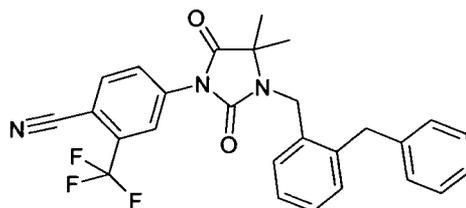
| | | | | | | | |
|----|---|--------------------------|--------|--------|--|------|---|
| 68 |  | $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_2$ | 452.11 | 453.09 | | 2.33 | B |
| 69 |  | $C_{28}H_{28}N_2O_4$ | 456.20 | 457.15 | | 2.26 | B |
| 70 |  | $C_{28}H_{28}N_2O_4$ | 456.20 | 457.16 | | 2.21 | B |
| 73 |  | $C_{31}H_{28}N_2O_2$ | 460.22 | 461.16 | | 2.32 | B |
| 74 |  | $C_{31}H_{28}N_2O_2$ | 460.22 | 461.18 | | 2.45 | B |
| 77 |  | $C_{26}H_{23}F_3N_2O_3$ | 468.17 | 469.13 | | 2.38 | B |
| 78 |  | $C_{31}H_{36}N_2O_2$ | 468.28 | 469.35 | | 3.21 | C |
| 79 |  | $C_{26}H_{22}F_4N_2O_2$ | 470.16 | 471.13 | | 2.38 | B |
| 80 |  | $C_{32}H_{30}N_2O_2$ | 474.23 | 475.19 | | 2.45 | B |

| | | | | | | | |
|----|--|---------------------------|--------|--------|---|------|---|
| 81 | | $C_{32}H_{30}N_2O_2$ | 474.23 | | 7.45-7.0, m, 18H; 4.5, dd, 2H; 4.08, s, 2H; 3.9, q, 2H; 1.2, s, 3H; 0.85, s, 3H | | |
| 82 | | $C_{31}H_{28}N_2O_3$ | 476.21 | 477.16 | | 2.34 | B |
| 83 | | $C_{26}H_{22}ClF_3N_2O_2$ | 486.13 | 487.12 | | 2.36 | B |
| 84 | | $C_{32}H_{30}N_2O_3$ | 490.23 | 491.20 | | 2.39 | B |
| 85 | | $C_{32}H_{38}N_2O_3$ | 498.29 | 499.23 | | 2.77 | B |
| 86 | | $C_{31}H_{27}ClN_2O_3$ | 510.17 | 511.14 | | 2.47 | B |
| 87 | | $C_{27}H_{22}F_6N_2O_2$ | 520.16 | 521.14 | | 2.54 | B |

| | | | | | | | |
|----|---|-------------------------|--------|--------|--|------|---|
| 88 |  | $C_{27}H_{22}F_3N_3O_2$ | 477.16 | 478.41 | | 2.68 | B |
|----|---|-------------------------|--------|--------|--|------|---|

Alternativ kann die Verbindung **88** durch *in situ*-Generierung des benötigten Isocyanats aus 4-Amino-2-trifluoromethyl-benzonitril hergestellt werden:

Beispiel 88: Alternative Herstellung von 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril

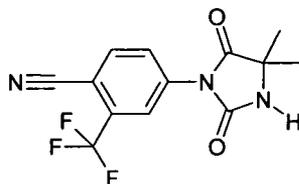


1.47 g (7.9 mMol) 4-Amino-2-trifluoromethyl-benzonitril wurden in 20 ml trockenem Acetonitril gelöst. Diese Lösung wurde unter Rühren zu einer auf 70⁰C erwärmten 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol zugetropft und anschließend 1 h gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand mit Toluol aufgenommen und wieder im Vakuum eingengt. Schließlich wurde der Rückstand in Acetonitril gelöst und mit dem Aminosäureester **1.1** wie im Beispiel 1, Schritt 3 beschrieben, zu 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril umgesetzt.

Die Verbindung des Beispiels **88** kann nach einem weiteren Verfahren durch Alkylierung des vorgefertigten Imidazolidin-2,4-dions **88.1** hergestellt werden:

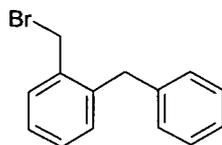
Beispiel 88: Alternative Herstellung von 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril **88** durch Alkylierung von 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril **88.1**

- 1) Herstellung von 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril **88.1**:



Die Verbindung **88.1** kann nach Verfahren "A" dargestellt werden. Dazu wurden 1,47 g (7,92 mMol) 4-Amino-2-trifluoromethyl-benzonitril in 20 ml trockenem Acetonitril gelöst. Diese Lösung wurde unter Rühren zu einer auf 70°C erwärmten 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol zugetropft und anschließend 1 h gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Toluol aufgenommen und wieder im Vakuum eingeeengt. Schließlich wurde der Rückstand in 15 ml trockenem Acetonitril gelöst und die Lösung unter Rühren mit 1,55 g (7,92 mMol) 2-Amino-2-methyl-propionsäure-tert.-butylester Hydrochlorid versetzt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden langsam 1,20 g (11,88 mMol) Triethylamin zugetropft und anschließend 45 min. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Mischung vorsichtig mit 5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 1 h bei 70°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogen-carbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel mit Heptan / Essigsäureethylester 2:1 gereinigt. Man erhielt 2,12 g (90% Ausbeute) 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril **88.1** mit dem Schmelzpunkt 208 – 211°C.

- 2) Herstellung von 1-Benzyl-2-brommethyl-benzol **88.2**:

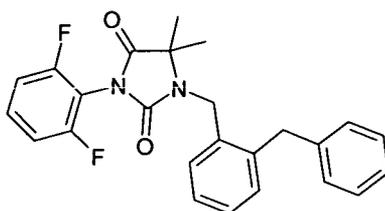


2.84 g (10.86 mMol) Triphenylphosphin und 0.88 g (12.93 mMol) Imidazol wurden in 25 ml Dichlormethan gelöst und bei 5° C tropfenweise mit einer Lösung von 1.736 g

(0.558 ml; 10.86 mMol) Brom in 5 ml Dichlormethan versetzt. Nachdem die Reaktionsmischung 10 min bei 5° C gerührt wurde, wurde eine Lösung von 2.05 g (10.34 mMol) 2-Benzyl-benzylalkohol in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Die Mischung wurde 2 h bei 5° C gerührt und stand über Nacht bei Raumtemperatur. Der Ansatz wurde mit 25 ml 1 n Salzsäure versetzt; die organische Phase wurde abgetrennt; über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel; n-Heptan / Essigsäureethylester 3:1). Man erhielt 1-Benzyl-2-brommethyl-benzol in 71% iger Ausbeute. ¹H NMR: 7.42 – 7.1, m, 9H; 4.7, s, 2H; 4.1, s, 2H.

- 3) Herstellung von 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril **88**:
0.75 g (2.52 mMol) der Verbindung **88.1** werden mit 0.791 g (3.02 mMol) der Verbindung **88.2** in 20 ml trockenem Acetonitril gelöst, mit 0.822 g Cäsiumcarbonat versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt; die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum getrocknet. Die Reinigung erfolgte nach der Methode [RP1]. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, und das Acetonitril wurde im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wurde durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und 2 mal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhielt 1.13 g (94% Ausbeute) 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril **88**. Molekulargewicht 477,16 (C₂₇H₂₂F₃N₃O₂); Retentionszeit R_t = 2.68 min. [B]; MS (ESI): 478,41 (MH⁺). ¹H NMR: 8.32, d, 2H; 8.2, s, 1H; 8.08, d, 2H; 7.6, d, 1H; 7.31 – 7.16, m, 8H; 4.55, s, 2H; 4.1, s, 2H; 1.2, s, 6H.

Beispiel 89: Herstellung von 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(2,6-difluoro-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **89**:



- 1) Herstellung von 3-(2,6-Difluoro-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **89.1**:

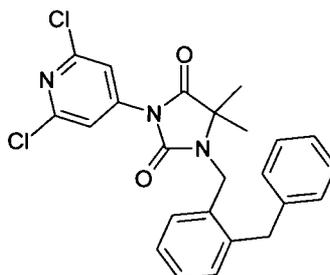


Die Verbindung **89.1** wurde wie die Verbindung **88.1** hergestellt, mit dem Unterschied, dass 1,3-Difluoro-2-isocyanato-benzol anstatt des *in situ* erzeugten 4-Isocyanato-2-trifluoromethyl-benzonitrils eingesetzt wurde. Man erhielt 3-(2,6-Difluoro-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion; $^1\text{H NMR}$: 8.85, s, 1H; 7.63, p, 1H; 7.35, t, 2H; 1.42, s, 6H.

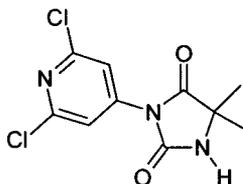
- 2) Herstellung von 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(2,6-difluoro-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion:

Analog der Vorgehensweise wie bei der Herstellung von **88**, Schritt 3, beschrieben, wurde die Verbindung **89.1** mit 1-Benzyl-2-brommethyl-benzol umgesetzt. Man erhielt 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(2,6-difluoro-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **89** in einer Ausbeute von 86%. Molekulargewicht 420,16 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$); Retentionszeit $R_t = 2.73$ min. [C]; MS (ESI): 421,29 (MH^+).

- Beispiel 90:** 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(2,6-dichlor-pyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion:



- 1) Herstellung von 3-(2,6-Dichlor-pyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **90.1**:



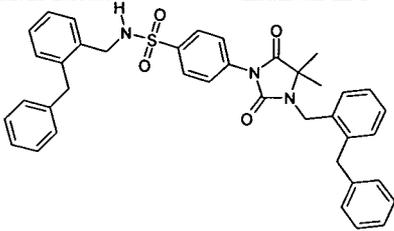
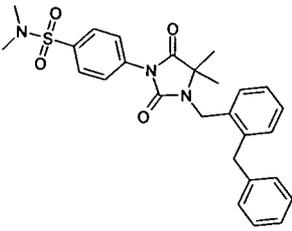
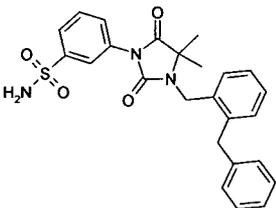
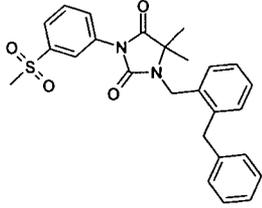
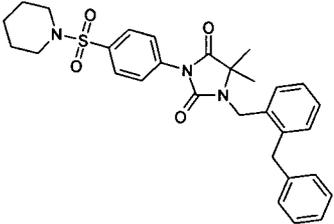
Reaktion von 2,6-Dichlor-4-isocyanato-pyridin mit 2-Amino-2-methyl-propionsäure-tert.butylester Hydrochlorid mit Triethylamine in Tetrahydrofuran nach Verfahren "A" lieferte 3-(2,6-Dichlor-pyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion.

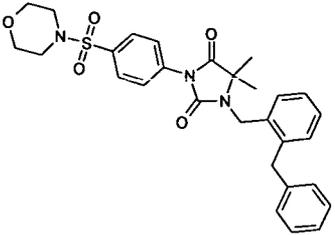
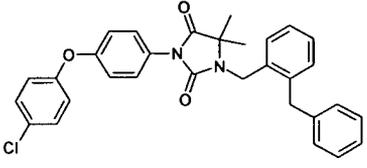
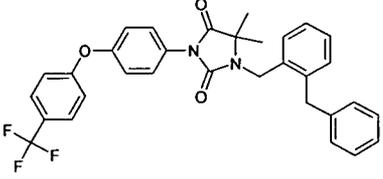
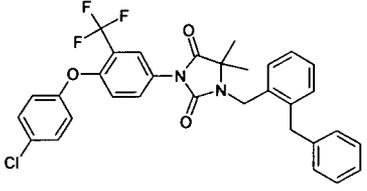
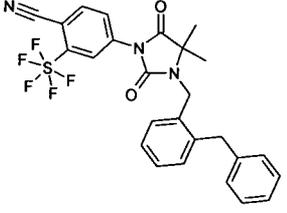
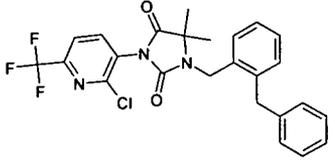
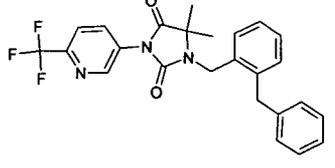
Molekulargewicht 273,00 (C₁₀H₉Cl₂N₃O₂); Retentionszeit R_t = 1.48 min. [B]; MS (ESI): 274,03 (MH⁺).

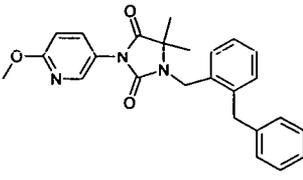
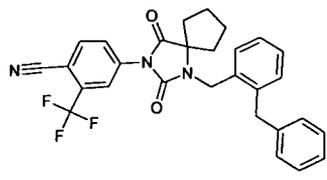
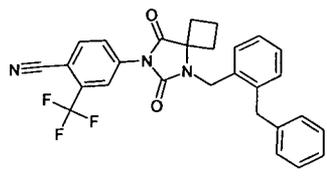
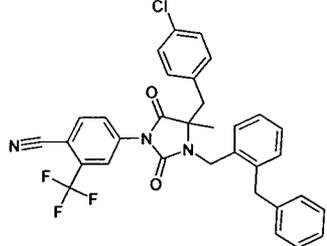
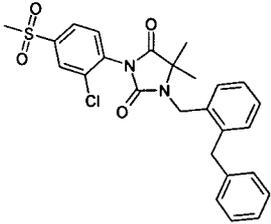
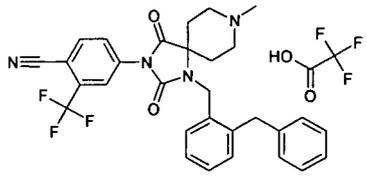
- 2) Herstellung von 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(2,6-dichlor-pyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion:

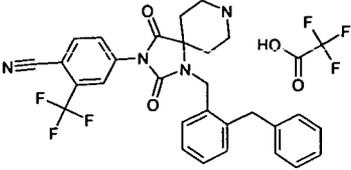
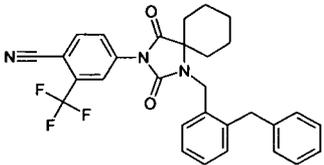
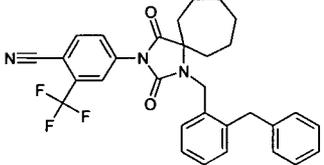
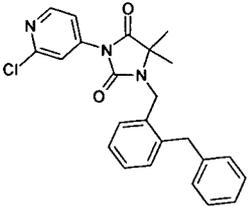
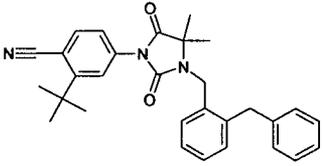
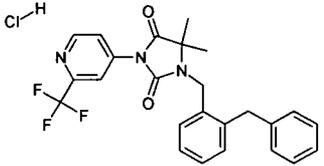
Analog der Vorgehensweise wie bei der Herstellung von **88**, Schritt 3, beschrieben, wurde die Verbindung **90.1** mit 1-Benzyl-2-brommethyl-benzol umgesetzt. Man erhielt 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(2,6-dichlor-pyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **90** in einer Ausbeute von 88%. Molekulargewicht 453,10 (C₂₄H₂₁Cl₂N₃O₂); Retentionszeit R_t = 2.43 min. [B]; MS (ESI): 454,14 (MH⁺).

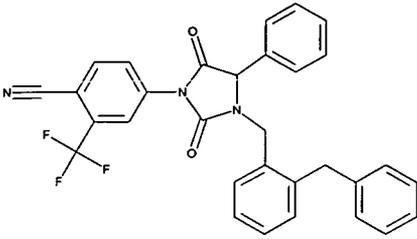
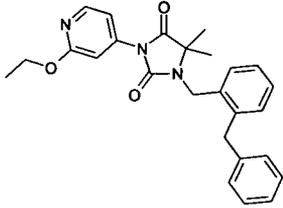
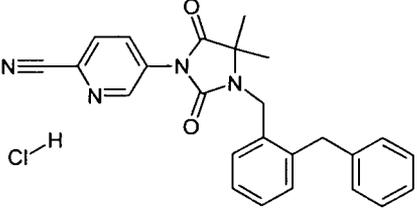
Tabelle 2:

| Bsp. | Struktur | Name | HPLC/MS- oder ¹ H NMR-Daten |
|------|---|--|---|
| 91 |  | N-(2-Benzyl-benzyl)-4-[3-(2-benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-benzolsulfonamid | ¹ H NMR: 8.73, s, 1H; 7.8, d, 2H; 7.7, d, 2H; 7.3 – 6.9, m, 18H; 4.27, s, 4H; 3.85, s, 4H; 1.45, s, 6H |
| 92 |  | 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-N,N-dimethylbenzolsulfonamid | Molekulargewicht 491,18 (C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₄ S); Retentionszeit R _t = 2.51 min. [B]; MS (ESI): 492,35 (MH ⁺) |
| 93 |  | 3-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-benzolsulfonamid | Molekulargewicht 463,15 (C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₄ S); Retentionszeit R _t = 2.19 min. [B]; MS (ESI): 464,44 (MH ⁺) |
| 94 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(3-methanesulfonyl-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 462,16 (C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₄ S); Retentionszeit R _t = 2.37 min. [B]; MS (ESI): 463,47 (MH ⁺) |
| 95 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-5,5-dimethyl-3-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 531,21 (C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₄ S); Retentionszeit R _t = 2.70 min. [B]; MS (ESI): 532,41 (MH ⁺) |

| | | | |
|-----|---|---|--|
| 96 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-5,5-dimethyl-3-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 533,19 (C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₅ S); Retentionszeit R _t = 2.48 min. [B]; MS (ESI): 534,47 (MH ⁺) |
| 99 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-[4-(4-chlor-phenoxy)-phenyl]-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion | ¹ H NMR: 7.5 – 7.08, m, 17H; 4.55, s, 2H; 4.1, s, 2H; 1.18, s, 6H |
| 100 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-5,5-dimethyl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 544,19 (C ₃₂ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₃); Retentionszeit R _t = 2.84 min. [B]; MS (ESI): 545,17 (MH ⁺) |
| 101 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-[4-(4-chlor-phenoxy)-3-trifluoromethyl-phenyl]-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 578,15 (C ₃₂ H ₂₆ ClF ₃ N ₂ O ₃); Retentionszeit R _t = 2.93 min. [B]; MS (ESI): 579,18 (MH ⁺) |
| 102 |  | 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-2-pentafluorosulfanyl-benzonitril | ¹ H NMR: 8.41, s, 1H; 8.35, d, 1H; 8,09, d, 1H; 7.41, d, 1H; 7.31 – 7.16, m, 8H; 4.55, s, 2H; 4.1, s, 2H; 1.2, s, 6H |
| 103 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(2-chlor-6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 487,12 (C ₂₅ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂); Retentionszeit R _t = 2.75 min. [B]; MS (ESI): 488,41 (MH ⁺) |
| 104 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-5,5-dimethyl-3-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 453,16 (C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂); Retentionszeit R _t = 2.63 min. [B]; MS (ESI): 454,49 (MH ⁺) |

| | | | |
|-----|---|--|---|
| 105 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 415,18 (C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₃ O ₃); Retentionszeit R _t = 2.43 min. [B]; MS (ESI): 416,49 (MH ⁺) |
| 106 |  | 4-[1-(2-Benzyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-3-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril | ¹ H NMR: 8.3, d, 1H; 8.22, s, 1H; 8.08, d, 1H; 7.4 – 7.15, m, 9H; 4.52, s, 2H; 4.1, s, 2H; 2.0, m, 2H; 1.61, m, 4H; 1.35, m, 2H |
| 107 |  | 4-[5-(2-Benzyl-benzyl)-6,8-dioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-7-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril | ¹ H NMR: 8.3, d, 1H; 8.2, s, 1H; 8.02, d, 1H; 7.35 – 7.15, m, 9H; 4.7, s, 2H; 4.15, s, 2H; 2.2, m, 4H; 1.85, m, 1H; 1.4, m, 1H |
| 109 |  | 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4-(4-chlor-benzyl)-4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril | ¹ H NMR: 8.3, d, 1H; 7.62, d, 1H; 7.58, s, 1H; 7.4 – 7.2, m, 11H; 4.5, dd, 2H; 4.2, t, 2H; 3.0, dd, 2H; 1.3, s, 6H |
| 110 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(2-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 496,12 (C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₄ S); Retentionszeit R _t = 2.03 min. [B]; MS (ESI): 497,12 |
| 111 |  | 4-[1-(2-Benzyl-benzyl)-8-methyl-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-3-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril; Trifluoroacetat | Molekulargewicht 532,20 (C ₃₀ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₂); Retentionszeit R _t = 1.77 min. [B]; MS (ESI): 533,39 (MH ⁺) |

| | | | |
|-----|---|---|---|
| 112 |  | 4-[1-(2-Benzyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-3-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril; Trifluoroacetat | Molekulargewicht 518,19 (C ₂₉ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂); Retentionszeit R _t = 1.78min. [B]; MS (ESI): 519,38 (MH ⁺) |
| 114 |  | 4-[1-(2-Benzyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5]dec-3-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril | ¹ H NMR: 8.3, d, 1H; 8.22, s, 1H; 8.08, d, 1H; 7.4 – 7.15, m, 9H; 4.5, s, 2H; 4.1, s, 2H; 1.8, m, 4H; 1.5, m, 3H; 1.25, m, 2H; 0.9, m, 1H |
| 116 |  | 4-[1-(2-Benzyl-benzyl)-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.6]undec-3-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril | Molekulargewicht 531,21 (C ₃₁ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂); Retentionszeit R _t = 2.96 min. [B]; MS (ESI): 532,40 (MH ⁺) |
| 117 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(2-chlor-pyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 419,14 (C ₂₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₂); Retentionszeit R _t = 2.16 min. [B]; MS (ESI): 420,17 (MH ⁺) |
| 118 |  | 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-tert-butyl-benzonitril | Molekulargewicht 465,24 (C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₂); Retentionszeit R _t = 2.41 min. [B]; MS (ESI): 466,28 (MH ⁺) |
| 119 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-5,5-dimethyl-3-(2-trifluoromethyl-pyridin-4-yl)-imidazolidin-2,4-dion; Hydrochlorid | Molekulargewicht 453,16 (C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂); Retentionszeit R _t = 2.66 min. [B]; MS (ESI): 454,44 (MH ⁺) |

| | | | |
|-----|--|--|---|
| 120 |  | 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril | Molekulargewicht 525,16 (C ₃₁ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂); Retentionszeit R _t = 2.90 min. [C]; MS (ESI): 526,21 (MH ⁺) |
| 121 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 429,20 (C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃); Retentionszeit R _t = 2.18 min. [B]; MS (ESI): 430,21 (MH ⁺) |
| 123 |  | 5-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-pyridin-2-carbonitril; Hydrochlorid | Molekulargewicht 410,17 (C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂); Retentionszeit R _t = 2.65 min. [C]; MS (ESI): 411,29 (MH ⁺) |

Die Verbindungen der Beispiele in Tabelle 2 wurden in analoger Vorgehensweise nach

Verfahren „A“ hergestellt durch Reaktion von 1-Benzyl-2-brommethyl-benzol **88.1** mit den entsprechenden Imidazolidin-2,4-dionen; es wurde

91 durch Umsatz mit 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-benzol-sulfonamid (**91.1**);

92 durch Umsatz mit 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-N,N-dimethyl-benzol-sulfonamid (**92.1**);

93 durch Umsatz mit 3-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-benzolsulfonamid (**93.1**);

94 durch Umsatz mit 3-(3-Methansulfonyl-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion (**94.1**);

95 durch Umsatz mit 5,5-Dimethyl-3-[4-(piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion (**95.1**);

96 durch Umsatz mit 5,5-Dimethyl-3-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion (**96.1**);

99 durch Umsatz mit 3-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenyl]-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion (**99.1**);

100 durch Umsatz mit 5,5-Dimethyl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion (**100.1**);

- 101** durch Umsatz mit 3-[4-(4-Chlor-phenoxy)-3-trifluoromethyl-phenyl]-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion (**101.1**);
- 102** durch Umsatz mit 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-2-penta-fluorosulfanyl-benzonitril (**102.1**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben);
- 103** durch Umsatz mit 3-(2-Chlor-6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion (**103.1**);
- 104** durch Umsatz mit 5,5-Dimethyl-3-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2,4-dion (**104.1**);
- 105** durch Umsatz mit 3-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion (**105.1**);
- 106** durch Umsatz mit 4-(2,4-Dioxo-1,3-diaza-spiro[4.4]non-3-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril (**106.1**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben);
- 107** durch Umsatz mit 4-(6,8-Dioxo-5,7-diaza-spiro[3.4]oct-7-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril (**107.1**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben);
- 109** durch Umsatz mit 4-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril (**109.1**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben);
- 110** durch Umsatz mit 3-(2-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion (**110.1**);
- 111** durch Umsatz mit 4-(8-Methyl-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril (**111.1**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben);
- 112** durch Umsatz mit 3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure-tert.butylester (**112.2**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben) und nachfolgender saurer Abspaltung der tert. Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe;
- 114** durch Umsatz mit 4-(2,4-Dioxo-1,3-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril (**114.1**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben);
- 116** durch Umsatz mit 4-(2,4-Dioxo-1,3-diaza-spiro[4.6]undec-3-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril (**116.1**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben);
- 117** durch Umsatz mit 3-(2-Chlor-pyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion (**117.1**);
- 118** durch Umsatz mit 2-tert-Butyl-4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-benzonitril (**118.1**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben);

119 durch Umsatz mit 5,5-Dimethyl-3-(2-trifluoromethyl-pyridin-4-yl)-imidazolidin-2,4-dion (**119.1**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben);

120 durch Umsatz mit 4-(2,5-Dioxo-4-phenyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril (**120.1**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben);

121 durch Umsatz mit 3-(2-Ethoxy-pyridin-4-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion (**121.1**);

123 durch Umsatz mit 5-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-pyridin-2-carbonitril (**123.1**) erhalten.

Die Imidazolidin-2,4-dione wurden, wie für die Herstellung von **88.1** beschrieben, aus den entsprechend substituierten Anilinen gewonnen.

So wurde für die Herstellung von **91.1** 4-Aminobenzolsulfonamid,

für **92.1** 4-Amino-N,N-dimethyl-benzolsulfonamid,

für **93.1** 3-Amino-benzolsulfonamid,

für **94.1** 3-Methansulfonyl-phenylamin,

für **95.1** 4-(Piperidin-1-sulfonyl)-phenylamin,

für **96.1** 4-(Morpholin-4-sulfonyl)-phenylamin,

für **99.1** 4-(4-Chlor-phenoxy)-phenylamin,

für **100.1** 4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-phenylamin,

für **101.1** 4-(4-Chlor-phenoxy)-3-trifluoromethyl-phenylamin,

für **102.1** 4-Amino-2-pentafluorosulfanyl-benzonitril (**102.2**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben),

für **103.1** 2-Chlor-6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamin,

für **104.1** 6-Trifluoromethyl-pyridin-3-ylamin,

für **105.1** 6-Methoxy-pyridin-3-ylamin,

für **110.1** 2-Chlor-4-methansulfonyl-phenylamin,

für **117.1** 2-Chlor-pyridin-4-ylamin,

für **118.1** 4-Amino-2-tert-butyl-benzonitril (**118.2**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben),

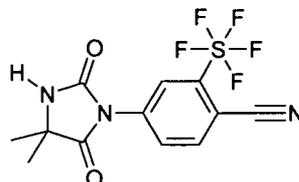
für **119.1** 2-Trifluoromethyl-pyridin-4-ylamin (**119.2**; die Herstellung dieser Verbindung ist weiter unten beschrieben),

für **121.1** 2-Ethoxy-pyridin-4-ylamin,

für **123.1** 5-Amino-pyridin-2-carbonitril verwendet.

Herstellung von Zwischenstufen:

Herstellung von 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-2-pentafluorosulfanylbenzonitril **102.1**:



1) 3-Pentafluorosulfanyl-phenylamin **102.8**:

2 g (8 mmol) 3-Nitro-pentafluorosulfanylbenzol (CAS # 2613-26-5) wurden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 0,1 g Palladium auf Kohle (10%) versetzt und bei 5,5 bar bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung filtriert und im Vakuum eingeeengt. Molekulargewicht 219,01 (C₆H₆F₅NS); Retentionszeit R_t = 1.74 min. [C]; MS (ESI): 261,07 (MH⁺ + CH₃CN).

2) 2-(3-Pentafluorosulfanyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion **102.7**:

1,5 g (6.84 mmol) 3-Pentafluorsulfanyl-phenylamin **102.8** wurden mit 1,01 g (6.84 mmol) Phthalsäureanhydrid in 4 ml Essigsäure suspendiert und 2 h unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 40 ml Wasser versetzt, 30 min. im Ultraschallbad behandelt und filtriert. Der Rückstand wurde mit Wasser und anschließend mit wenig Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 2-(3-Pentafluorsulfanyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion **102.7** mit dem Schmelzpunkt 188-190⁰C.

3) 2-(4-Nitro-3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion **102.5**

und 2-(2-Nitro-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion **102.6**:

1 g (2.863 mmol) 2-(3-Pentafluorsulfanyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion **102.7** wurde bei 0⁰C in 3.29 ml konzentrierter Salpetersäure gelöst, und die Mischung wurde für 2 h bei 0⁰C gerührt. Danach ließ man über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionslösung wurde auf 50 g Eiswasser gegeben und die Mischung 1 h gerührt; danach wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und über Kieselgel mit Toluol als Laufmittel

chromatographisch gereinigt. Man erhielt 2-(4-Nitro-3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion **102.5** mit dem Schmelzpunkt 200-203⁰C und 2-(2-Nitro-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion **102.6** mit dem Schmelzpunkt 175-177⁰C im Verhältnis 1:2.

4) 2-(4-Amino-3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion **102.4**:

1.94 g (4.92 mmol) 2-(4-Nitro-3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion **102.5** wurden in 20 ml Methanol gelöst, mit 53 mg Palladium 10% ig auf Aktivkohle versetzt und bei Raumtemperatur bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar hydriert. Nach beendeter Reaktion wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus Dichlormethan und n-Heptan verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 2-(4-Amino-3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion **102.4** mit dem Schmelzpunkt 176-178⁰C.

5) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-2-pentafluorsulfanyl-benzonitril **102.3**:

Zu einer Lösung von 1 g (2.74 mmol) 2-(4-Amino-3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion **102.4** in Essigsäure wurden bei 0⁰C langsam 0.46 ml (8.24 mmol) halbkonzentrierte Schwefelsäure zugetropft. Die Mischung wurde 10 min. bei 0⁰C gerührt; danach wurde unter Rühren langsam eine Lösung von 189.4 mg Natriumnitrit in 2 ml Wasser zugetropft, und die erhaltene Lösung wurde 30 min. bei 0⁰C gerührt. Diese Lösung wurde schließlich in eine auf 0⁰C gekühlte Lösung von 246 mg (2.74 mmol) Kupfer-I-cyanid und 536 mg (8.23 mmol) Kaliumcyanid in 5 ml Wasser zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 30 min. bei 0⁰C und danach noch 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde die Mischung auf Wasser gegeben und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand über Kieselgel zuerst mit Toluol und dann mit Toluol/Essigsäureethylester 20/1 chromatographisch gereinigt. Man erhielt 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-2-pentafluorsulfanyl-benzonitril **102.3**. ¹H NMR: 8.4, m, 2H; 8.1-7.95, m, 5H.

6) 4-Amino-2-pentafluorsulfanyl-benzonitril **102.2**

und

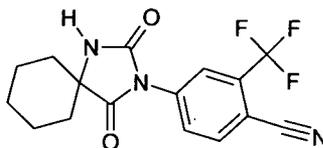
N-(4-Cyano-3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-phthalsäureamid ethylester **102.2a**:

610 mg (1.63 mmol) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-2-pentafluorsulfanyl-benzonitril **102.3** wurden in 30 ml Ethanol gelöst und mit 100 mg (1.956 mmol) Hydrazinhydrat (100 %) versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt und der Rückstand chromatographisch (präparative HPLC; Purospher STAR RP-18e (10 μ m); Laufmittel: Acetonitril/Wasser (0.5% Trifluoressigsäure) 5/95 \rightarrow 95/5 [45 min.]) gereinigt. Man erhielt 4-Amino-2-pentafluorsulfanyl-benzonitril **102.2** ($^1\text{H NMR}$: 7.65, s, 1H; 7.2, s, 1H; 6.8, m, 3H) und N-(4-Cyano-3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-phthalsäureamid ethylester **102.2a** ($^1\text{H NMR}$: 11.3, s, 1H; 8.6, s, 1H; 8.2, d, 1H; 8.1, d, 1H; 7.95, d, 1H; 7.75, m, 1H; 7.7, m, 2H; 4.2, q, 2H; 1.15, t, 3H).

7) 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-2-pentafluorosulfanyl-benzonitril **102.1**:

505 mg des Amins **102.2** und 227,1 mg Triphosgen wurden in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C wurden während 30 Minuten 0,864 ml Triethylamin in 2,5 ml Tetrahydrofuran zugetropft und anschließend weitere 10 Minuten bei 5°C gerührt. Man fügte 404,7 mg des Hydrochöorids des 2-Amino-2-methyl-propionsäure-tert.butylesters zu, ließ auf Raumtemperatur erwärmen und rührte weitere 2 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde mit 2,5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Die chromatographische Reinigung erfolgte nach Methode [RP1]. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden im Vakuum eingeengt, der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt **102.1** in 41% Ausbeute. $^1\text{H NMR}$: 8.85, s, 1H; 8.4, s, 1H; 8.3, d, 1H; 8.02, d, 1H; 1.4, s, 6H.

Herstellung von 4-(2,4-Dioxo-1,3-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril (114.1):

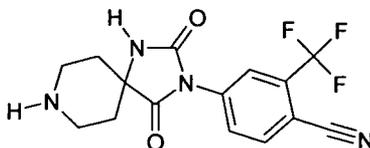


5,3 ml Phosgen-Lösung (20% in Toluol) wurden unter Argonatmosphäre vorgelegt. Bei 75°C wurde eine Lösung von 4-Cyano-3-trifluoromethyl-anilin in 15 ml trockenem Acetonitril langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung noch 90 min bei 75°C gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde danach mehrmals in Toluol aufgenommen und erneut im Vakuum eingeeengt. Schließlich wurde der Rückstand in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,72 g 1-Amino-1-cyclohexancarbonsäure und tropfenweise mit 1,05 ml Triethylamin versetzt und die Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 2 h unter Rückfluß gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 0,62 g 4-(2,4-Dioxo-1,3-diaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril (114.1). ¹H NMR: 9.21, s, 1H; 8.30, d, 1H; 8.19, s, 1H; 8.02, d, 1H; 1.8-1.5, m, 9H; 1.4-1.25, m, 1H.

In gleicher Weise umgesetzt lieferte 1-Amino-1-cyclopentancarbonsäuremethylester die Verbindung **106.1**; 1-Amino-1-cyclobutancarbonsäuremethylester lieferte die Verbindung **107.1**; 1-Amino-1-cycloheptancarbonsäuremethylester lieferte die Verbindung **116.1**; 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester lieferte die Verbindung **109.1**.

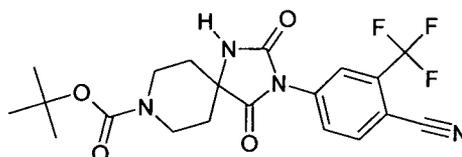
Herstellung von 4-(2,4-Dioxo-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril

112.1:



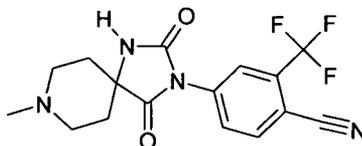
Der Umsatz von 4-Amino-piperidin-1,4-dicarbonsäure-mono-tert.butylester mit Phosgen und 4-Cyano-3-trifluoromethyl-anilin wie oben für die Herstellung von **114.1** beschrieben, lieferte 4-(2,4-Dioxo-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril **112.1**. Molekulargewicht 338,09 (C₁₅H₁₃F₃N₄O₂); Retentionszeit R_t = 1.22 min. [B]; MS (ESI): 339,45 (MH⁺).

Herstellung von 3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-piro[4.5]decan-8-carbonsäure-tert.butylester (**112.2**):



112.1 wurde nach Standardmethoden mit tert.-Butoxycarbonyloxysuccinimid unter Erhalt von **112.2** umgesetzt. ¹H NMR: 9.31, s, 1H; 8.30, d, 1H; 8.19, s, 1H; 8.02, d, 1H; 3.82, d (breit), 2H; 3.2, s (breit), 2H; 1.8, m, 4H; 1.4, s, 9H.

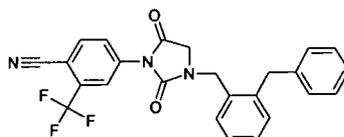
Herstellung von 4-(8-Methyl-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril **111.1**:



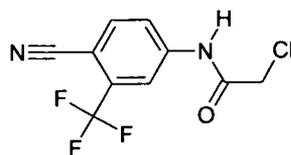
Die Umsetzung von **112.1** mit Methyljodid und Cäsiumcarbonat in Dimethylformamid lieferte neben dem Bis-methylderivat 4-(1,8-Dimethyl-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril **111.2** (¹H NMR: 8.35, d, 1H; 8.19, s, 1H; 8.02, d, 1H; 3.7, m, 4H; 3.22, s, 3H; 3.18, s, 3H; 2.28, m, 4H) das gewünschte Mono-methylderivat 4-(8-Methyl-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-3-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril **111.1**. Molekulargewicht

352,11 (C₁₆H₁₅F₃N₄O₂); Retentionszeit R_t = 1.17 min. [B]; MS (ESI): 353,42 (MH⁺).

Beispiel 115: Herstellung von 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril **115**

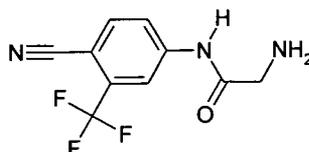


1) Herstellung von 2-Chlor-N-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamid **115.3**



0,93 g 4-Cyano-3-trifluoromethyl-anilin wurden bei Raumtemperatur in 25 ml trockenem Dichlormethan gelöst und tropfenweise mit 0,44 ml Chloracetylchlorid versetzt. Danach wurde die Mischung tropfenweise unter Rühren mit 0,77 ml Triethylamin versetzt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase würde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrührt, abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und getrocknet. Man erhielt **115.3** in 70% Ausbeute. ¹H NMR: 11.1, s, 1H; 8.25, s, 1H; 8.12, d, 1H; 8.0, d, 1H; 4.35, s, 2H.

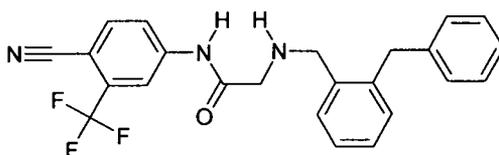
2) Herstellung von 2-Amino-N-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamid **115.2**



0,96 g der Verbindung **115.3** wurden bei Raumtemperatur mit 10,4 ml einer 7 molaren Lösung von Ammoniak in Methanol versetzt und 3 Tage stehen

gelassen. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand in Dichlormethan suspendiert, abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Zur weiteren Reinigung wurde mit Essigsäureethylester verrührt, abgesaugt und erneut getrocknet. Molekulargewicht 243,06 ($C_{10}H_8F_3N_3O$); Retentionszeit $R_t = 0.93$ min. [B]; MS (ESI): 244,28 (MH^+).

- 3) Herstellung von 2-(2-Benzyl-benzylamino)-N-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamid **115.1**

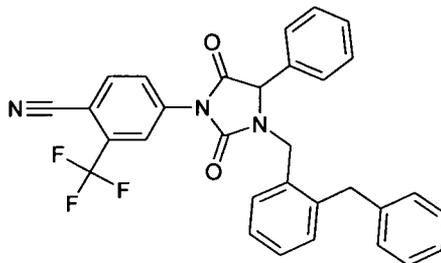


0,11 g der Verbindung **115.2** wurden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit 1-Benzyl-2-brommethyl-benzol und 0,18 ml Diisopropyl-ethyl-amin versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt; der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgte chromatographisch nach Methode [RP1]. Molekulargewicht 423,15 ($C_{24}H_{20}F_3N_3O$); Retentionszeit $R_t = 1.72$ min. [B]; MS (ESI): 424,49 (MH^+).

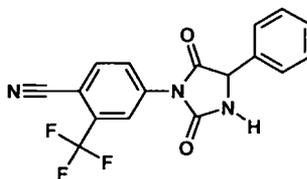
- 4) 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril **115**

Die Umsetzung der Verbindung **115.1** mit Phosgen (20% in Toluol) in Dichlormethan lieferte **115**. 1H NMR: 8.31, d, 1H; 8.08, s, 1H; 7.93, s, 1H; 4.59, s, 2H; 4.1, s, 2H; 3.85, s, 2H.

Beispiel 120: Herstellung von 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril **120**



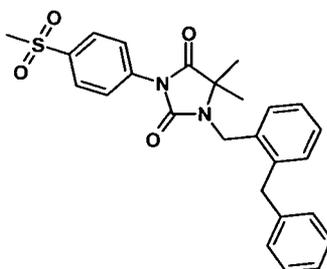
1) Herstellung von 4-(2,5-Dioxo-4-phenyl-imidazolidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-benzonitril **120.1**:



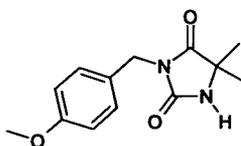
5.3 ml einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol wurden unter einer Argonatmosphäre vorgelegt und bei 75⁰C tropfenweise mit einer Lösung von 1 g 4-Amino-2-trifluoromethyl-benzonitril in 25 ml trockenem Acetonitril versetzt; anschließend wurde 2 h bei 75⁰C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt, in Toluol aufgenommen und erneut eingeeengt. Der Rückstand wurde in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1 g 2-Amino-phenylelessigsäure-methylester Hydrochlorid versetzt. Zu dieser Mischung wurden langsam 1.05 ml Triethylamin unter Rühren zugetropft und die Reaktionsmischung wurde anschließend 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurden 5 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben und die Mischung 8 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde die abgekühlte Reaktionsmischung vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die Mischung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert; die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Methode [RP1]) gereinigt. Man erhielt **120.1**; Molekulargewicht 345,07 (C₁₇H₁₀F₃N₃O₂); Retentionszeit R_t = 2.04 min. [B]; MS (ES⁻): 344.51 (M-H⁺).

- 2) Analog der Vorgehensweise wie bei der Herstellung von **88**, Schritt 3, beschrieben, wurde die Verbindung **120.1** mit 1-Benzyl-2-brommethyl-benzol **88.2** umgesetzt. Man erhielt 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril **120** (siehe Tabelle 2).

Beispiel 122: Herstellung nach Verfahren „C“ von 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(4-methansulfonyl-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **122**

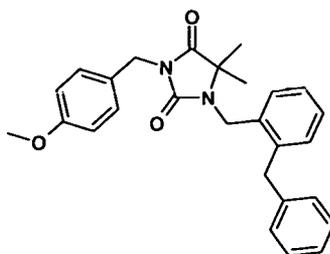


- 1) Herstellung von 3-(4-Methoxy-benzyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **122.3**:



Unter einer Argonatmosphäre wurden 1 g 5,5-Dimethylhydantoin, 1.343 g 4-Methoxybenzylchlorid und 1.618 g Kaliumcarbonat zusammengegeben und mit 10 ml trockenem Acetonitril versetzt. Die Mischung wurde 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt; die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die chromatographische Reinigung erfolgte mit Methode [RP1]. Man erhielt 3-(4-Methoxy-benzyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **122.3** in einer Aubeute von 93%. Molekulargewicht 248,11 (C₁₃H₁₆N₂O₃); Retentionszeit R_t = 1.58 min. [B]; MS (ES⁻): 247,47 (M-H⁺).

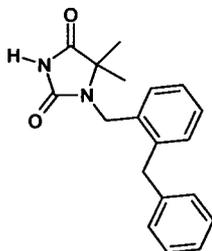
- 2) Herstellung von 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(4-methoxy-benzyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **122.2**:



700 mg der Verbindung **122.3** wurden in 7 ml trockenem Acetonitril gelöst, mit 1.148 g Cäsiumcarbonat und 773 mg der Verbindung **88.2** versetzt und 6 h bei 75° C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die abgekühlte Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit n-Heptan / Essigsäureethylester 3 / 1 chromatographisch gereinigt. Man erhielt **122.2** in 67%iger Ausbeute. Molekulargewicht 428,21 (C₂₇H₂₈N₂O₃); Retentionszeit R_t = 2.21 min. [B]; MS (ESI): 429,26 (MH⁺).

- 3) Herstellung von 1-(2-Benzyl-benzyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion

122.1:



810 mg der Verbindung **122.2** wurden in 50 ml Acetonitril gelöst und mit 4.145 g Cer(IV)ammoniumnitrat und 12 ml Wasser versetzt. Die Mischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Acetonitril destillativ entfernt, der Rückstand mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung versetzt und anschließend dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die chromatographische Reinigung erfolgte über Kieselgel mit n-Heptan / Essigsäureethylester 3 / 1. Man erhielt **122.1** in einer Ausbeute von 79%.

Molekulargewicht 308,15 (C₁₉H₂₀N₂O₂); Retentionszeit R_t = 1.72 min. [B]; MS (ESI): 309,19 (MH⁺).

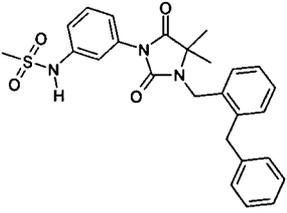
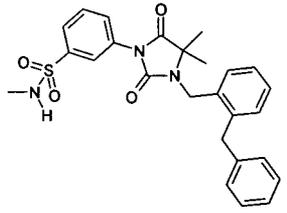
4) Herstellung von 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **122**:

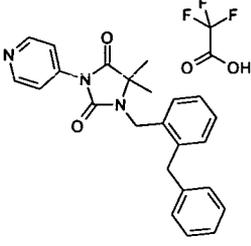
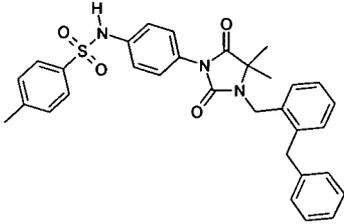
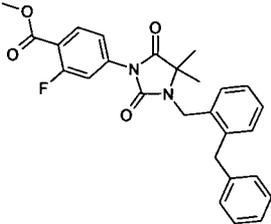
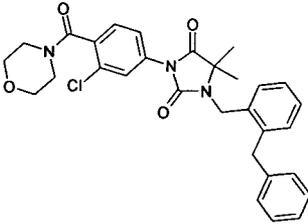
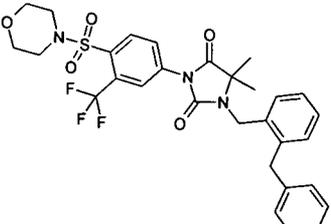
Unter einer Argonatmosphäre wurden 200 mg der Verbindung **122.1** mit 260 mg [(4-Methylsulfonyl)phenyl]boronsäure, 177 mg Kupfer-(II)-acetat, 0.106 ml Pyridin und 6 ml Dichlormethan zusammengegeben, mit wenig Molekularsieb 4A versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit ammoniakalischer Ammoniumchloridlösung versetzt; die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Methode [RP1]) gereinigt. Man erhielt 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **122**.

Molekulargewicht 462,16 (C₂₆H₂₆N₂O₄S); Retentionszeit R_t = 2.58 min. [B]; MS (ESI): 463,23 (MH⁺).

Die Verbindungen der Beispiele in **Tabelle 3**

Tabelle 3:

| | | | |
|-----|---|--|---|
| 124 |  | N-{3-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-phenyl}-methansulfonamid | Molekulargewicht 477,17 (C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₄ S); Retentionszeit R _t = 1.92 min. [B]; MS (ESI): 478,12 (MH ⁺) |
| 125 |  | 3-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-N-methyl-benzolsulfonamid | Molekulargewicht 477,17 (C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₄ S); Retentionszeit R _t = 1.97 min. [B]; MS (ESI): 478,13 (MH ⁺) |

| | | | |
|-----|---|--|---|
| 126 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-5,5-dimethyl-3-pyridin-4-yl-imidazolidin-2,4-dion; Trifluoracetat | Molekulargewicht 385,17 (C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂); Retentionszeit R _t = 1.92 min. [B]; MS (ESI): 386,10 (MH ⁺) |
| 127 |  | N-{4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-phenyl}-4-methyl-benzolsulfonamid | Molekulargewicht 553,20 (C ₃₂ H ₃₁ N ₃ O ₄ S); Retentionszeit R _t = 2.24 min. [B]; MS (ESI): 554,15 (MH ⁺) |
| 128 |  | 4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl]-2-fluoro-benzoesäuremethylester | Molekulargewicht 460,17 (C ₂₇ H ₂₅ FN ₂ O ₄); Retentionszeit R _t = 2.25 min. [B]; MS (ESI): 461,14 (MH ⁺) |
| 129 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-3-[3-chloro-4-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 531,19 (C ₃₀ H ₃₀ ClN ₃ O ₄); Retentionszeit R _t = 1.99 min. [B]; MS (ESI): 532,14 (MH ⁺) |
| 131 |  | 1-(2-Benzyl-benzyl)-5,5-dimethyl-3-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-imidazolidin-2,4-dion | Molekulargewicht 601,18 (C ₃₀ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₅ S); Retentionszeit R _t = 2.25 min. [B]; MS (ESI): 602,28 (MH ⁺) |

wurden in analoger Vorgehensweise hergestellt durch Reaktion von 1-(2-Benzyl-benzyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion **122.1** mit den entsprechenden Boronsäuren oder Boronsäureestern; es wurde

124 durch Umsatz mit (3-Methylsulfonylaminophenyl)boronsäure;

125 durch Umsatz mit (3-Methylaminosulfonylphenyl)boronsäure;

126 durch Umsatz mit Pyridin-4-boronsäure;

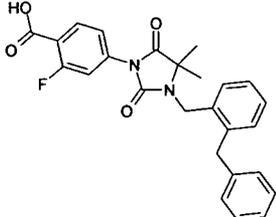
127 durch Umsatz mit 3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-N-tosylbenzolanin;

128 durch Umsatz mit (3-Fluoro-4-methoxycarbonyl)phenylboronsäure;

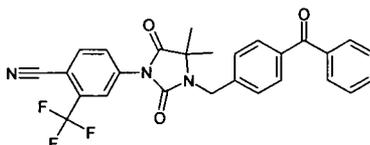
129 durch Umsatz mit N-Morpholinyl-2-chlor-4-boronobenzamid;

131 durch Umsatz mit 4-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-2-trifluoromethyl-benzolsulfonyl]-morpholin (hergestellt aus 4-(4-Brom-2-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-morpholin mit 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octamethyl-2,2']bi[[1,3,2]-dioxaborolanyl] unter Palladium-Katalyse analog T. Ishiyama et al.: Tetrahedron 57 (2001) 9813-16) gewonnen.

Die Carbonsäure des Beispiels **130** wurde durch Hydrolyse des Esters **128** mittels Bromwasserstoffsäure in Eisessig (33%ig) gewonnen:

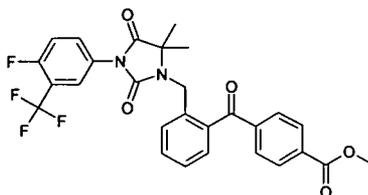
| | | | |
|------------|--|---|---|
| 130 |  | <p>4-[3-(2-Benzyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-fluorobenzoic acid</p> | <p>Molekulargewicht 446,16 (C₂₆H₂₃FN₂O₄); Retentionszeit R_t = 1.95 min. [B]; MS (ESI): 447,15 (MH⁺)</p> |
|------------|--|---|---|

Beispiel 132: Herstellung von 4-[3-(4-Benzoyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril **132**:

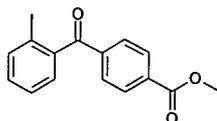


74 mg der Verbindung **88.1** wurden bei Raumtemperatur in 2 ml trockenem Dimethylformamid gelöst, mit 76 mg 4-(Brommethyl)-benzophenon und 90 mg Cäsiumcarbonat versetzt und 4 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und chromatographisch (Methode [RP1]) gereinigt. Man erhielt 4-[3-(4-Benzoyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitril **132**.
Molekulargewicht: 491,14 (C₂₇H₂₀F₃N₃O₃); Retentionszeit R_t = 2.63 min. [C]; MS (ESI): 492,28 (MH⁺).

Beispiel 133: Herstellung nach Verfahren „D“ von 4-{2-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäuremethylester **133**

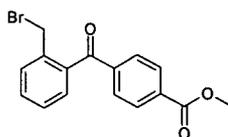


1) Herstellung von 4-(2-Methyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester **133.3**:



0.2 g Terephthalsäuremethylesterchlorid und 0.14 g o-Tolyl-boronsäure wurden bei Raumtemperatur mit 29 mg Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Pd(PPh₃)₄, und 0.98 g Cäsiumcarbonat versetzt. Unter einer Argonatmosphäre wurden 10 ml trockenes Toluol zugegeben und die Mischung wurde 8 h bei 100° C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Diisopropylether aufgenommen, verrührt, filtriert und erneut im Vakuum eingengt. Man erhielt 4-(2-Methyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester **133.3**. Die Verbindung wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

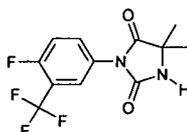
2) Herstellung von 4-(2-Brommethyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester **133.2**:



0.18 g der Verbindung **133.3** wurden bei Raumtemperatur in 10 ml trockenem Tetrachlormethan gelöst, mit 0.14 g N-Bromsuccinimid und 12 mg Azodiisobutyronitril versetzt und 2 h bei 80°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde filtriert; das Filtrat wurde mit Dichlormethan

verdünnt und dann mit Wasser, 1-molarer Natriumsulfitlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die chromatographische Reinigung (Kieselgel; n-Heptan / Essigsäureethylester 85 / 15) lieferte 4-(2-Brommethyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester **133.2** welches in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

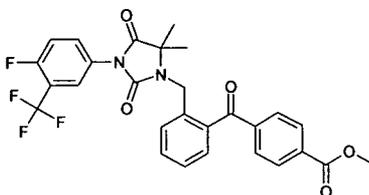
- 3) Herstellung von 3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-1-(2-phenylamino-benzyl)-imidazolidin-2,4-dion **133.1**:



Die Verbindung **133.1** kann nach Verfahren "A" dargestellt werden. Dazu wurden 1,5 g (9,76 mMol) 2-Amino-2-methyl-propion-säuremethylester Hydrochlorid in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert, mit 1,38 ml (9,76 mMol) Triethylamin und 2 g (9,76 mMol) 1-Fluoro-4-isocyanato-2-trifluoromethyl-benzol versetzt. Die Mischung wurde 1 h bei 70⁰C gerührt; danach ließ man etwas abkühlen, fügte 10 ml konzentrierte Salzsäure zu und rührte für 2 h bei 70⁰C. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt; die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Methode [RP2]) und wurde nach Lösen in Essigsäureethylester, Trocknen der Lösung, Einengen im Vakuum und erneutem Lösen in Dichlormethan mit n-Heptan zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 2,8 g 3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion (**133.1**) mit dem Schmelzpunkt 111 - 114⁰C.

Molekulargewicht 290,06 (C₁₂H₁₀F₄N₂O₂); Retentionszeit R_t = 1.55 min. [B]; MS (ESI): 291,27 (MH⁺).

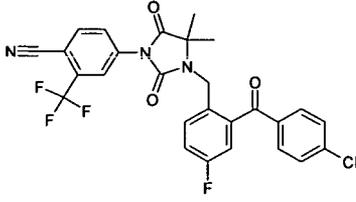
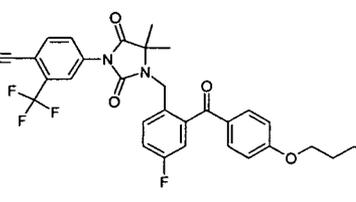
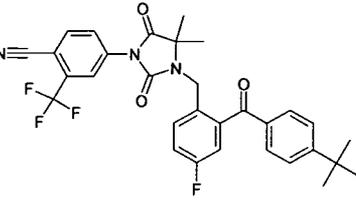
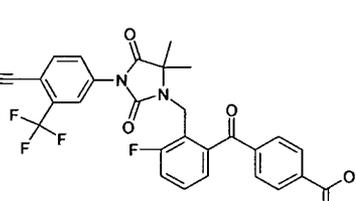
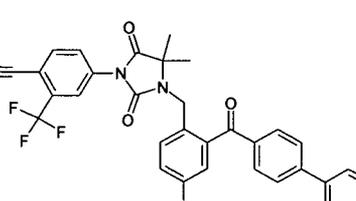
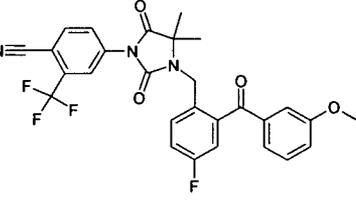
- 4) Herstellung von 4-{2-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäuremethylester **133**:

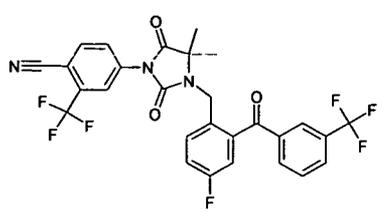
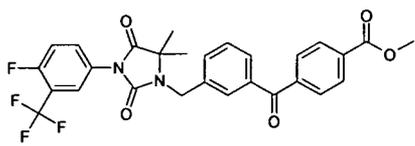
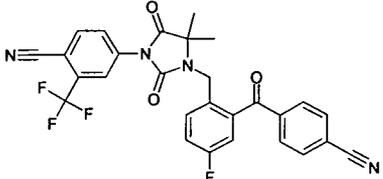
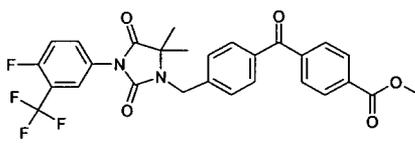
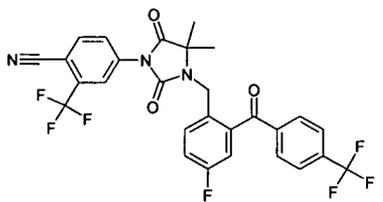
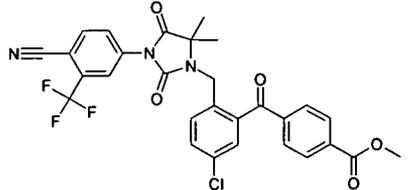


0.1 g der Verbindung **133.1** wurden bei Raumtemperatur in 10 ml trockenem Acetonitril, mit 0.14 g der Verbindung **133.2** und 0.11 g Cäsiumcarbonat versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Nacht stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und im Vakuum eingengt: Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die chromatographische Reinigung (Methode [RP1]) lieferte 4-{2-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäuremethylester **133**. Molekulargewicht 542,14 ($C_{28}H_{22}F_4N_3O_5$); Retentionszeit $R_t = 2.26$ min. [B]; MS (ESI): 543,27 (MH^+).

Die Verbindungen der Beispiele **134**, **137**, **139 – 142**, **146 – 151**, **155** und **158** wurden in analoger Weise hergestellt:

| | | | |
|-----|--|---|--|
| 134 | | 4-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäuremethyl-ester | Molekulargewicht 560,13 ($C_{28}H_{21}F_5N_2O_5$); Retentionszeit $R_t = 2.89$ min. [C]; MS (ESI): 561,23 (MH^+) |
| 137 | | 4-{4-Chlor-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäuremethylester | 1H NMR: 8.45, d, 1H; 8.21, s, 1H; 8.14, d, 2H; 8.09, d, 1H; 7.9, d, 2H; 7.8, s, 1H; 7.52, d, 1H; 7.47, d, 1H; 4.7, s, 2H; 3.9, s, 3H; 1.4, s, 6H |

| | | | |
|-----|---|---|---|
| 139 |  | 4-{3-[2-(4-Chlor-benzoyl)-4-fluoro-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril | Molekulargewicht 543,09 (C ₂₇ H ₁₈ ClF ₄ N ₃ O ₃); Retentionszeit R _t = 2.89 min. [B]; MS (ESI): 544,09 (MH ⁺) |
| 140 |  | 4-{3-[2-(4-Butoxy-benzoyl)-4-fluoro-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril | Molekulargewicht 581,19 (C ₃₁ H ₂₇ F ₄ N ₃ O ₄); Retentionszeit R _t = 3.24 min. [C]; MS (ESI): 582,24 (MH ⁺) |
| 141 |  | 4-{3-[2-(4-tert-Butyl-benzoyl)-4-fluoro-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril | Molekulargewicht 565,19 (C ₃₁ H ₂₇ F ₄ N ₃ O ₃); Retentionszeit R _t = 3.17 min. [C]; MS (ESI): 566,25 (MH ⁺) |
| 142 |  | 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-3-fluoro-benzoyl}-benzoesäuremethylester | Molekulargewicht 567,14 (C ₂₉ H ₂₁ F ₄ N ₃ O ₅); Retentionszeit R _t = 2.18 min. [B]; MS (ESI): 568,19 (MH ⁺) |
| 146 |  | 4-{3-[2-(Biphenyl-4-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril | Molekulargewicht 585,16 (C ₃₃ H ₂₃ F ₄ N ₃ O ₃); Retentionszeit R _t = 2.49 min. [B]; MS (ESI): 586,34 (MH ⁺) |
| 147 |  | 4-{3-[4-Fluoro-2-(3-methoxy-benzoyl)-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril | Molekulargewicht 539,14 (C ₂₈ H ₂₁ F ₄ N ₃ O ₄); Retentionszeit R _t = 2.24 min. [B]; MS (ESI): 540,30 (MH ⁺) |

| | | | |
|-----|---|---|---|
| 148 |  | 4-{3-[4-Fluoro-2-(3-trifluoromethyl-benzoyl)-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril | Molekulargewicht 577,12 (C ₂₈ H ₁₈ F ₇ N ₃ O ₃); Retentionszeit R _t = 2.33 min. [B]; MS (ESI): 578,31 (MH ⁺) |
| 149 |  | 4-{3-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäure-methylester | Molekulargewicht 542,14 (C ₂₈ H ₂₂ F ₄ N ₂ O ₅); Retentionszeit R _t = 2.73 min. [C]; MS (ESI): 543,15 (MH ⁺) |
| 150 |  | 4-{3-[2-(4-Cyano-benzoyl)-4-fluoro-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril | Molekulargewicht 534,13 (C ₂₈ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₃); Retentionszeit R _t = 2.70 min. [C]; MS (ESI): 535,15 (MH ⁺) |
| 151 |  | 4-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäure-methylester | Molekulargewicht 542,14 (C ₂₈ H ₂₂ F ₄ N ₂ O ₅); Retentionszeit R _t = 2.71 min. [C]; MS (ESI): 585,15 (MH ⁺ + CH ₃ CN) |
| 155 |  | 4-{3-[4-Fluoro-2-(4-trifluoromethyl-benzoyl)-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril | Molekulargewicht 577,12 (C ₂₈ H ₁₈ F ₇ N ₃ O ₃); Retentionszeit R _t = 2.34 min. [B]; MS (ESI): 578,21 (MH ⁺) |
| 158 |  | 4-{5-Chlor-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäure-methylester | Molekulargewicht 583,11 (C ₂₉ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₅); Retentionszeit R _t = 2.94 min. [C]; MS (ESI): 584,13 (MH ⁺) |

So wurde 4-(5-Fluoro-2-methyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester (**134.3**; $^1\text{H NMR}$: 8.12, d, 2H; 7.85, d, 2H; 7.44, m, 1H; 7.35, m, 1H; 7.25, m, 1H; 3.9, s, 3H; 2.18, s, 3H) durch Reaktion von Terephthalsäuremethylesterchlorid mit 5-Fluoro-2-methyl-phenylboronsäure gewonnen; dieses wurde weiter wie oben für **133.2** beschrieben zu 4-(2-Brommethyl-5-fluoro-benzoyl)-benzoesäuremethylester (**134.2**; $^1\text{H NMR}$: 8.15, d, 2H; 7.9, d, 2H; 7.74, m, 1H; 7.48, m, 1H; 7.35, m, 1H; 4.74, s, 2H; 3.9, s, 3H) umgesetzt, welches dann mit **133.1** weiter zu **134** verarbeitet wurde.

Bei der Herstellung der Verbindung des Beispiels **137** wurde in analoger Weise die Sequenz 4-(4-Chlor-2-methyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester (**137.3**, hergestellt durch Reaktion von Terephthalsäuremethylesterchlorid mit 4-Chlor-2-methyl-phenylboronsäure; $^1\text{H NMR}$: 8.1, d, 2H; 7.83, d, 2H; 7.51, s, 1H; 6.9, m, 2H; 3.9, s, 3H; 2.27, s, 3H) \rightarrow 4-(2-Brommethyl-4-chlor-benzoyl)-benzoesäuremethylester (**137.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) \rightarrow 4-{4-Chlor-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäuremethylester (**137**; durch Umsatz von **137.2** mit **88.1**) durchlaufen.

Die Verbindung des Beispiels **139** wurde über die Sequenz (4-Chlor-phenyl)-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-methanon (**139.3**, hergestellt durch Reaktion von 4-Chlor-benzoesäurechlorid mit 5-Fluoro-2-methyl-phenylboronsäure; $^1\text{H NMR}$: 7.74, d, 2H; 7.62, d, 2H; 7.4, m, 1H; 7.32, m, 1H; 7.2, m, 1H; 2.16, s, 3H) \rightarrow (2-Brommethyl-5-fluoro-phenyl)-(4-chlor-phenyl)-methanon (**139.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) \rightarrow 4-{3-[2-(4-Chlor-benzoyl)-4-fluoro-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril (**139**; durch Umsatz von **139.2** mit **88.1**) erhalten.

Die Verbindung des Beispiels **140** wurde über die Sequenz (4-Butoxy-phenyl)-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-methanon (**140.3**, hergestellt durch Reaktion von 4-Butoxy-benzoesäurechlorid mit 5-Fluoro-2-methyl-phenylboronsäure; $^1\text{H NMR}$: 7.69, d, 2H; 7.4, m, 1H; 7.3, m, 1H; 7.18, m, 1H; 7.08, d, 2H; 4.1, t, 2H; 2.13, s, 3H; 1.72, m, 2H; 1.42, m, 2H; 0.92, t, 3H) \rightarrow (2-Brommethyl-5-fluoro-phenyl)-(4-butoxy-phenyl)-methanon (**140.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) \rightarrow 4-{3-[2-(4-Butoxy-benzoyl)-4-fluoro-benzyl]-

4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril (**140**; durch Umsatz von **140.2** mit **88.1**) erhalten.

Die Verbindung des Beispiels **141** wurde über die Sequenz (4-tert-Butyl-phenyl)-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-methanon (**141.3**, hergestellt durch Reaktion von 4-tert-Butylbenzoesäurechlorid mit 5-Fluoro-2-methyl-phenylboronsäure; $^1\text{H NMR}$: 7.68, d, 2H; 7.6, d, 2H; 7.4, m, 1H; 7.3, m, 1H; 7.19, m, 1H; 2.15, s, 3H; 1.3, s, 9H) \rightarrow (2-Brommethyl-5-fluorophenyl)-(4-tert-butyl-phenyl)-methanon (**141.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) \rightarrow 4-{3-[2-(4-tert-Butyl-benzoyl)-4-fluoro-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril (**141**; durch Umsatz von **141.2** mit **88.1**) erhalten.

Die Verbindung des Beispiels **142** wurde über die Sequenz 4-(3-Fluoro-2-methyl-benzoyl)benzoesäuremethylester (**142.3**, hergestellt durch Reaktion von Terephthalsäuremethylesterchlorid mit 3-Fluoro-2-methyl-phenylboronsäure; $^1\text{H NMR}$: 8.11, d, 2H; 7.86, d, 2H; 7.4, m, 2H; 7.21, m, 1H; 3.9, s, 3H; 2.15, s, 3H) \rightarrow 4-(2-Brommethyl-3-fluoro-benzoyl)benzoesäuremethylester (**142.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) \rightarrow 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-3-fluoro-benzoyl}-benzoesäuremethylester (**142**; durch Umsatz von **142.2** mit **88.1**) erhalten.

Die Verbindung des Beispiels **146** wurde über die Sequenz Biphenyl-4-yl-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-methanon (**146.3**, hergestellt durch Reaktion von 4-Biphenylcarbonsäurechlorid mit 5-Fluoro-2-methyl-phenylboronsäure; $^1\text{H NMR}$: 7.9 – 7.72, m, 6H; 7.56 – 7.21, m, 6H; 2.2, s, 3H) \rightarrow Biphenyl-4-yl-(2-brommethyl-5-fluoro-phenyl)-methanon (**146.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) \rightarrow 4-{3-[2-(Biphenyl-4-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril (**146**; durch Umsatz von **146.2** mit **88.1**) erhalten.

Die Verbindung des Beispiels **147** wurde über die Sequenz (5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-(3-methoxy-phenyl)-methanon (**147.3**, hergestellt durch Reaktion von 3-Methoxybenzoylchlorid mit 5-Fluoro-2-methyl-phenylboronsäure; $^1\text{H NMR}$: 7.48, m, 2H; 7.4, m, 1H; 7.3, m, 2H; 7.2,

m, 2H; 3.8, s, 3H; 2.15, s, 3H) → (2-Brommethyl-5-fluoro-phenyl)-(3-methoxy-phenyl)-methanon (**147.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) → 4-{3-[4-Fluoro-2-(3-methoxy-benzoyl)-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril (**147**; durch Umsatz von **147.2** mit **88.1**) erhalten.

Die Verbindung des Beispiels **148** wurde über die Sequenz (5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-(3-trifluoromethyl-phenyl)-methanon (**148.3**, hergestellt durch Reaktion von 3-(Trifluoromethyl)-benzoylchlorid mit 5-Fluoro-2-methyl-phenylboronsäure; ¹H NMR: 8.09, d, 1H; 8.01, s, 1H; 7.95, d, 1H; 7.8, t, 1H; 7.45, m, 1H; 7.35, m, 1H; 7.28, m, 1H; 2.2, s, 3H) → (2-Brommethyl-5-fluoro-phenyl)-(3-trifluoromethyl-phenyl)-methanon (**148.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) → 4-{3-[4-Fluoro-2-(3-trifluoromethyl-benzoyl)-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril (**148**; durch Umsatz von **148.2** mit **88.1**) erhalten.

Die Verbindung des Beispiels **149** wurde über die Sequenz 4-(3-Methyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester (**149.3**, hergestellt durch Reaktion von Terephthal-säuremethylesterchlorid mit m-Tolylboronsäure; ¹H NMR: 8.11, d, 2H; 7.83, d, 2H; 7.59, s, 1H; 7.54, m, 2H; 7.48, m, 1H; 3.9, s, 3H; 2.4, s, 3H) → 4-(3-Brommethyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester (**149.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) → 4-{3-[4-Fluoro-2-(3-trifluoromethyl-benzoyl)-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril (**149**; durch Umsatz von **149.2** mit **133.1**) erhalten.

Die Verbindung des Beispiels **150** wurde über die Sequenz 4-(5-Fluoro-2-methyl-benzoyl)-benzonitril (**150.3**, hergestellt durch Reaktion von 4-Cyanobenzoylchlorid mit 5-Fluoro-2-methyl-phenylboronsäure; ¹H NMR: 8.05, d, 2H; 7.87, d, 2H; 7.45, m, 1H; 7.38, m, 1H; 7.27, m, 1H; 2.2, s, 3H) → 4-(2-Brommethyl-5-fluoro-benzoyl)-benzonitril (**150.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) → 4-{3-[2-(4-Cyano-benzoyl)-4-fluoro-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril (**150**; durch Umsatz von **150.2** mit **88.1**) erhalten.

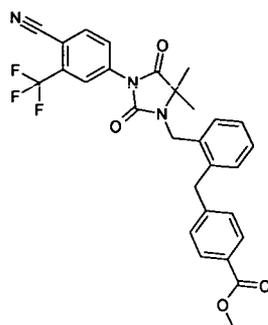
Die Verbindung des Beispiels **151** wurde über die Sequenz 4-(4-Methyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester (**151.3**, hergestellt durch Reaktion von Terephthal-

säuremethylesterchlorid mit 4-Methyl-phenylboronsäure; $^1\text{H NMR}$: 8.11, d, 2H; 7.83, d, 2H; 7.68, d, 2H; 7.4, d, 2H; 3.91, s, 3H; 2.41, s, 3H) \rightarrow 4-(4-Brommethyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester (**151.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) \rightarrow 4-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäure-methylester (**151**; durch Umsatz von **151.2** mit **133.1**) erhalten.

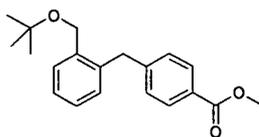
Die Verbindung des Beispiels **155** wurde über die Sequenz (5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methanon (**155.3**, hergestellt durch Reaktion von 4-(Trifluoromethyl)benzoylchlorid mit 5-Fluoro-2-methyl-phenylboronsäure; $^1\text{H NMR}$: 7.96, m, 4H; 7.45, m, 1H; 7.37, m, 1H; 7.28, m, 1H; 2.2, s, 3H) \rightarrow (2-Brommethyl-5-fluoro-phenyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methanon (**155.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) \rightarrow 4-{3-[4-Fluoro-2-(3-methoxy-benzoyl)-benzyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitril (**155**; durch Umsatz von **155.2** mit **88.1**) erhalten.

Die Verbindung des Beispiels **158** wurde über die Sequenz (4-(5-Chlor-2-methyl-benzoyl)-benzoesäuremethylester (**158.3**, hergestellt durch Reaktion von Terephthal-säuremethylesterchlorid mit 5-Chlor-2-methyl-phenylboronsäure; $^1\text{H NMR}$: 8.11, d, 2H; 7.82, d, 2H; 7.58, m, 1H; 7.42, m, 2H; 3.9, s, 3H; 2.2, s, 3H) \rightarrow (4-(2-Brom-methyl-5-chlor-benzoyl)-benzoesäuremethylester (**158.2**; wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt) \rightarrow 4-{5-Chlor-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäuremethylester (**158**; durch Umsatz von **158.2** mit **88.1**) erhalten.

Beispiel 143: Herstellung nach Verfahren „A“ von 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzyl}-benzoesäuremethylester **143**

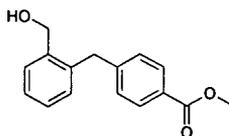


- 1) Herstellung von 4-(2-tert-Butoxymethyl-benzyl)-benzoesäuremethyl-ester **143.3**:



Unter einer Argonatmosphäre wurden 2 g 4-(Brommethyl)-benzoesäuremethylester, 1.8 g 2-(tert-butoxymethyl)-phenyl-boronsäure, 39 mg Palladium-(II)-acetat, 151 mg 9,9-Dimethyl-4,5-bis(diphenyl-phosphino)xanthen und 8.5 g Cäsiumcarbonat in 20 ml trockenem Dioxan suspendiert und 6 h bei 100°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel; n-Heptan / Essigsäureethylester 95/5 bis 85/85) gereinigt. Man erhielt 4-(2-tert-Butoxymethyl-benzyl)-benzoesäuremethyl-ester **143.3**. ¹H NMR: 7.89, d, 2H; 7.38, d, 1H; 7.8, d, 2H; 7.22, m, 2H; 7.12, d, 1H; 4.33, s, 2H; 4.1, s, 2H; 3.81, s, 3H; 1.16, s, 9H.

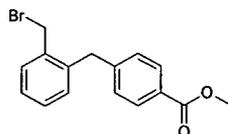
- 2) Herstellung von 4-(2-Hydroxymethyl-benzyl)-benzoesäuremethylester **143.2**:



1.82 g der Verbindung **143.3** wurden bei Raumtemperatur in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst, bei 5°C mit 111.6 µl Trimethylsilyl-trifluoromethansulfonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden nochmals 0.1 Äquivalente Trimethylsilyl-

trifluoromethansulfonat zugegeben und weitere 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel; n-Heptan / Essigsäureethylester 9/1) erhielt man 4-(2-Hydroxymethyl-benzyl)-benzoesäuremethylester **143.2**. Die Verbindung wurde so in die nächste Reaktion eingesetzt.

- 3) Herstellung von 4-(2-Brommethyl-benzyl)-benzoesäuremethylester **143.1**:



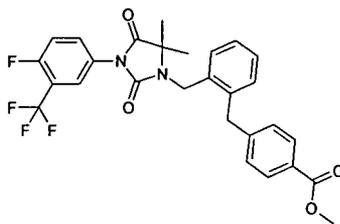
750 mg der Verbindung **143.2** wurden bei Raumtemperatur in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst, bei 5°C tropfenweise mit einer Lösung von 792 mg Phosphortribromid in 5 ml trockenem Dichlor-methan versetzt und 30 Minuten bei 5°C und weitere 4 h bei Raum-temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit festem Natriumhydrogencarbonat und 0.5 ml Wasser versetzt, über eine kurze Kieselgelkartusche filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 4-(2-Brommethyl-benzyl)-benzoesäuremethylester **143.1**. ¹H NMR: 7.9, d, 2H; 7.48, d, 1H; 7.38 – 7.2, m, 4H; 7.12, d, 1H; 4.7, s, 2H; 4.2, s, 2H; 3.84, s, 3H.

- 4) Herstellung von 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzyl}-benzoesäure-methylester **143**:

250 mg der Verbindung **88.1** wurden bei Raumtemperatur in 5 ml trockenem Acetonitril mit 282 mg der Verbindung **143.1** und 343 mg Cäsiumcarbonat versetzt. Die Mischung wurde 5 h bei 75°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über

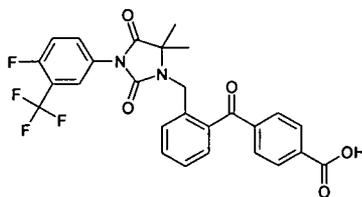
Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel; n-Heptan / Essigsäureethylester 9/1) erhielt man 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzyl}-benzoesäure-methylester **143**. ^1H NMR: 8.32, d, 1H; 8.2, s, 1H; 8.08, d, 1H; 7.9, d, 2H; 7.45, d, 1H; 7.32, d, 2H; 7.28, m, 2H; 7.22, d, 1H; 4.54, s, 2H; 4.21, s, 2H; 3.83, s, 3H; 1.22, s, 6H.

Beispiel 144: Herstellung nach Verfahren „A“ von 4-{2-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzyl}-benzoesäuremethylester **144**



Die Verbindung des Beispiels **144** wurde in analoger Weise durch Umsatz von **143.1** mit **133.1** gewonnen. Molekulargewicht 528,16 ($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$); Retentionszeit $R_t = 2.27$ min. [B]; MS (ESI): 529,17 (MH^+).

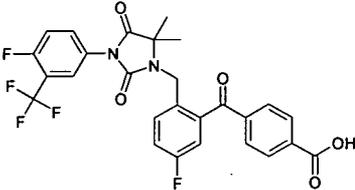
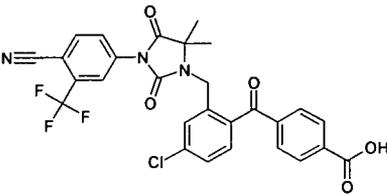
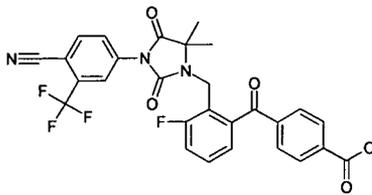
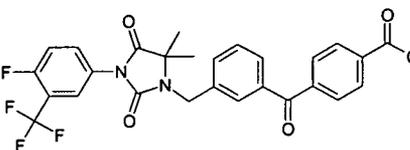
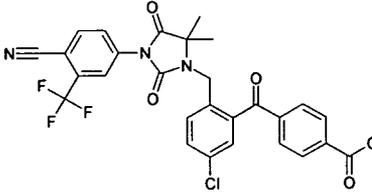
Beispiel 135: Herstellung von 4-{2-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäure **135**

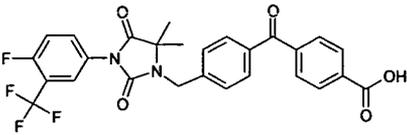
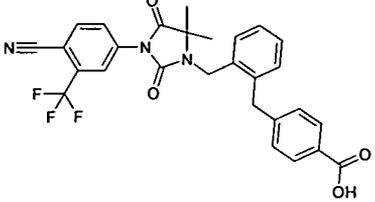
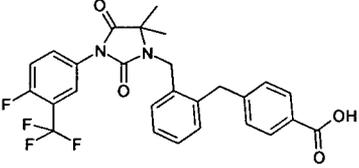


0,46 g der Verbindung **133** wurden bei Raumtemperatur in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit 1,1 g Kaliumtrimethylsilanolat versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt

und chromatographisch (Methode [RP1]) gereinigt. Molekulargewicht 528,13 ($C_{27}H_{20}F_4N_2O_5$); Retentionszeit $R_t = 1.93$ min. [B]; MS (ESI): 529,15 (MH^+).

In analoger Weise wurden die Verbindungen 136 aus 134, 138 aus 137, 145 aus 142, 152 aus 149 154 aus 151, 153 aus 158, 154 aus 151, 156 aus 143 und 157 aus 144 hergestellt:

| | | | |
|-----|---|---|--|
| 136 |  | 4-{5-Fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäure | Molekulargewicht 546,12 ($C_{27}H_{19}F_5N_2O_5$); Retentionszeit $R_t = 1.96$ min. [B]; MS (ESI): 547,15 (MH^+) |
| 138 |  | 4-{4-Chlor-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäure | Molekulargewicht 569,09 ($C_{28}H_{19}ClF_3N_3O_5$); Retentionszeit $R_t = 2.02$ min. [B]; MS (ESI): 570,17 (MH^+) |
| 145 |  | 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-3-fluoro-benzoyl}-benzoesäure | Molekulargewicht 553,12 ($C_{28}H_{19}F_4N_3O_5$); Retentionszeit $R_t = 2.38$ min. [C]; MS (ESI): 554,14 (MH^+) |
| 152 |  | 4-{3-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäure | Molekulargewicht 528,13 ($C_{27}H_{20}F_4N_2O_5$); Retentionszeit $R_t = 2.33$ min. [C]; MS (ESI): 529,15 (MH^+) |
| 153 |  | 4-{5-Chlor-2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoesäure | Molekulargewicht 569,09 ($C_{28}H_{19}ClF_3N_3O_5$); Retentionszeit $R_t = 2.45$ min. [C]; MS (ESI): 570,11 (MH^+) |

| | | | |
|-----|--|--|---|
| 154 |  | 4-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-benzoyl}-benzoic acid | ¹ H NMR: 13.3, s, breit, 1H; 8.1, d, 2H; 8.0, d, 1H; 7.88, m, 1H; 7.82, d, 2H; 7.78, d, 2H; 7.7, m, 1H; 7.62, d, 2H; 4.72, s, 2H; 1.4, s, 6H |
| 156 |  | 4-{2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-benzyl}-benzoic acid | Molekulargewicht 521,15 (C ₂₈ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₄); Retentionszeit R _t = 1.96 min. [B]; MS (ESI): 522,32 (MH ⁺) |
| 157 |  | 4-{2-[3-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxoimidazolidin-1-ylmethyl]-benzyl}-benzoic acid | Molekulargewicht 514,15 (C ₂₇ H ₂₂ F ₄ N ₂ O ₄); Retentionszeit R _t = 1.99 min. [B]; MS (ESI): 515,30 (MH ⁺) |

Pharmakologische Prüfung:

In vitro Prüfungen:

In vitro funktionale Assays mit rekombinanten Zellen:

Funktionsüberprüfende Assays wurden mittels der FLIPR-Technik („Fluorometric Imaging Plate Reader“, Molecular Devices Corp.) durchgeführt.

Hierzu wurden ligand-induzierte Änderungen der intrazellulären Konzentration von Ca²⁺ in rekombinanten HEK293 Zellen bestimmt, die sowohl einen Cannabinoidrezeptor (CB1 oder CB2) als auch G-Protein Galpha16 exprimierten. Für die Untersuchungen wurden Zellen in 96-well-Mikrotiterplatten (60000 Zellen/Vertiefung) ausgesät und übernacht wachengelassen. Das Medium wurde entfernt und die Zellen in Puffer inkubiert, der den Fluoreszenzfarbstoff Fluo-4 enthielt. Nach dieser Beladung mit Farbstoff wurden die Zellen gewaschen, Testsubstanz in Puffer gelöst zugegeben, 20 Minuten inkubiert, ein bekannter Cannabinoid-Rezeptor-Agonist als Referenzagonist in Puffer zugegeben und zum Schluss die Änderungen der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration im FLIPR-Gerät gemessen.

Ergebnisse wurden als prozentuale Änderung relativ zur Kontrolle dargestellt (0%: analoges Experiment ohne Testsubstanz und ohne Referenzagonist, d.h. nur mit Puffer; 100%: analoges Experiment ohne Testsubstanz, aber mit Referenzagonist im Überschuss), zur Berechnung von Dosis/Wirkungskurven verwendet und IC₅₀-Werte bestimmt.

Ergebnisse:

Der folgenden Tabelle 1 sind die Werte des funktionellen Assays gegenüber dem Cannabinoid 1 Rezeptor einschließlich beispielhafter Selektivitäten gegenüber dem Cannabinoid 2 Rezeptor zu entnehmen.

Tabelle 4:

| Beispiel Nr. | hCB1R: FLIPR; IC ₅₀ [nM] | hCB2R: FLIPR; IC ₅₀ [nM] |
|--------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 79 | 103 | > 10000 |
| 88 | 13 | > 30000 |
| 102 | 45 | |
| 106 | 76 | > 10000 |
| 107 | 43 | > 10000 |
| 118 | 114 | > 10000 |
| 119 | 97 | |
| 132 | 103 | > 10000 |
| 143 | 65 | |
| 150 | 11 | |

Bindung an den CB1 Rezeptor:

Testverbindungen: Die Verbindungen (3 µl, 10 mM, 100% DMSO), einpipettiert in 96-well PP Mikrotiterplatten, wurden mit 27 µl 100 % DMSO (Dimethylsulfoxid) verdünnt. Ausgehend von dieser Lösung wurden weitere 3-fach Verdünnungsschritte vorgenommen, indem jeweils 10 µl auf einer neue PP Mikrotiterplatte überführt und weitere 20 µl 100 % DMSO zugefügt wurden. Jeweils 6 µl dieser Lösungen wurden in neue 96-well PP Mikrotiterplatten transferiert und mit 144 µl Assaypuffer aufgefüllt. Die Endkonzentrationen reichten von 10 µM bis 0.005 µM.

Negativkontrolle: AM 251, gelöst in Assaypuffer mit 1% DMSO, wurde zu den Verdünnungsreihen in den Mikrotiterplatten als Kontrolle mitgeführt. Die Endkonzentration betrug 1 μM .

Leerkontrolle: Assaypuffer mit 1 % DMSO wurde in den Verdünnungsreihen der Mikrotiterplatten als Leerkontrolle mitgeführt.

Zusammenfassung der Assayparameter:

| | | |
|-----------------------|------------------------------------|---|
| Assayvolumen | | 200 μl |
| Rezeptor | CHO-K1/ cannabinoid CB1 Protein | 2 μg / well |
| Ligand | [^3H]-SR141716A | 0.5 nM 0.0195 μCi / well |
| Ionen | Tris-HCl | 50 mM, pH 7.4 |
| | MgCl ₂ | 5 mM |
| | EDTA | 2.5 mM |
| | BSA (fettsäurefrei) | 0.2% |
| Unspezifische Bindung | AM 251 | 1 μM |
| Verbindung | in 1% DMSO | 10 μM bis 0.0050 μM |

Analyse der Daten:

Hohe Kontrolle: ^3H Bindung ohne Zugabe der Verbindung

Niedrige Kontrolle: ^3H Bindung in Gegenwart von 1 μM AM 251

Die Werte wurden über die korrigierten Rohdaten berechnet.

$$\text{Inhibierung der Ligandenbindung (\%)} = 100 * \left(1 - \frac{(\text{sample} - \text{lowcontrol})}{(\text{highcontrol} - \text{lowcontrol})} \right)$$

Die aufgeführten Werte wurden als Durchschnittswerte einer Doppelbestimmung gewonnen.

Die IC₅₀ Werte wurden aus den Messwerten mit dem Programm Xlfit, Formel 205, berechnet.

Ki-Werte wurden aus den IC₅₀- and Kd- Werten unter Benutzung der Cheng-Prusoff Gleichung erhalten:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{C}{K_d}} \quad (C = \text{Konzentration des Radioliganden})$$

Literatur: Cheng, Y.-C., und Prusoff, W.H. (1973) Biochem. Pharmacol 22, 3099-3108

Ergebnisse: K_i -Werte von Beispielverbindungen; **Tabelle 5:**

| Beispiel Nr. | hCB1R; Bindung K_i [nM] |
|--------------|---------------------------|
| 1 | 218 |
| 4 | 217 |
| 7 | 95 |
| 11 | 132 |
| 13 | 66 |
| 16 | 174 |
| 41 | 188 |
| 64 | 97 |
| 65 | 153 |
| 79 | 44 |
| 88 | 2 |
| 101 | 99 |
| 102 | 19 |
| 106 | 11 |
| 107 | 12 |
| 111 | 61 |
| 114 | 63 |
| 116 | 26 |
| 117 | 94 |
| 118 | 5 |
| 119 | 23 |
| 123 | 140 |
| 132 | 74 |

| Beispiel Nr. | hCB1R; Bindung K_i [nM] |
|--------------|---------------------------|
| 139 | 77 |
| 143 | 13 |
| 144 | 37 |
| 150 | 18 |
| 151 | 62 |
| 155 | 69 |

Aus dem Messdaten ist abzulesen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als CB1R Antagonisten wirken und daher gut zur Behandlung des metabolischen Syndroms, des Diabetes Typ II und der Adipositas geeignet sind.

In vivo Prüfungen:

"Milchkonsum bei Mäusen"

Der Test wird zur Untersuchung der anorexigenen Potenz der Testsubstanzen verwendet. Es werden weibliche NMRI-Mäuse, 25-35 g schwer, verwendet. Die Mäuse werden mindestens eine Woche an die Haltungsbedingungen und 2 Tage an die angebotene Kondensmilch gewöhnt.

Die Mäuse werden für 24 Stunden nüchtern gesetzt, haben aber beständig Zugang zu Wasser. Am Tage des Versuchs werden die Tiere einzeln aufgestellt, die Käfigdeckel können die mit Milch gefüllten Pipetten aufnehmen. Die Prüfsubstanzen werden oral, intraperitoneal oder subkutan verabreicht. Nach der Applikation werden die Mäuse in ihre Käfige gesetzt und erhalten 30 min. später Zugang zur Milch. Der Milchverbrauch wird alle 30 min. über 7 Stunden abgelesen, gleichzeitig werden offensichtliche Verhaltensänderungen der Tiere notiert.

"Antagonisierung CB1-vermittelter Hypothermie"

Der Test wird zur Messen der Potenz von cannabinoiden CB1-Rezeptor (CB1)-Antagonisten verwendet. Dabei wird gemessen, inwieweit die zu prüfenden CB1-Antagonisten in der Lage

sind, die durch einen CB1-Agonisten induzierte Hypothermie zu verhindern, bzw. zu antagonisieren.

Es werden weibliche NMRI-Mäuse, 25-35 g schwer, verwendet. Die Mäuse werden mindestens eine Woche an die Haltungsbedingungen gewöhnt.

Zum Zeitpunkt 0 min. werden die Tiere mit dem zu prüfenden CB1-Antagonisten oral, intravenös oder intraperitoneal behandelt. 30 min. später wird den Mäusen der CB1-Agonist CP55.940, 1,25 mg/kg intraperitoneal verabreicht. Dies bewirkt ein Absinken der Körpertemperatur um 5-6 °C innerhalb von 30 min. Die Körpertemperatur wird zum ersten Mal 30 min. vor der Prüfsubstanz-Applikation und dann alle 30 min. nach dieser Applikation, ggf. unmittelbar vor einer Substanzapplikation über 4 Stunden rektal gemessen.

Die Potenz der Prüfsubstanzen wird als prozentuale Verringerung der Fläche unter der Temperatur-Zeit-Kurve angegeben, die zum einen von der durchschnittlichen Basaltemperatur, zum anderen von der Temperatur-Zeit-Kurve, der ausschließlich mit dem CB1-Antagonisten behandelten Tiere gebildet wird.

"Intestinale Motilität bei der Maus"

Die Methode dient zum einen der Untersuchung des Einflusses von Testsubstanzen selbst auf die Dünndarm-Motilität, zum anderen der Untersuchung, inwieweit spezifisch induzierte Effekte auf die Dünndarm-Motilität verhindert bzw. antagonisiert werden können, z.B. die Verzögerung der intestinalen Passage durch den cannabinoiden CB1-Agonist CP55.940.

Es werden weibliche NMRI-Mäuse mit einem gewicht von 25-35 g verwendet. Die Mäuse werden mindestens eine Woche an die Haltungsbedingungen gewöhnt.

Die Mäuse werden für 24 Stunden nüchtern gesetzt, haben aber beständig Zugang zu Wasser.

Die Prüfsubstanzen werden oral, intravenös, subkutan aber nicht intraperitoneal verabreicht.

Soll ein spezifischer Effekt antagonisiert werden, so wird die Prüfsubstanz 30-120 min. vor dem spezifischen Effektor verabreicht. 30 min. nach dieser Applikation wird eine definierte Menge eines gefärbten, nicht-kalorischen Füllstoffes per Gavage in den Magen eingebracht.

Nach weiteren 30 min, der gefärbte Füllstoff hat zu diesem Zeitpunkt in etwa 80% des

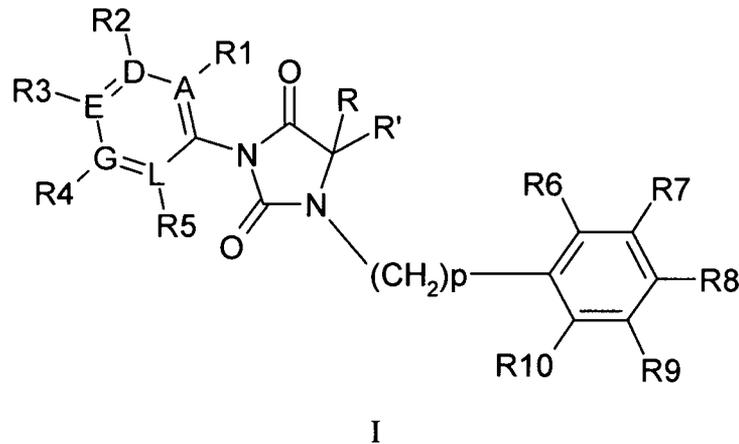
Dünndarms gefüllt, werden die Tiere getötet und der Dünndarm präpariert. Die intestinale

Motilität wird als Passage des gefärbten Füllstoffes im Vergleich zur Gesamtlänge des

Dünndarms in Prozent angegeben. Ein Behandlungseffekt wird als Unterschied dieser Passage zur Vehikel-Kontrolle ebenfalls in Prozent angegeben.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R, R' unabhängig voneinander H, $(\text{CH}_2)_n$ -Aryl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, wobei $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder der Arylrest substituiert sein kann mit Halogen, O-R14, $\text{S}(\text{O})_m\text{-R}_{12}$ oder $\text{NR}_{13}\text{R}_{15}$;

oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom durch O, $\text{S}(\text{O})_m$, $\text{N-}(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-Aryl}$, NR13 oder NR15 ersetzt sein kann;

m 0, 1, 2;

n 0, 1, 2, 3, 4;

p 1, 2, 3, 4, 5;

q 1, 2, 3, 4;

r 2, 3, 4, 5, 6;

v 0, 1, 2, 3, 4;

A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R1, R2, R3, R4, R5 entfällt, oder R2-D=E-R3 oder R4-G=L-R5 haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit $-(CH_2)_3-$ oder $-(CH_2)_4-$ oder $-CH=CH-CH=CH-$ zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

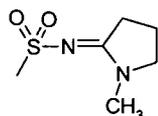
R1, R2, R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, N₃, NC, NO₂, CF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₃-C₈)-Cycloalkenyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Bicycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Bicycloalkenyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Tricycloalkyl], Adamantan-1-yl, Adamantan-2-yl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, OCF₃, O-R11, NR13R15, NH-CN, S(O)_m-R12, SO₂-NH₂, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NH-CO-NHR12, SO₂-NH-CO-R16, SO₂-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], SO₂-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], SO₂-NH-(CH₂)_r-OH, SO₂-NH-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, SO₂-N[(CH₂)_n-Aryl][(CH₂)_n-Heteroaryl], SO₂-R16, SF₅, CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl], CO-O[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], CO-O-(CH₂)_r-NH₂, CO-O-(CH₂)_n-Aryl, CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, CO-NH₂, CO-NH-CN, CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], CO-NH-(CH₂)_r-OH, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, C(=NH)-O-[(C₁-C₆)-Alkyl], C(=NH)-NH₂, C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, C(=NR13)-NR12R13, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R12)NH₂, CO-NH-SO₂-R16, CO-NH-SO₂-NHR12, CO-R16, COOH, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-(CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Bicycloalkyl], CO-(CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Tricycloalkyl], CO-Aryl, CO-Heteroaryl, CH(OH)-Aryl, CH(OH)-Heteroaryl, CH[O-(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, CH[O-(C₁-C₆)-Alkyl]-Heteroaryl, CHF-Aryl, CHF-Heteroaryl, CF₂-Aryl, CF₂-Heteroaryl, CHO, CH₂-OH, CH₂-CN, CH₂-O-R12, CH₂-O-(CH₂)_n-CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl], CH₂-O-(CH₂)_n-CO-NH₂, CH₂-O-(CH₂)_q-COOH,

wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Bicycloalkyl-, Bicycloalkenyl- und Tricycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, S(O)_m-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R6, R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus, C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl, wobei der Aryl oder Heteroarylrest anneliert sein kann mit einem 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenstoffring, bei welchen eine oder mehrere CH- bzw. CH₂-Gruppen durch Sauerstoffatome ersetzt sein können und wobei der 5- oder 6-gliedrige aromatische oder nicht aromatische Kohlenstoffring mit F, =O oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei der bicyclische Heterocyclus 9 bis 12 Ringglieder enthalten kann und bis zu fünf CH- bzw. CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch N, NR₂₀, O, S(O)_m oder C=O ersetzt sein können und wobei der C(Q1)(Q2)-Aryl- oder C(Q1)(Q2)-Heteroarylrest oder der C(Q1)(Q2)-bicyclische Heterocyclus unsubstituiert sein kann oder einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit

R11, F, Cl, Br, J, CN, N₃, NC, NO₂, CF₃, (CH₂)_n-O-R11, (CH₂)_n-O-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-O-CH(CH₂OH)₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_r-OH, O-R13, OCF₃, (CH₂)_n-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-R11, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-COOH]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CONH₂]₂, (CH₂)_n-NH-R13, (CH₂)_n-N(R13)₂, (CH₂)_n-NH-CN, (CH₂)_n-NH-SO₂-R16, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-R12, (CH₂)_n-NR12-CO-R16, (CH₂)_n-NR12-CO-NR12R13, (CH₂)_n-NR12-CO-N(R12)₂, (CH₂)_n-NR12-CO-NHR11, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R16, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NHR12, (CH₂)_n-NR12-C(=NR13)-NHR12, (CH₂)_n-NR12-C(=NR12)-NR12R13, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₈)-

Cycloalkyl], $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-}(\text{CH}_2)_n\text{-CO-N}[(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-O}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-O}(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-O-}(\text{CH}_2)_r\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-O-}(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-O-}(\text{CH}_2)_n\text{-Heteroaryl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-NH-}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-NH-}(\text{CH}_2)_r\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-NH-}[(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CO-N}[(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-COOH}$, $\text{S}(\text{O})_m\text{-R}_{12}$, $\text{SO}_2\text{-R}_{16}$, $\text{SO}_2\text{-N=CH-N}(\text{CH}_3)_2$,



, $\text{SO}_2\text{-NH-CO-R}_{12}$, $\text{SO}_2\text{-NHR}_{12}$, $\text{SO}_2\text{-NH-}(\text{CH}_2)_r\text{-OH}$, $\text{SO}_2\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{SO}_2\text{-NH-}(\text{CH}_2)_r\text{-NH}_2$, SF_5 , COOH , CO-NH_2 , $(\text{CH}_2)_q\text{-CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-piperidin-1-yl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-NHR}_{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-R}_{18}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)-NHOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)-[NH-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)(R}_{16})$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}_{13})\text{NHR}_{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}_{12})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NSO}_2\text{-R}_{12})\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)O}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]$, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$, $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{S}(\text{O})_m\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, COOH , CONH_2 , $\text{CO-O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{CO-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können,

H, F, Cl, Br, J, CN, N_3 , NC, NO_2 , CF_3 ,

$(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{-Alkynyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$,

Aryl, Heteroaryl,

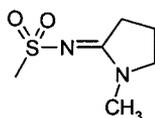
$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-[O-}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-[O-}(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}[(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-[O-}(\text{CH}_2)_v\text{-Aryl}]$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-CN}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)[O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)[O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)(O-CH}_2\text{-Aryl)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(O-CH}_2\text{-Aryl)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_3\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-[(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}]$,
 $(\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{)-Alkenyl-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{)-Alkenyl-CONH}_2$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{)-Alkenyl-COOH}$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{)-Alkynyl-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{)-Alkynyl-CONH}_2$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{)-Alkynyl-COOH}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_2\text{-C}_{10}\text{)-Alkenyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_2\text{-C}_{10}\text{)-Alkynyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_q\text{[(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(CH}_2\text{)}_v\text{-Aryl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(CH}_2\text{)}_v\text{-Heteroaryl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_q\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_q\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_q\text{-CO-NH-CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-P(O)(OH)[O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-P(O)[O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-P(O)(OH)(O-CH}_2\text{-Aryl)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-P(O)(O-CH}_2\text{-Aryl)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-P(O)(OH)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-SO}_3\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-NH-[(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-NH-[(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CR21R22-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CR21R22-CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CR21R22-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-R16}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-CH(CH}_2\text{OH)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-NH-(CH}_2\text{)}_r\text{-OH}$, O-R13 , OCF_3 ,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(CH}_2\text{)}_v\text{-Aryl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(CH}_2\text{)}_v\text{-Heteroaryl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_q\text{-CO-NH-CN}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-P(O)(OH)}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-SO}_3\text{H}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-COOH}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-}[(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-(C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-SO}_2\text{-(C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_q\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_q\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-R16}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl)-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-NH}_2)\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-NH}_2)\text{-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl)-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-O-(CH}_2)_r\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-(CH}_2)_r\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CO-O(C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CO-O-(CH}_2)_r\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CO-O-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CO-O-(CH}_2)_n\text{-Heteroaryl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CO-NH-}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CO-NH-(CH}_2)_r\text{-OH}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_3)_2\text{-CO-NH-}[(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(CH}_3)_2\text{-CO-N}[(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}]_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-}$



R16, $\text{SO}_2\text{-N=CH-N(CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}]_2$, $\text{SO}_2\text{-NH-}$
 $(\text{CH}_2)_r\text{-OH}$, $\text{SO}_2\text{-NH-(CH}_2)_r\text{-NH}_2$, SF_5 ,
 $(\text{CH}_2)_q\text{-CN}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-piperidin-1-yl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-NHR}_{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}$
 $\text{NH-SO}_2\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NHOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-}$
 $\text{C(=NH)(R}_{16}\text{)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}_{13}\text{)NHR}_{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}_{12}\text{)NR}_{12}\text{R}_{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-}$
 $\text{C(=NH)O}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}]$, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit
 Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste
 mit Halogen, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{S(O)}_m\text{-}$
 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, COOH , CONH_2 , $\text{CO-[O(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $\text{CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-}$
 Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen
 substituiert sein können;

wobei immer mindestens einer der Reste R6, R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl besitzt;

wobei eines der vier Restepaare R6 und R7, oder R7 und R8, oder R8 und R9, oder R9 und R10 jeweils gemeinsam die Gruppen $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ bilden kann, worin bis zu zwei $-\text{CH}_2\text{-}$ Gruppen durch $-\text{O-}$ ersetzt sein können und wobei die Gruppen $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ mit F, $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$ oder $=\text{O}$ substituiert sein können;

Q1 und Q2 unabhängig voneinander H, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, F, OH, OR₁₈, O-CO-OR₁₈, O-CO-R₁₈, NH₂, NHR₁₈, N(R₁₈)₂, NHCOR₁₈,
 oder Q1 und Q2 bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom (=O)
 oder sie bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden
 sind, einen Carbocyclus mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen;

R11 H, $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{)-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{)-Alkynyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_q\text{-}[(\text{C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-}[(\text{C}_7\text{-C}_{12}\text{)-Bicycloalkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-}[(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{)-}$

Cycloalkenyl], $(\text{CH}_2)_n$ -[(C₃-C₁₀)-Bicycloalkenyl], $(\text{CH}_2)_n$ -[(C₇-C₁₂)-Tricycloalkyl],
 $(\text{CH}_2)_n$ -Aryl, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[O-(C₁-C₈)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[(C₁-C₈)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl],
 $(\text{CH}_2)_n$ -CO-Aryl, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-Heteroaryl, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[O-(CH₂)_v-Aryl],
 $(\text{CH}_2)_n$ -CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], $(\text{CH}_2)_q$ -CO-NH₂, $(\text{CH}_2)_q$ -COOH,
 $(\text{CH}_2)_q$ -CO-NH-CN, $(\text{CH}_2)_n$ -P(O)(OH)[O-(C₁-C₆)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -P(O)[O-(C₁-C₆)-Alkyl]₂, $(\text{CH}_2)_n$ -P(O)(OH)(O-CH₂-Aryl), $(\text{CH}_2)_n$ -P(O)(O-CH₂-Aryl)₂,
 $(\text{CH}_2)_n$ -P(O)(OH)₂, $(\text{CH}_2)_n$ -SO₃H, $(\text{CH}_2)_n$ -SO₂-NH₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl],
 $(\text{CH}_2)_n$ -CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, (C₂-C₁₀)-Alkenyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₁₀)-Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₁₀)-Alkenyl-COOH, (C₂-C₁₀)-Alkinyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₁₀)-Alkinyl-CONH₂, (C₂-C₁₀)-Alkinyl-COOH, $(\text{CH}_2)_n$ -CR₂₁[(CO-O(C₁-C₆)-Alkyl)]₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CR₂₁(CONH₂)₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CR₂₁(COOH)₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CR₂₁R₂₂CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CR₂₁R₂₂CONH₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CR₂₁R₂₂COOH,
 $(\text{CH}_2)_n$ -CO-R₁₆, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-O[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-NH₂, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-NH-(CH₂)_r-OH, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, $(\text{CH}_2)_n$ -C(CH₃)₂-COOH, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl], $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-C(CH₃)₂-CONH₂, $(\text{CH}_2)_n$ -CO-NH-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyl-, Bicycloalkyl-, Cycloalkenyl- und Bicycloalkenylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

- R12 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Bicycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Tricycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können, und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R13 H, SO₂-[(C₁-C₈)-Alkyl], SO₂-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-(CH₂)_n-NH-R12, SO₂-(CH₂)_n-N(R12)₂, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-[(C₁-C₆)-Alkyl], S(O)_m-[(C₁-C₆)-Alkyl], SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₆)-Alkyl], CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R14 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_n-Aryl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_n-Heteroaryl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-Aryl, (CH₂)_n-CO-Heteroaryl, (CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-

Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

- R15 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_n-Aryl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_n-Heteroaryl], CO-[(C₁-C₈)-Alkyl], CO-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], CO-Aryl, CO-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R16 Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, 3-Hydroxy-azetidin-1-yl, Piperidin-1-yl, 3-Hydroxy-piperidin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperidin-1-yl, 4-oxo-piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3-Pyrrolidinol-1-yl, 2-Cyano-pyrrolidin-1-yl, Morpholin-N-yl, Piperazin-1-yl, 4-[(C₁-C₆)-Alkyl]piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Piperazin-2,3-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Thiomorpholin-1,1-Dioxid-4-yl, NH-(CH₂)_n-Aryl-(CH₂)_n-Aryl, NH-(CH₂)_r-OH, NH-CH(CH₂OH)₂, NH-C(CH₂OH)₃, N[(C₁-C₆)-Alkyl-OH]₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₆)-Alkyl-OH], D-Glucamin-N-yl, N-Methyl-D-Glucamin-N-yl, NH-[(C₁-C₈)-Alkyl]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, NH-[(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, NH-[(C₁-C₈)-Alkyl]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-CONH₂, NH-[C(H)(Aryl)]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, NH-[C(H)(Aryl)]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Aryl)]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Aryl)]-COOH, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Aryl)]-CONH₂, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-COOH, NH-

[C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Heteroaryl)]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Heteroaryl)]-COOH, N[(C₁-C₆)-Alkyl][C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-COOH, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-COOH, NH-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-(CH₂)_r-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-[(C₁-C₆)-Alkyl]-SO₃H, NH-[(C₁-C₆)-Alkyl]-SO₂-NH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]{[(C₁-C₆)-Alkyl]-SO₃H},
wobei die Alkohol (OH)- oder Keton (C=O)-Funktionen durch F oder CF₂ ersetzt sein können;

- R18 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₆)-Alkyl], CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R20 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Aryl, [(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl;
- R21 H, F, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(CO)-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(CO)-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(CO)-O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH-[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-(CO)-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R22 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, [(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R, R' unabhängig voneinander H, (CH₂)_n-Aryl, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei (C₁-C₆)-Alkyl oder der Arylrest substituiert sein kann mit Halogen;

oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom durch O, S(O)_m, NR₁₃ oder NR₁₅ ersetzt sein kann;

m 0, 1, 2;

n 0, 1, 2, 3;

p 1, 2, 3, 4;

q 1, 2, 3;

r 2, 3, 4, 5;

v 0, 1, 2, 3;

A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ entfällt, oder R₂-D=E-R₃ oder R₄-G=L-R₅ haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit -(CH₂)₃- oder -(CH₂)₄- zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

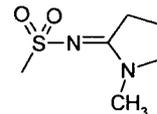
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)₄-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₀)-Bicycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Tricycloalkyl], Adamantan-1-yl, Adamantan-2-yl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, OCF₃, O-R₁₁, NR₁₃R₁₅, NH-CN, S(O)_m-R₁₂, SO₂-NH₂, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R₁₂, SO₂-NH-CO-NHR₁₂, SO₂-NH-CO-R₁₆, SO₂-NH-[(C₁-C₆)-Alkyl], SO₂-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-NH-

$(\text{CH}_2)_n$ -Aryl, $\text{SO}_2\text{-NH-(CH}_2)_n$ -Heteroaryl, $\text{SO}_2\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{SO}_2\text{-R16}$, SF_5 , $\text{CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]$,
 $\text{CO-O}[(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}]$, $\text{CO-O-(CH}_2)_n$ -Aryl, $\text{CO-O-(CH}_2)_n$ -Heteroaryl, CO-NH_2 , CO-NH-CN , $\text{CO-NH-}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]$, $\text{CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{CO-NH-}[(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}]$, $\text{C(=NH)-O-}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]$, C(=NH)-NH_2 , C(=NH)-NR12R13 , C(=NH)-R16 , C(=NR13)-NR12R13 , $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NSO}_2\text{-R12)NH}_2$, $\text{CO-NH-SO}_2\text{-R16}$, $\text{CO-NH-SO}_2\text{-NHR12}$, CO-R16 , COOH , $\text{CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{CO-(C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$, CO-Aryl , CO-Heteroaryl , CH(OH)-Aryl , CH(OH)-Heteroaryl , $\text{CH[O-(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl]-Aryl}$, $\text{CH[O-(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl]-Heteroaryl}$, CHF-Aryl , CHF-Heteroaryl , $\text{CF}_2\text{-Aryl}$, $\text{CF}_2\text{-Heteroaryl}$, CHO , $\text{CH}_2\text{-OH}$, $\text{CH}_2\text{-CN}$, $\text{CH}_2\text{-O-R12}$, $\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_q\text{-COOH}$,
wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Bicycloalkyl-, Bicycloalkenyl- und Tricycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{O-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{S(O)}_m\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, COOH , CONH_2 , $\text{CO-O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{CO-(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R6, R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander C(Q1)(Q2) -bicyclischer Heterocyclus, C(Q1)(Q2)-Aryl oder $\text{C(Q1)(Q2)-Heteroaryl}$, wobei der Aryl oder Heteroarylrest anneliert sein kann mit einem 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenstoffring, bei welchen eine oder mehrere CH- bzw. CH_2 -Gruppen durch Sauerstoffatome ersetzt sein können und wobei der 5- oder 6-gliedrige aromatische oder nicht aromatische Kohlenstoffring mit F, =O oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ substituiert sein kann und wobei der bicyclische Heterocyclus 9 bis 12 Ringglieder enthalten kann und bis zu fünf CH- bzw. CH_2 -Gruppen unabhängig voneinander durch N, NR20, O, S(O)_m oder C=O ersetzt sein können und wobei der C(Q1)(Q2)-Aryl- oder $\text{C(Q1)(Q2)-Heteroarylrest}$ oder der $\text{C(Q1)(Q2)-bicyclische Heterocyclus}$ unsubstituiert sein kann oder einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit

R11, F, Cl, Br, J, CN, CF_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{-O-R11}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_r\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-O-(CH}_2)_r\text{-NH}_2$, O-R13, OCF_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-R11}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-}$

$N[(CH_2)_q-CO-O(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $(CH_2)_n-N[(CH_2)_q-COOH]_2$, $(CH_2)_n-N[(CH_2)_q-CONH_2]_2$, $(CH_2)_n-NH-R13$, $(CH_2)_n-N(R13)_2$, $(CH_2)_n-NH-CN$, $(CH_2)_n-NH-SO_2-R16$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-SO_2-R12$, $(CH_2)_n-NR12-CO-R16$, $(CH_2)_n-NR12-CO-NR12R13$, $(CH_2)_n-NR12-CO-N(R12)_2$, $(CH_2)_n-NR12-CO-NHR11$, $(CH_2)_n-NH-C(=NH)-NH_2$, $(CH_2)_n-NH-C(=NH)-R16$, $(CH_2)_n-NH-C(=NH)-NHR12$, $(CH_2)_n-NR12-C(=NR13)-NHR12$, $(CH_2)_n-NR12-C(=NR12)-NR12R13$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-O-(CH_2)_r-NH_2$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-NH-[(C_1-C_8)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-NH-[(C_3-C_6)-Cycloalkyl]$, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-O(C_1-C_8)-Alkyl$, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-O(C_3-C_6)-Cycloalkyl$, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-O-(CH_2)_r-NH_2$, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-O-(CH_2)_n-Aryl$, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-O-(CH_2)_n-Heteroaryl$, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-NH_2$, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-NH-[(C_1-C_6)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-N[(C_1-C_8)-Alkyl]_2$, $(CH_2)_n-NH-(CH_3)_2-CO-NH-[(C_3-C_6)-Cycloalkyl]$, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-COOH$,



$S(O)_m-R12$, SO_2-R16 , $SO_2-N=CH-N(CH_3)_2$, $SO_2-NH-CO-R12$, $SO_2-NHR12$, $SO_2-NH-(CH_2)_r-OH$, $SO_2-N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, SF_5 , $COOH$, $CO-NH_2$, $(CH_2)_q-CN$, $(CH_2)_n-CO-NH-CN$, $(CH_2)_n-CO-NH-piperidin-1-yl$, $(CH_2)_n-CO-NH-SO_2-NHR12$, $(CH_2)_n-CO-NH-SO_2-R18$, $(CH_2)_n-CHO$, $(CH_2)_n-C(=NH)NH_2$, $(CH_2)_n-C(=NH)-NHOH$, $(CH_2)_n-C(=NH)-[NH-O-(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-C(=NH)(R16)$, $(CH_2)_n-C(=NR13)NHR12$, $(CH_2)_n-C(=NR12)NR12R13$, $(CH_2)_n-C(=NSO_2-R12)NH_2$, $(CH_2)_n-C(=NH)O[(C_1-C_6)-Alkyl]$, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, $(C_1-C_4)-Alkyl$, $(C_3-C_6)-Cycloalkyl$, $O-(C_1-C_4)-Alkyl$, $S(O)_m-(C_1-C_4)-Alkyl$, SO_2-NH_2 , $COOH$, $CONH_2$, $CO-O(C_1-C_4)-Alkyl$, $CO-(C_1-C_4)-Alkyl$ substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können,

H, F, Cl, Br, J, CN, NC, CF_3 ,

$(C_1-C_6)-Alkyl$, $(C_2-C_6)-Alkenyl$, $(C_2-C_6)-Alkynyl$, $(C_3-C_6)-Cycloalkyl$,

Aryl, Heteroaryl,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}[(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl]}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-[O-(CH}_2\text{)}_v\text{-Aryl]}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-CN}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)[O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)[O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)(O-CH}_2\text{-Aryl)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(O-CH}_2\text{-Aryl)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)}_2$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_3\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH}_2$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl]}$,

$(\text{C}_2\text{-C}_8\text{)-Alkenyl-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{C}_2\text{-C}_8\text{)-Alkenyl-CONH}_2$, $(\text{C}_2\text{-C}_8\text{)-Alkenyl-COOH}$, $(\text{C}_2\text{-C}_8\text{)-Alkynyl-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{C}_2\text{-C}_8\text{)-Alkynyl-CONH}_2$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{)-Alkynyl-COOH}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-R16}$,

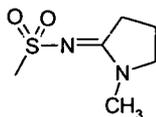
$(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_2\text{-C}_8\text{)-Alkenyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_2\text{-C}_8\text{)-Alkynyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_q\text{-}[(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-}[(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(CH}_2\text{)}_v\text{-Aryl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(CH}_2\text{)}_v\text{-Heteroaryl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_q\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_q\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_q\text{-CO-NH-CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-P(O)(OH)[O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-P(O)[O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-P(O)(OH)(O-CH}_2\text{-Aryl)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-P(O)(O-CH}_2\text{-Aryl)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-P(O)(OH)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-SO}_3\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CR21R22-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CR21R22-CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CR21R22-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-R16}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-CH(CH}_2\text{OH)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-O-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-NH-(CH}_2\text{)}_r\text{-OH}$, O-R13, OCF₃,

$(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-[O-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-}[(\text{C}_1\text{-$

C_6 -Alkyl], $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-[(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl], $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-[O-(CH_2)_v$ -Aryl], $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-[O-(CH_2)_v$ -Heteroaryl], $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_q$ -CO-NH-CN,
 $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-P(O)(OH)_2$,
 $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-SO_3H$,
 $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-SO_2-NH_2$,
 $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CR_{21}R_{22}-CO-O[(C_1-C_6)$ -Alkyl], $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CR_{21}R_{22}-CONH_2$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CR_{21}R_{22}-COOH$,
 $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-R_{16}$,
 $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-SO_2-[(C_1-C_8)$ -Alkyl], $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-SO_2-[(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl], $(CH_2)_n-NH-SO_2-(CH_2)_n-NH_2$, $(CH_2)_n-NH-SO_2-(CH_2)_n-NH-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $(CH_2)_n-NH-SO_2-(CH_2)_n-NH-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $(CH_2)_n-NH-SO_2-(CH_2)_n-N[(C_1-C_6)$ -Alkyl] $_2$,
 $(CH_2)_n-NH-CN$, $(CH_2)_n-NH-SO_2-R_{16}$,
 $(CH_2)_n-NR_{12}-CO-NH-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $(CH_2)_n-NR_{12}-CO-NH-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $(CH_2)_n-NR_{12}-CO-NH_2$, $(CH_2)_n-NR_{12}-CO-NH-SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $(CH_2)_n-NR_{12}-CO-NH-SO_2-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $(CH_2)_n-NR_{12}-CO-N[(C_1-C_6)$ -Alkyl] $_2$, $(CH_2)_n-NH-CO-NH-(CH_2)_n-CO-[O-(C_1-C_6)$ -Alkyl], $(CH_2)_n-NH-CO-NH-(CH_2)_q$ -CO-NH $_2$, $(CH_2)_n-NH-CO-NH-(CH_2)_q$ -COOH, $(CH_2)_n-NH-C(=NH)-NH_2$, $(CH_2)_n-NH-C(=NH)-R_{16}$, $(CH_2)_n-NH-C(=NH)-NH[(C_1-C_6)$ -Alkyl],
 $(CH_2)_n-NH-C(=N-SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl)-NH $_2$, $(CH_2)_n-NH-C(=N-SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl)-NH[(C₁-C₈)-Alkyl], $(CH_2)_n-NH-C(=N-SO_2-NH_2)-NH_2$, $(CH_2)_n-NH-C(=N-SO_2-NH_2)-NH[(C_1-C_6)$ -Alkyl], $(CH_2)_n-NH-C(=NH)-N[(C_1-C_6)$ -Alkyl] $_2$,
 $(CH_2)_n-NH-C(=N-SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl)-N[(C₁-C₆)-Alkyl] $_2$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-O-(CH_2)_r$ -NH $_2$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-NH-[(C_1-C_6)$ -Alkyl], $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-NH-(CH_2)_r$ -OH, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-N[(C_1-C_6)$ -Alkyl] $_2$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-NH-[(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl], $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-O(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-O-(CH_2)_r$ -NH $_2$, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-O-(CH_2)_n$ -Aryl, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-O-(CH_2)_n$ -Heteroaryl, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-NH-[(C_1-C_6)$ -Alkyl], $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-NH-(CH_2)_r$ -OH, $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-N[(C_1-C_6)$ -Alkyl] $_2$, $(CH_2)_n-NH-(CH_3)_2-CO-NH-[(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl], $(CH_2)_n-NH-C(CH_3)_2-CO-N[(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl] $_2$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-}$



R16, $\text{SO}_2\text{-N=CH-N(CH}_3\text{)}_2$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}]_2$, $\text{SO}_2\text{-NH-}$

$(\text{CH}_2)_r\text{-OH}$, $\text{SO}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH}_2$, SF_5 ,

$(\text{CH}_2)_q\text{-CN}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-piperidin-1-yl}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-NHR}_{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}$

$\text{NH-SO}_2\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NHOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-}$

$\text{C(=NH)(R}_{16}\text{)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}_{13}\text{)NHR}_{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}_{12}\text{)NR}_{12}\text{R}_{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-}$

$\text{C(=NH)O}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}]$, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit

Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste

mit Halogen, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{S(O)}_m\text{-}$

$(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, COOH , CONH_2 , $\text{CO-[O(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]}$, $\text{CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-}$

Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen

substituiert sein können;

wobei immer mindestens einer der Reste R6, R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl besitzt;

wobei eines der vier Restepaare R6 und R7, oder R7 und R8, oder R8 und R9, oder R9 und R10 jeweils gemeinsam die Gruppen $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ bilden kann, worin bis zu zwei $\text{-CH}_2\text{-}$ Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Gruppen $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ mit F, $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$ oder =O substituiert sein können;

Q1 und Q2 unabhängig voneinander H, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, F, OH, OR18, O-CO-R18, NH_2 , NHR18, NHCOR18,

oder Q1 und Q2 bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom (=O)

oder sie bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Carbocyclus mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen;

- R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Bicycloalkyl], (CH₂)_n-[(C₇-C₁₂)-Tricycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-Aryl, (CH₂)_n-CO-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], (CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_q-CO-NH-CN, (CH₂)_n-P(O)(OH)[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)(O-CH₂-Aryl), (CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (C₂-C₆)-Alkenyl-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-COOH, (C₂-C₆)-Alkynyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkynyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkynyl-COOH, (CH₂)_n-CR₂₁[(CO-O(C₁-C₄)-Alkyl)]₂, (CH₂)_n-CR₂₁(CONH₂)₂, (CH₂)_n-CR₂₁(COOH)₂, (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂CONH₂, (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂COOH, (CH₂)_n-CO-R₁₆, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₈)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₃-C₈)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CONH₂, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkyl-, und Bicycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R12 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können, und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl,

O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

- R13 H, SO₂-[(C₁-C₆)-Alkyl], SO₂-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-(CH₂)_n-NH-R12, SO₂-(CH₂)_n-N(R12)₂, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-[(C₁-C₄)-Alkyl], S(O)_m-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl], CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R15 H, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest mit Fluoratomen substituiert sein kann;
- R16 Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, 3-Hydroxy-azetidin-1-yl, Piperidin-1-yl, 3-Hydroxy-piperidin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperidin-1-yl, 4-oxo-piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3-Pyrrolidinol-1-yl, Morpholin-N-yl, Piperazin-1-yl, 4-[(C₁-C₆)-Alkyl]piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Piperazin-2,3-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Thiomorpholin-1,1-Dioxid-4-yl, NH-(CH₂)_n-Aryl-(CH₂)_n-Aryl, NH-(CH₂)_r-OH, NH-CH(CH₂OH)₂, NH-C(CH₂OH)₃, N[(C₁-C₄)-Alkyl-OH]₂, D-Glucamin-N-yl, N-Methyl-D-Glucamin-N-yl, NH-[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-COOH, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Aryl)]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CONH₂, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-COOH, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-(CH₂)_r-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₃H, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₂-NH₂, wobei die Alkohol (OH)- oder Keton (C=O)-Funktionen durch F oder CF₂ ersetzt sein können;

- R18 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl], CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R20 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;
- R21 H, F, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CO)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl;
- R22 H, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R, R' unabhängig voneinander H, (CH₂)_n-Aryl, (C₁-C₄)-Alkyl, wobei (C₁-C₄)-Alkyl oder der Arylrest substituiert sein kann mit Halogen;
 oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom durch O, S(O)_m, NR13 oder NR15 ersetzt sein kann;

m 0, 1, 2;

n 0, 1, 2;

p 1, 2, 3;

q 1, 2, 3;

r 2, 3, 4;

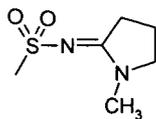
v 0, 1, 2;

A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R1, R2, R3, R4, R5 entfällt, oder R2-D=E-R3 oder R4-G=L-R5 haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit $-(CH_2)_3-$ oder $-(CH_2)_4-$ zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

R1, R2, R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Adamantan-1-yl, Adamantan-2-yl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, OCF₃, O-R11, NR13R15, S(O)_m-R12, SO₂-NH₂, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NH-CO-NHR12, SO₂-NH-CO-R16, SO₂-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-NH-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SO₂-R16, SF₅, CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-O[(C₃-C₄)-Cycloalkyl], CO-NH₂, CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], C(=NH)-O-[(C₁-C₄-Alkyl)], C(=NH)-NH₂, C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, C(=NR13)-NR12R13, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R12)NH₂, CO-NH-SO₂-R16, CO-NH-SO₂-NHR12, CO-R16, COOH, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-Aryl, CO-Heteroaryl, CH(OH)-Aryl, CH(OH)-Heteroaryl, CHF-Aryl, CHF-Heteroaryl, CF₂-Aryl, CF₂-Heteroaryl, CH₂-OH, CH₂-CN, CH₂-O-R12, CH₂-O-(CH₂)_q-COOH, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R6, R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus, C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl, wobei der Aryl oder Heteroarylrest anneliert sein kann mit einem 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenstoffring, bei welchen eine oder mehrere CH- bzw. CH₂-Gruppen durch Sauerstoffatome ersetzt sein können und wobei der 5- oder 6-gliedrige aromatische oder nicht aromatische Kohlenstoffring mit F, =O oder - (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei der bicyclische Heterocyclus 9 bis 12 Ringglieder enthalten kann und bis zu fünf CH- bzw. CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch N, NR₂₀, O, S(O)_m oder C=O ersetzt sein können und wobei der C(Q1)(Q2)-Aryl- oder C(Q1)(Q2)-Heteroarylrest oder der C(Q1)(Q2)-bicyclische Heterocyclus unsubstituiert sein kann oder einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit

R11, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (CH₂)_n-O-R11, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, O-R13, OCF₃, (CH₂)_n-NH-R11, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-COOH]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CONH₂]₂, (CH₂)_n-NH-R13, (CH₂)_n-N(R13)₂, (CH₂)_n-NH-SO₂-R16, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-R12, (CH₂)_n-NR12-CO-R16, (CH₂)_n-NR12-CO-NR12R13, (CH₂)_n-NR12-CO-N(R12)₂, (CH₂)_n-NR12-CO-NHR11, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R16, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NHR12, (CH₂)_n-NR12-C(=NR13)-NHR12, (CH₂)_n-NR12-C(=NR12)-NR12R13, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-COOH, S(O)_m-R12, SO₂-R16, SO₂-



N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NHR12, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SF₅, COOH, CO-NH₂, (CH₂)_q-CN, (CH₂)_n-CO-NH-

piperidin-1-yl, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-NHR}_{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-R}_{18}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)-NHOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)-[NH-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)(R}_{16}\text{)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}_{13}\text{)NHR}_{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}_{12}\text{)NR}_{12}\text{R}_{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NSO}_2\text{-R}_{12}\text{)NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)O}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}]$, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $\text{S(O)}_m\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, COOH , CONH_2 , $\text{CO-O(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können,

H, F, Cl, Br, J, CN, CF_3 ,

$(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkynyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$,

Aryl, Heteroaryl,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-CN}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)(O-CH}_2\text{-Aryl)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(O-CH}_2\text{-Aryl)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)}_2$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_3\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH}_2$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}_2$,

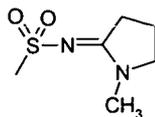
$(\text{C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkenyl-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkenyl-CONH}_2$, $(\text{C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkenyl-COOH}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkynyl-CO-O}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkynyl-CONH}_2$, $(\text{C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkynyl-COOH}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-R}_{16}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkynyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_q\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_q\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-P(O)[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)(O-CH}_2\text{-Aryl)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-P(O)(O-CH}_2\text{-Aryl)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-SO}_3\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-}$

CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR₂1R₂2-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl],
 (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR₂1R₂2-CONH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR₂1R₂2-COOH,
 (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-R₁₆, (CH₂)_n-O-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-O-
 (CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_r-OH, O-R₁₃, OCF₃,
 (CH₂)_n-NH₂, (CH₂)_n-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-[(C₃-C₆)-
 Cycloalkyl],
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-P(O)(OH)₂,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₃H,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-NH₂,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CR₂1R₂2-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-
 CR₂1R₂2-CONH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CR₂1R₂2-COOH,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-R₁₆,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-[(C₃-C₆)-
 Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-NH₂, (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-NH-(C₁-C₄)-
 Alkyl, (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-
 N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-NH-SO₂-R₁₆,
 (CH₂)_n-NR₁₂-CO-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NR₁₂-CO-NH-(C₃-C₆)-
 Cycloalkyl, (CH₂)_n-NR₁₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-NR₁₂-CO-NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl,
 (CH₂)_n-NR₁₂-CO-NH-SO₂-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-CO-NH-(CH₂)_n-
 CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-CO-NH-(CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_n-NH-CO-
 NH-(CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R₁₆,
 (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl)-
 NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl)-NH[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-
 C(=N-SO₂-NH₂)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-NH₂)-NH[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-
 NH-C(=NH)-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(=N-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl)-N[(C₁-
 C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-
 NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-NH-
 (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₃-C₆)-
 Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl],

$(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-}$



R16, $\text{SO}_2\text{-N=CH-N(CH}_3\text{)}_2$,

, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]_2$, $\text{SO}_2\text{-NH-}$

$(\text{CH}_2)_r\text{-OH}$, $\text{SO}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH}_2$, SF_5 ,

$(\text{CH}_2)_q\text{-CN}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-piperidin-1-yl}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-NHR}_{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NHOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-}$

$\text{C(=NH)(R}_{16}\text{)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}_{13}\text{)NHR}_{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}_{12}\text{)NR}_{12}\text{R}_{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-}$

$\text{C(=NH)O}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}]$, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit

Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste

mit Halogen, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $\text{S(O)}_m\text{-}$

$(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, COOH , CONH_2 , $\text{CO-[O(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $\text{CO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-}$

Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen

substituiert sein können;

wobei immer mindestens einer der Reste R6, R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung C(Q1)(Q2)-Aryl oder $\text{C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus}$ oder $\text{C(Q1)(Q2)-Heteroaryl}$ besitzt;

wobei eines der vier Restepaare R6 und R7, oder R7 und R8, oder R8 und R9, oder R9 und R10 jeweils gemeinsam die Gruppen $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ bilden kann, worin bis zu zwei $\text{-CH}_2\text{-}$ Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Gruppen $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ mit F, $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$ oder =O substituiert sein können;

Q1 und Q2 unabhängig voneinander H, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, F, OH, OR18, NH_2 , NHCOR_{18} , oder Q1 und Q2 bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom (=O) oder sie bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Carbocyclus mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen;

- R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-Aryl, (CH₂)_n-CO-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], (CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-COOH, (C₂-C₆)-Alkynyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkynyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkynyl-COOH, (CH₂)_n-CR₂₁[(CO-O(C₁-C₄)-Alkyl)]₂, (CH₂)_n-CR₂₁(CONH₂)₂, (CH₂)_n-CR₂₁(COOH)₂, (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂CONH₂, (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂COOH, (CH₂)_n-CO-R₁₆, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CONH₂, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R12 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_q-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können, und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

- R13 H, SO₂-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-(CH₂)_n-NH-R12, SO₂-(CH₂)_n-N(R12)₂, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, O-[(C₁-C₄)-Alkyl], S(O)_m-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl] substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R15 H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei der Alkylrest mit Fluoratomen substituiert sein kann;
- R16 Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, 3-Hydroxy-azetidin-1-yl, Piperidin-1-yl, 3-Hydroxy-piperidin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperidin-1-yl, 4-oxo-piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3-Pyrrolidinol-1-yl, Morpholin-N-yl, Piperazin-1-yl, 4-[(C₁-C₆)-Alkyl]piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Piperazin-2,3-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-4-yl, Thiomorpholin-1,1-Dioxid-4-yl, NH-(CH₂)_r-OH, NH-CH(CH₂OH)₂, NH-C(CH₂OH)₃, N[(C₁-C₄)-Alkyl-OH]₂, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-COOH, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Aryl)]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CONH₂, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-COOH, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-(CH₂)_r-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₃H, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₂-NH₂, wobei die Alkohol (OH)- oder Keton (C=O)-Funktionen durch F oder CF₂ ersetzt sein können;
- R18 (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl], substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

- R20 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;
- R21 H, F, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CO)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl;
- R22 H, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R, R' unabhängig voneinander H, Aryl, (C₁-C₄)-Alkyl, wobei (C₁-C₄)-Alkyl oder der Arylrest substituiert sein kann mit Halogen;

oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom durch O, S(O)_m, NR₁₃ oder NR₁₅ ersetzt sein kann;

m 0, 1, 2;

n 0, 1, 2;

p 1, 2, 3;

q 1, 2, 3;

r 2, 3;

v 0, 1, 2;

A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R1, R2, R3, R4, R5 entfällt,
 oder R2-D=E-R3 oder R4-G=L-R5 haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit $-(CH_2)_3-$ oder $-(CH_2)_4-$ zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

R1, R2, R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, OCF₃, O-R11, NR13R15, S(O)_m-R12, SO₂-NH₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NH-CO-NHR12, SO₂-NH-CO-R16, SO₂-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-NH-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SO₂-R16, SF₅, CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-O[(C₃-C₄)-Cycloalkyl], CO-NH₂, CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, C(=NH)-NH₂, C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R12)NH₂, CO-NH-SO₂-R16, CO-NH-SO₂-NHR12, CO-R16, COOH, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-Aryl, CO-Heteroaryl, CH(OH)-Aryl, CH(OH)-Heteroaryl, CHF-Aryl, CHF-Heteroaryl, CF₂-Aryl, CF₂-Heteroaryl, CH₂-OH, CH₂-CN, CH₂-O-R12, CH₂-O-(CH₂)₄-COOH,
 wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R6, R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander C(Q1)(Q2)-bicyclischer Heterocyclus, C(Q1)(Q2)-Aryl oder C(Q1)(Q2)-Heteroaryl, wobei der Aryl oder Heteroarylrest anelliert sein kann mit einem 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenstoffring, bei welchen eine oder mehrere CH- bzw. CH₂-Gruppen durch Sauerstoffatome ersetzt sein können und wobei der 5- oder 6-gliedrige aromatische oder nicht aromatische Kohlenstoffring mit F, =O oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei der bicyclische Heterocyclus 9 bis 12 Ringglieder enthalten kann und bis zu fünf CH- bzw. CH₂-Gruppen

unabhängig voneinander durch N, NR₂₀, O, S(O)_m oder C=O ersetzt sein können und wobei der C(Q1)(Q2)-Aryl- oder C(Q1)(Q2)-Heteroarylrest oder der C(Q1)(Q2)-bicyclische Heterocyclus unsubstituiert sein kann oder einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit

R₁₁, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (CH₂)_n-O-R₁₁, O-R₁₃, OCF₃, (CH₂)_n-NH-R₁₁, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-COOH]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CONH₂]₂, (CH₂)_n-NH-R₁₃, (CH₂)_n-N(R₁₃)₂, (CH₂)_n-NH-SO₂-R₁₆, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-R₁₂, (CH₂)_n-NR₁₂-CO-R₁₆, (CH₂)_n-NR₁₂-CO-NR₁₂R₁₃, (CH₂)_n-NR₁₂-CO-N(R₁₂)₂, (CH₂)_n-NR₁₂-CO-NHR₁₁, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R₁₆, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NHR₁₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-COOH, S(O)_m-R₁₂, SO₂-R₁₆, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R₁₂, SO₂-NHR₁₂, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SF₅, COOH, CO-NH₂, (CH₂)_q-CN, (CH₂)_n-CO-NH-piperidin-1-yl, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-NHR₁₂, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-R₁₈, (CH₂)_n-C(=NH)-NHOH, (CH₂)_n-C(=NR₁₃)NHR₁₂, (CH₂)_n-C(=NR₁₂)NR₁₂R₁₃, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R₁₂)NH₂,

wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können,

H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃,

(C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,

Aryl, Heteroaryl,

$(\text{CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-[(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_3\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-[(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-[(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$
 $(\text{CH}_2)_q\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$
 $(\text{CH}_2)_n\text{-P(O)[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-}$
 SO_3H , $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-[(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-CO-O[(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-}$
 CONH_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_r\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-(CH}_2)_r\text{-OH}$, O-R13 , OCF_3 ,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-[(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-P(O)(OH)}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_3\text{H}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-CO-O[(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-}$
 CR21R22-CONH_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CR21R22-COOH}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-[(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-[(C}_3\text{-C}_6\text{)-}$
 Cycloalkyl] , $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-}$
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-R16}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-}$
 Cycloalkyl , $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NR12-CO-NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-[O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_q\text{-}$
 CO-NH_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_q\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-R16}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-}$
 $\text{C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl)-NH}[(\text{C}_1\text{-}$

C_4 -Alkyl], $(CH_2)_n-NH-C(=N-SO_2-NH_2)-NH_2$, $(CH_2)_n-NH-C(=N-SO_2-NH_2)-NH[(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-NH-C(=NH)-N[(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, $(CH_2)_n-NH-C(=N-SO_2-(C_1-C_4)-Alkyl)-N[(C_1-C_4)-Alkyl]_2$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-NH-[(C_1-C_4)-Alkyl]$, $(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-CO-NH-(CH_2)_r-OH$
 $(CH_2)_n-S(O)_m-(C_1-C_4)-Alkyl$, $(CH_2)_n-S(O)_m-(C_3-C_6)-Cycloalkyl$, $SO_2-N=CH-N(CH_3)_2$, $(CH_2)_n-SO_2-NH-CO-(C_1-C_4)-Alkyl$, $(CH_2)_n-SO_2-NH-CO-(C_3-C_6)-Cycloalkyl$, $(CH_2)_n-SO_2-NH-(C_1-C_4)-Alkyl$, $(CH_2)_n-SO_2-NH-(C_3-C_6)-Cycloalkyl$, $SO_2-NH-(CH_2)_r-OH$, $SO_2-NH-(CH_2)_r-NH_2$, SF_5 ,
 $(CH_2)_q-CN$,
 $(CH_2)_n-CO-NH-SO_2-NHR_{12}$,
 $(CH_2)_n-CHO$, $(CH_2)_n-C(=NH)NH_2$, $(CH_2)_n-C(=NH)NHOH$, $(CH_2)_n-C(=NH)(R_{16})$, $(CH_2)_n-C(=NR_{13})NHR_{12}$, $(CH_2)_n-C(=NR_{12})NR_{12}R_{13}$,
wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, $O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $S(O)_m-(C_1-C_4)$ -Alkyl, SO_2-NH_2 , $COOH$, $CONH_2$, $CO-[O(C_1-C_4)-Alkyl]$, $CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

wobei immer mindestens einer der Reste R6, R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung $C(Q1)(Q2)$ -Aryl oder $C(Q1)(Q2)$ -bicyclischer Heterocyclus oder $C(Q1)(Q2)$ -Heteroaryl besitzt;

wobei eines der vier Restepaare R6 und R7, oder R7 und R8, oder R8 und R9, oder R9 und R10 jeweils gemeinsam die Gruppen $-CH_2-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ bilden kann, worin bis zu zwei $-CH_2$ -Gruppen durch $-O-$ ersetzt sein können und wobei die Gruppen $-CH_2-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ mit F, (C_1-C_8) -Alkyl oder $=O$ substituiert sein können;

Q1 und Q2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6) -Alkyl, F, OH, OR₁₈,
oder Q1 und Q2 bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom ($=O$)
oder sie bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Carbocyclus mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen;

- R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-Aryl, (CH₂)_n-CO-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], (CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-COOH, (C₂-C₆)-Alkynyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkynyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkynyl-COOH, (CH₂)_n-CR21[(CO-O(C₁-C₄)-Alkyl)]₂, (CH₂)_n-CR21(CONH₂)₂, (CH₂)_n-CR21(COOH)₂, (CH₂)_n-CR21R22CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CR21R22CONH₂, (CH₂)_n-CR21R22COOH, (CH₂)_n-CO-R16, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CONH₂, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R12 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können, und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R13 H, SO₂-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-(CH₂)_n-Aryl,

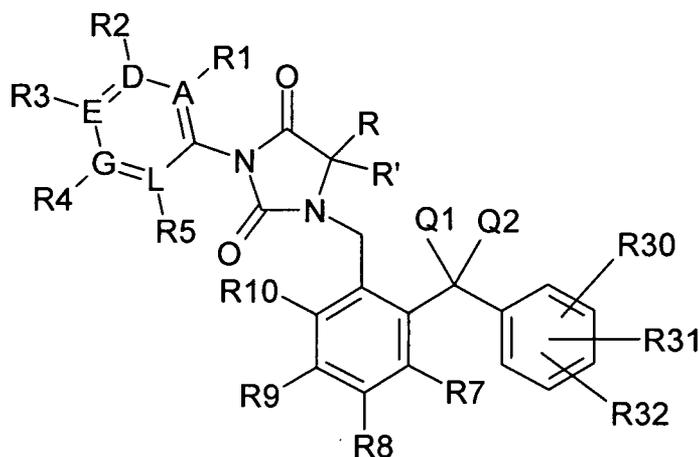
SO₂-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-(CH₂)_n-NH-R12, SO₂-(CH₂)_n-N(R12)₂,
wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können
und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl,
O-[(C₁-C₄)-Alkyl], S(O)_m-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-
[O(C₁-C₄)-Alkyl] substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit
Fluoratomen substituiert sein können;

- R15 H, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest mit Fluoratomen substituiert sein kann;
- R16 Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, 3-Hydroxy-azetidin-1-yl, Piperidin-1-yl, 3-Hydroxy-piperidin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperidin-1-yl, 4-oxo-piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3-Pyrrolidinol-1-yl, Morpholin-N-yl, Piperazin-1-yl, 4-[(C₁-C₆)-Alkyl]piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl, Piperazin-2,3-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-4-yl, Thiomorpholin-1,1-Dioxid-4-yl, NH-(CH₂)_r-OH, NH-CH(CH₂OH)₂, NH-C(CH₂OH)₃, N[(C₁-C₄)-Alkyl-OH]₂, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-COOH, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Aryl)]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CONH₂, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-COOH, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-COOH, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-(CH₂)_r-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₃H, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₂-NH₂, wobei die Alkohol (OH)- oder Keton (C=O)-Funktionen durch F oder CF₂ ersetzt sein können;
- R18 (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl] substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R20 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;

- R21 H, F, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CO)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl;
- R22 H, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5. Verbindungen der Formel Ia



Ia

worin bedeuten

R, R' unabhängig voneinander H, Aryl, (C₁-C₄)-Alkyl, wobei (C₁-C₄)-Alkyl oder der Arylrest substituiert sein kann mit Halogen;

oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom durch O, S(O)_m, NR₁₃ oder NR₁₅ ersetzt sein kann;

m 0, 1, 2;

n 0, 1, 2;

| | |
|---|----------|
| q | 1, 2, 3; |
| r | 2, 3; |
| v | 0, 1, 2; |

A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R1, R2, R3, R4, R5 entfällt, oder R2-D=E-R3 oder R4-G=L-R5 haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit $-(\text{CH}_2)_3-$ oder $-(\text{CH}_2)_4-$ zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

R1, R2, R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, OCF₃, O-R11, NR13R15, S(O)_m-R12, SO₂-NH₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NH-CO-NHR12, SO₂-NH-CO-R16, SO₂-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-NH-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SO₂-R16, SF₅, CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-O[(C₃-C₄)-Cycloalkyl], CO-NH₂, CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, C(=NH)-NH₂, C(=NH)-NR12R13, C(=NH)-R16, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R12)NH₂, CO-NH-SO₂-R16, CO-NH-SO₂-NHR12, CO-R16, COOH, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-Aryl, CO-Heteroaryl, CH(OH)-Aryl, CH(OH)-Heteroaryl, CHF-Aryl, CHF-Heteroaryl, CF₂-Aryl, CF₂-Heteroaryl, CH₂-OH, CH₂-CN, CH₂-O-R12, CH₂-O-(CH₂)_q-COOH, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃,
 (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 Aryl, Heteroaryl,
 (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl],
 (CH₂)_n-CO-NH₂, (CH₂)_n-COOH,
 (CH₂)_n-P(O)(OH)[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-
 P(O)(OH)₂,
 (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂,
 (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-CO-R16,
 (CH₂)_n-OH, (CH₂)_n-O-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-O-
 (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-
 (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(OH)[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-
 (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-
 SO₃H, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl],
 (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR21R22-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR21R22-
 CONH₂, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CR21R22-COOH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-R16,
 (CH₂)_n-O-(CH₂)_r-OH, (CH₂)_n-O-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_r-OH, O-R13, OCF₃,
 (CH₂)_n-NH₂, (CH₂)_n-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-P(O)(OH)₂,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₃H,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-NH₂,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CR21R22-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-
 CR21R22-CONH₂, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CR21R22-COOH,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-R16,
 (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-[(C₃-C₆)-
 Cycloalkyl], (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-SO₂-
 (CH₂)_n-NH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-SO₂-(CH₂)_n-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-NH-SO₂-R16,
 (CH₂)_n-NR12-CO-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NR12-CO-NH-(C₃-C₆)-
 Cycloalkyl, (CH₂)_n-NR12-CO-NH₂, (CH₂)_n-NR12-CO-NH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl,
 (CH₂)_n-NH-CO-NH-(CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-CO-NH-(CH₂)_q-

CO-NH_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CO-NH-(CH}_2)_q\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-R16}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-NH}_2\text{)-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-NH}_2\text{)-NH}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NH)-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=N-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl)-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}]_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}]$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-CO-NH-(CH}_2)_r\text{-OH}$
 $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_m\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{SO}_2\text{-N=CH-N(CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-CO-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH-(CH}_2)_r\text{-OH}$, $\text{SO}_2\text{-NH-(CH}_2)_r\text{-NH}_2$, SF_5 ,
 $(\text{CH}_2)_q\text{-CN}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-NH-SO}_2\text{-NHR12}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)NHOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NH)(R16)}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR13)NHR12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR12)NR12R13}$,
 wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $\text{S(O)}_m\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, COOH , CONH_2 , $\text{CO-[O(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl]}$, $\text{CO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

wobei eines der Restepaare R7 und R8, oder R8 und R9, oder R9 und R10 jeweils gemeinsam die Gruppen $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ bilden kann, worin bis zu zwei $-\text{CH}_2\text{-}$ Gruppen durch $-\text{O}-$ ersetzt sein können und wobei die Gruppen $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ mit F, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$ oder $=\text{O}$ substituiert sein können;

Q1 und Q2 unabhängig voneinander H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, F, OH, OR18, oder Q1 und Q2 bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom ($=\text{O}$) oder sie bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Carbocyclus mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen;

- R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-CO-[O-(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-CO-Aryl, (CH₂)_n-CO-Heteroaryl, (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Aryl], (CH₂)_n-CO-[O-(CH₂)_v-Heteroaryl], (CH₂)_q-CO-NH₂, (CH₂)_q-COOH, (CH₂)_n-P(O)[O-(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-P(O)(O-CH₂-Aryl)₂, (CH₂)_n-P(O)(OH)₂, (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SO₂-NH₂, (CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkenyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkenyl-COOH, (C₂-C₆)-Alkynyl-CO-O[(C₁-C₆)-Alkyl], (C₂-C₆)-Alkynyl-CONH₂, (C₂-C₆)-Alkynyl-COOH, (CH₂)_n-CR₂₁[(CO-O(C₁-C₄)-Alkyl)]₂, (CH₂)_n-CR₂₁(CONH₂)₂, (CH₂)_n-CR₂₁(COOH)₂, (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂CONH₂, (CH₂)_n-CR₂₁R₂₂COOH, (CH₂)_n-CO-R16, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], (CH₂)_n-C(CH₃)₂-COOH, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-CONH₂, (CH₂)_n-CO-NH-C(CH₃)₂-COOH, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R12 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die Alkyl- oder Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können, und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;
- R13 H, SO₂-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl], SO₂-(CH₂)_n-Aryl,

SO₂-(CH₂)_n-Heteroaryl, SO₂-(CH₂)_n-NH-R12, SO₂-(CH₂)_n-N(R12)₂,
wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können
und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl,
O-[(C₁-C₄)-Alkyl], S(O)_m-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-
[O(C₁-C₄)-Alkyl] substituiert sein kann und wobei die Alkylreste mit
Fluoratomen substituiert sein können;

R15 H, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest mit Fluoratomen substituiert sein kann;

R16 Aziridin-1-yl, Azetidin-1-yl, 3-Hydroxy-azetidin-1-yl, Piperidin-1-yl, 3-
Hydroxy-piperidin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperidin-1-yl, 4-oxo-
piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3-Pyrrolidinol-1-yl, Morpholin-N-yl, Piperazin-
1-yl, 4-[(C₁-C₆)-Alkyl]piperazin-1-yl, Piperazin-2-on-1-yl, Piperazin-2-on-4-yl,
Piperazin-2,3-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-1-yl, Piperazin-2,6-dion-4-yl,
Thiomorpholin-1,1-Dioxid-4-yl, NH-(CH₂)_r-OH, NH-CH(CH₂OH)₂, NH-
C(CH₂OH)₃, N[(C₁-C₄)-Alkyl-OH]₂, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-COOH, NH-[(C₁-C₄)-
Alkyl]-CONH₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl][(C₁-C₈)-Alkyl]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-
CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Aryl)]-COOH, NH-[C(H)(Aryl)]-CONH₂, NH-
[C(H)(Heteroaryl)]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[C(H)(Heteroaryl)]-COOH, NH-
[C(H)(Heteroaryl)]-CONH₂, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, NH-
[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-COOH, NH-[(C₃-C₆)-Cycloalkyl]-CONH₂, NH-(CH₂)_r-
SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₃H, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-SO₂-NH₂,
wobei die Alkohol (OH)- oder Keton (C=O)-Funktionen durch F oder CF₂
ersetzt sein können;

R18 (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-Heteroaryl, wobei die
Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei
der Aryl- oder Heteroarylrest mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl,
SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-[O(C₁-C₄)-Alkyl] substituiert sein kann und
wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

- R21 H, F, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(CO)-O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(CO)-O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-[(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl, NH-(CO)-(C₁-C₄)-Alkyl;
- R22 H, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl, [(C₁-C₄)-Alkyl]-Aryl;
- R30, R31, R32 unabhängig voneinander R11, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (CH₂)_n-O-R11, O-R13, OCF₃, (CH₂)_n-NH-R11, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-COOH]₂, (CH₂)_n-N[(CH₂)_q-CONH₂]₂, (CH₂)_n-NH-R13, (CH₂)_n-N(R13)₂, (CH₂)_n-NH-SO₂-R16, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-SO₂-R12, (CH₂)_n-NR12-CO-R16, (CH₂)_n-NR12-CO-NR12R13, (CH₂)_n-NR12-CO-N(R12)₂, (CH₂)_n-NR12-CO-NHR11, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-R16, (CH₂)_n-NH-C(=NH)-NHR12, (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-(CH₂)_n-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_r-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Aryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-O-(CH₂)_n-Heteroaryl, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-CO-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-NH-C(CH₃)₂-COOH, S(O)_m-R12, SO₂-R16, SO₂-N=CH-N(CH₃)₂, SO₂-NH-CO-R12, SO₂-NHR12, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SF₅, COOH, CO-NH₂, (CH₂)_q-CN, (CH₂)_n-CO-NH-piperidin-1-yl, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-NHR12, (CH₂)_n-CO-NH-SO₂-R18, (CH₂)_n-C(=NH)-NHOH, (CH₂)_n-C(=NR13)NHR12, (CH₂)_n-C(=NR12)NR12R13, (CH₂)_n-C(=NSO₂-R12)NH₂, wobei die Alkyl- und Cycloalkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können und wobei die Aryl- oder Heteroarylreste mit Halogen, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-NH₂, COOH, CONH₂, CO-O(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

6. Verbindungen der Formel Ia, gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R, R' (C₁-C₄)-Alkyl;

oder R und R' bilden gemeinsam einen Ring mit drei bis acht Kohlenstoffatomen;

m 0, 1, 2;

n 0, 1, 2;

A, D, E, G, L unabhängig voneinander C oder N, wobei bei der Bedeutung N der entsprechende Substituent R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ entfällt, oder R₂-D=E-R₃ oder R₄-G=L-R₅ haben die Bedeutung S oder O und wobei der Fünf- oder Sechsring mit -(CH₂)₃- oder -(CH₂)₄- zu einem Bicyclus anelliert sein kann;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, CN, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, OCF₃, O-R₁₁, NH-(SO₂)-[(C₁-C₄)-Alkyl], S(O)_m-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂-R₁₆, SO₂-NH₂, SO₂-NH-[(C₁-C₄)-Alkyl], SO₂-NH-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, SF₅, CO-O[(C₁-C₄)-Alkyl], COOH, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R₇, R₈, R₉, R₁₀ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br;

Q₁ und Q₂ H,
oder Q₁ und Q₂ bilden zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom (=O);

R₁₁ (C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-Aryl, wobei die Alkylreste mit Fluoratomen substituiert sein können;

R₁₆ Piperidin-1-yl, Morpholin-N-yl;

R30, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, F, Cl, Br, CF₃, -O-(C₁-C₈)-Alkyl, -COOH, -COO-(C₁-C₈)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, zur Anwendung als Arzneimittel.
8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6.
9. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
10. Arzneimittel, gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, PPAR delta Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, MTP-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen Synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) Antagonisten, HM74A Rezeptor Agonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, Aktivatoren der Glukokinase, Inhibitoren der Glukoneogenese, Inhibitoren der Fructose-1,6-biphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4, Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV, Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1, Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B, Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2, Modulatoren des GPR40, Inhibitoren der hormon-

sensitiven Lipase, Hemmstoffe der Acetyl-CoA Carboxylase, Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, Inhibitoren der Glykogen Synthase Kinase-3 beta, Inhibitoren der Protein Kinase C beta, Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren der I kappaB Kinase, Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, CART-Agonisten, NPY-Antagonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Antagonisten, TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, CB1-Rezeptor Antagonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, MCH-Antagonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Modulatoren, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des metabolischen Syndroms.
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Diabetes.
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Adipositas.
14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Gewichtsreduktion.
15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Nikotinabhängigkeit.
16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit.

17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schizophrenie.
19. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Alzheimer.
20. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/000590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D233/72

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

B. FIELDS SEARCHED

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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | EP 0 580 459 A (ROUSSEL UCLAF [FR] HOECHST MARION ROUSSEL INC [FR]) 26 January 1994 (1994-01-26) the whole document ----- | 1, 7-20 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

7 Mai 2009

Date of mailing of the international search report

04/06/2009

Name and mailing address of the ISA/
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, Karl Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/000590

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| EP 0580459 | A | 26-01-1994 | AT 200077 T 15-04-2001 |
| | | | AU 3987693 A 13-01-1994 |
| | | | CA 2097248 A1 09-01-1994 |
| | | | CN 1081182 A 26-01-1994 |
| | | | DE 69330058 D1 03-05-2001 |
| | | | DE 69330058 T2 06-09-2001 |
| | | | DK 580459 T3 11-06-2001 |
| | | | ES 2155067 T3 01-05-2001 |
| | | | FR 2693461 A1 14-01-1994 |
| | | | GR 3035768 T3 31-07-2001 |
| | | | HU 64527 A2 28-01-1994 |
| | | | JP 3845455 B2 15-11-2006 |
| | | | JP 6073017 A 15-03-1994 |
| | | | PT 580459 E 31-07-2001 |
| | | | RU 2116298 C1 27-07-1998 |
| | | | ZA 9303786 A 30-05-1994 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/000590

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D233/72

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | EP 0 580 459 A (ROUSSEL UCLAF [FR] HOECHST MARION ROUSSEL INC [FR]) 26. Januar 1994 (1994-01-26) das ganze Dokument ----- | 1,7-20 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- * & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| | |
|---|--|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts |
| 7. Mai 2009 | 04/06/2009 |

| | |
|--|--|
| Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Bader, Karl Günther |
|--|--|

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/000590

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0580459 | A | 26-01-1994 | AT 200077 T 15-04-2001 |
| | | | AU 3987693 A 13-01-1994 |
| | | | CA 2097248 A1 09-01-1994 |
| | | | CN 1081182 A 26-01-1994 |
| | | | DE 69330058 D1 03-05-2001 |
| | | | DE 69330058 T2 06-09-2001 |
| | | | DK 580459 T3 11-06-2001 |
| | | | ES 2155067 T3 01-05-2001 |
| | | | FR 2693461 A1 14-01-1994 |
| | | | GR 3035768 T3 31-07-2001 |
| | | | HU 64527 A2 28-01-1994 |
| | | | JP 3845455 B2 15-11-2006 |
| | | | JP 6073017 A 15-03-1994 |
| | | | PT 580459 E 31-07-2001 |
| | | | RU 2116298 C1 27-07-1998 |
| | | | ZA 9303786 A 30-05-1994 |