

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
23. Mai 2013 (23.05.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/072390 A2

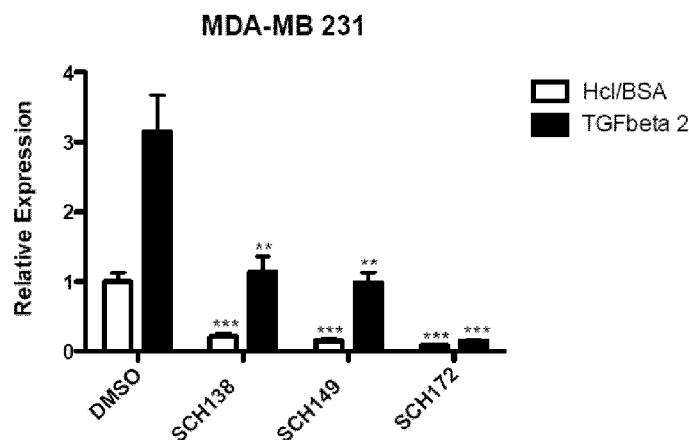
- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61P 29/00 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/072655
- (22) Internationales Anmeldedatum:
14. November 2012 (14.11.2012)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2011 118 606.2
15. November 2011 (15.11.2011) DE
- (71) Anmelder: **PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG**
[DE/DE]; Biegenstraße 10, 35032 Marburg (DE).
- (72) Erfinder: **DIEDERICH, Wibke**; Carl-Orff-Weg 4, 35043 Marburg (DE). **KLEBE, Gerhard**; Am Rabenstein 10, 35039 Marburg (DE). **LIEBER, Sonja**; Herscheidsweg 4, 35282 Rauschenberg (DE). **MEISSNER, Wolfgang**; Am Nussbaum 18, 35085 Ebsdorfergrund (DE). **MÜLLER, Rolf**; Sonnenhang 30, 35401 Marburg (DE). **SCHEER, Frithjof Martin**; Haspelstraße 10, 35037 Marburg (DE).
- (74) Anwalt: **ARTH, Hans-Lothar**; ABK Patent Attorneys, Jasminweg 9, 14052 Berlin (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: STILBENE COMPOUNDS AS PPAR BETA/DELTA INHIBITORS FOR TREATING PPAR BETA/DELTA TRANSMITTED ILLNESSES

(54) Bezeichnung : STILBEN-VERBINDUNGEN ALS PPAR BETA/DELTA INHIBITOREN FÜR DIE BEHANDLUNG VON PPAR BETA/DELTA-VERMITTELTEN ERKRANKUNGEN

Fig. 5



(57) Abstract: The invention relates to substances which act as selective ligands of nuclear receptors of the PPAR beta/delta sub-type and can be used for treating PPAR beta/delta transmitted illnesses. The substances according to the invention act as inhibitors of the PPAR beta/delta receptor.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Substanzen, die als selektive Liganden von nukleären Rezeptoren des PPAR beta/delta-Subtyps wirken und für die Behandlung von PPAR beta/delta-vermittelten Erkrankungen verwendet werden können. Die erfindungsgemäßen Substanzen wirken als Inhibitoren des PPAR beta/delta Rezeptors.

WO 2013/072390 A2

Veröffentlicht:

- *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)*

Stilben-Verbindungen als PPAR beta/delta Inhibitoren für die Behandlung von PPAR beta/delta-vermittelten Erkrankungen

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Substanzen, die als selektive Liganden von nukleären Rezeptoren des PPAR beta/delta-Subtyps wirken und für die Behandlung von PPAR beta/delta-vermittelten Erkrankungen verwendet werden können. Die erfindungsgemäßen Substanzen wirken als Inhibitoren des PPAR beta/delta Rezeptors.

Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) sind nukleäre Rezeptoren, die als Liganden-induzierbare Transkriptionsfaktoren wirken. Die drei bekannten PPAR-Subtypen PPAR alpha, PPAR beta/delta und PPAR gamma bilden dabei mit Mitgliedern der Retinoid X-Rezeptorfamilie (RXR) Heterodimere, welche dann an PPAR Response Elemente (PPRE) der DNA binden und so die Aktivität ihrer Zielgene regulieren. PPARs fungieren als Sensoren für Fettsäuren und Eicosanoid-Metabolite, die - wie zum Beispiel bestimmte Prostaglandine, Leukotriene oder Hydroxyeicosatetraensäuren - eine Funktion bei der Immunregulation haben. Diese Eigenschaft verleiht den PPAR Rezeptoren eine zentrale Funktion im Fettstoffwechsel und bei inflammatorischen Vorgängen. Dadurch bedingt kommt den PPAR Rezeptoren auch eine wichtige Rolle bei Erkrankungen wie zum Beispiel Hyperlipidämie, Diabetes, Fibrose, inflammatorischen Erkrankungen und Krebs zu. Zu den inflammatorischen Erkrankungen gehören unter anderem Alzheimer, Arthritis, Asthma, Artherosklerose, Morbus Crohn, Colitis, Dermatitis, Divertikulitis, Hepatitis, Reizdarm, Lupus erythematosus, Nephritis, Parkinson und Colitis ulcerosa.

Rezeptoren des PPAR beta/delta-Subtyps erfüllen essentielle Funktionen im Lipid- und Glukose-Metabolismus sowie anderen krankheitsassoziierten biologischen Prozessen wie zum Beispiel Zelldifferenzierung, Proliferation, Apoptose und Immunregulation. Darüber hinaus kommt PPAR beta/delta eine Rolle bei der Tumorigenese zu. Ferner manifestiert sich die Beteiligung von PPAR beta/delta Rezeptoren an Inflammations-assoziierten Prozessen in verschiedenen Funktionen.

Endogene Liganden für PPAR beta/delta Rezeptoren sind Fettsäuren wie Arachidonsäure, sowie deren Metabolite, wie 15-Hydroxyeicosatetraensäure (15-HETE) und Prostaglandin I₂ (PGI₂, Prostacyclin). In Abwesenheit eines Liganden liegt PPAR

beta/delta häufig im Komplex mit Korepressoren wie SMRT oder SHARP ("SMRT/HDAC I-associated repressor protein") vor. Substanzen, die als Agonisten der PPAR beta/delta Rezeptoren wirken, induzieren eine Konformationsänderung von PPAR beta/delta, welche zur Dissoziation von Korepressoren, wie zum Beispiel SMRT, führt und/oder eine Interaktion mit spezifischen Koaktivatoren, wie zum Beispiel Histon-Acetylasen, mit anschließender transkriptioneller Aktivierung von Genen bewirkt.

Des Weiteren kann PPAR beta/delta Gene auch unabhängig von der Bindung an DNA regulieren. PPAR beta/delta interagiert in Abwesenheit eines Liganden beispielsweise mit BCL6 in Makrophagen und unterdrückt so die Repression (pro-) inflammatorischer Gene durch BCL6, wie beispielsweise *mcp1*, *IL1b* und *mmp9*. PPAR beta/delta hat auch eine Schlüsselfunktion bei Differenzierung, Polarisation und/oder Funktion spezifischer Immunzellen, wie zum Beispiel Makrophagen und T-Helferzellen, und ist mit den pro-inflammatorischen Mechanismen bei der Psoriasis assoziiert.

PPAR beta/delta Agonisten modulieren unter anderem auch die Wirkung von TGF-beta (Transforming growth factor beta) und können dabei zur Repression von Genen mit Funktionen in der Immunregulation beitragen. TGF-beta ist zudem ein in Tumoren häufig vorkommendes Cytokin. Die TGF-beta-vermittelten SMAD-Proteine induzieren unter anderem die Transkription des Gens für das Angiopoietin-ähnliche Protein ANGPTL4, das neben seiner Funktion in der Regulation des Lipid-Metabolismus vermutlich auch an der Angiogenese und an der Tumorprogression beteiligt ist. Es ist bekannt, dass die Expression des *ANGPTL4*-Gens auch durch die PPAR-Rezeptoren reguliert wird.

Der Stand der Technik kennt Substanzen, die als spezifische, hochaffine und bioverfügbare Agonisten für den beta/delta-Subtyp der PPAR-Rezeptoren wirken, wie GW501516, L165041, cPGI („Carbaprostazyklin“) und GW2433. Klinische Relevanz besitzt vor allem GW501516, das bereits in einer klinischen Studie (Phase II) bei der Behandlung von Dyslipidämie eingesetzt wird (GlaxoSmithKline, Studiennummer: NCT00158899). Es sind jedoch keine spezifischen und hochaffinen inhibitorischen Substanzen bekannt, die als bioverfügbare und reversible bzw. kompetitive Antagonisten oder inverse Agonisten für PPAR beta/delta verwendet werden können.

US 2004/0180892 beschreibt Sulfonamide, die als Urotensin-II oder CCR-9 Antagonisten wirken. DE 60215145 T2 offenbart Sulfonamide, die ebenfalls als Urotensin-II Antagonisten wirken.

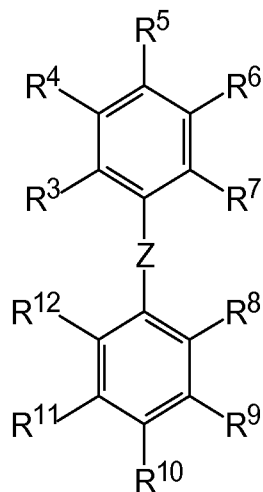
Weiterhin kennt der Stand der Technik Antagonisten für den alpha- bzw. gamma-Subtyp der PPAR Rezeptoren. So werden in WO 2010/013071 A2 Sulfonamide beschrieben, die als PPAR alpha/gamma Antagonisten wirken. Nachteilig ist jedoch, dass diese nicht als PPAR beta/delta Inhibitoren, d.h. als Antagonisten oder als inverse PPAR beta/delta Agonisten wirken. Diese Wirkungen sind für die Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, Tumorerkrankungen und Leukämien relevant.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile des Standes der Technik mittels neuer Verbindungen zu beseitigen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die technische Lehre der unabhängigen Ansprüche gelöst. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung, den Figuren sowie den Beispielen.

Überraschend wurde gefunden, dass die Verbindungsgemäß allgemeiner Formel (I) bessere Inhibitoren von PPAR beta/delta für die Behandlung von PPAR beta/delta-vermittelten Erkrankungen sind, als die literaturbekannte Verbindung GSK0660, welche eine inhibitorische Wirkung zeigt.

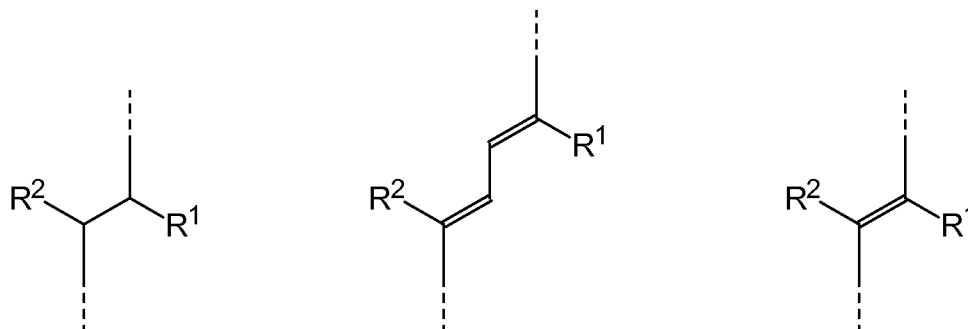
Somit betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

Z für eines der folgenden Molekülfragmente steht:



R¹ für einen der folgenden Reste steht:

–H, –CN, –NC, –CF₃, –CHO, –COOH, –CH₂–COOH, –COOR¹³,
 –CH₂–COOR¹³, –OH, –CH₂OH, –OR¹³, –CH₂OR¹³, –CONH₂,
 –CONH(R¹³), –CON(R¹³)(R¹⁴), –COR¹⁴, –SO₂NH₂, –SO₂NH(R¹³),
 –SO₂N(R¹³)(R¹⁴), –NO₂, –NH₂, –NHR¹³, –N(R¹³)(R¹⁴), –CH₂–NH₂,
 –CH₂–NHR¹³, –CH₂–N(R¹³)(R¹⁴), C₁–C₁₀–Alkyl, C₁–C₁₀–Fluoralkyl,
 C₁–C₁₀–Perfluoralkyl, C₃–C₁₀–Cycloalkyl, C₂–C₁₀–Alkenyl, C₅–C₁₀–Cycloalkenyl,
 C₂–C₁₀–Fluoralkenyl, C₅–C₁₀–Fluorocycloalkenyl, C₂–C₁₀–Perfluoralkenyl,
 C₅–C₁₀–Perfluorocycloalkenyl, C₂–C₁₀–alkinyl, C₂–C₁₀–Fluoralkinyl oder
 C₂–C₁₀–Perfluoralkinyl;

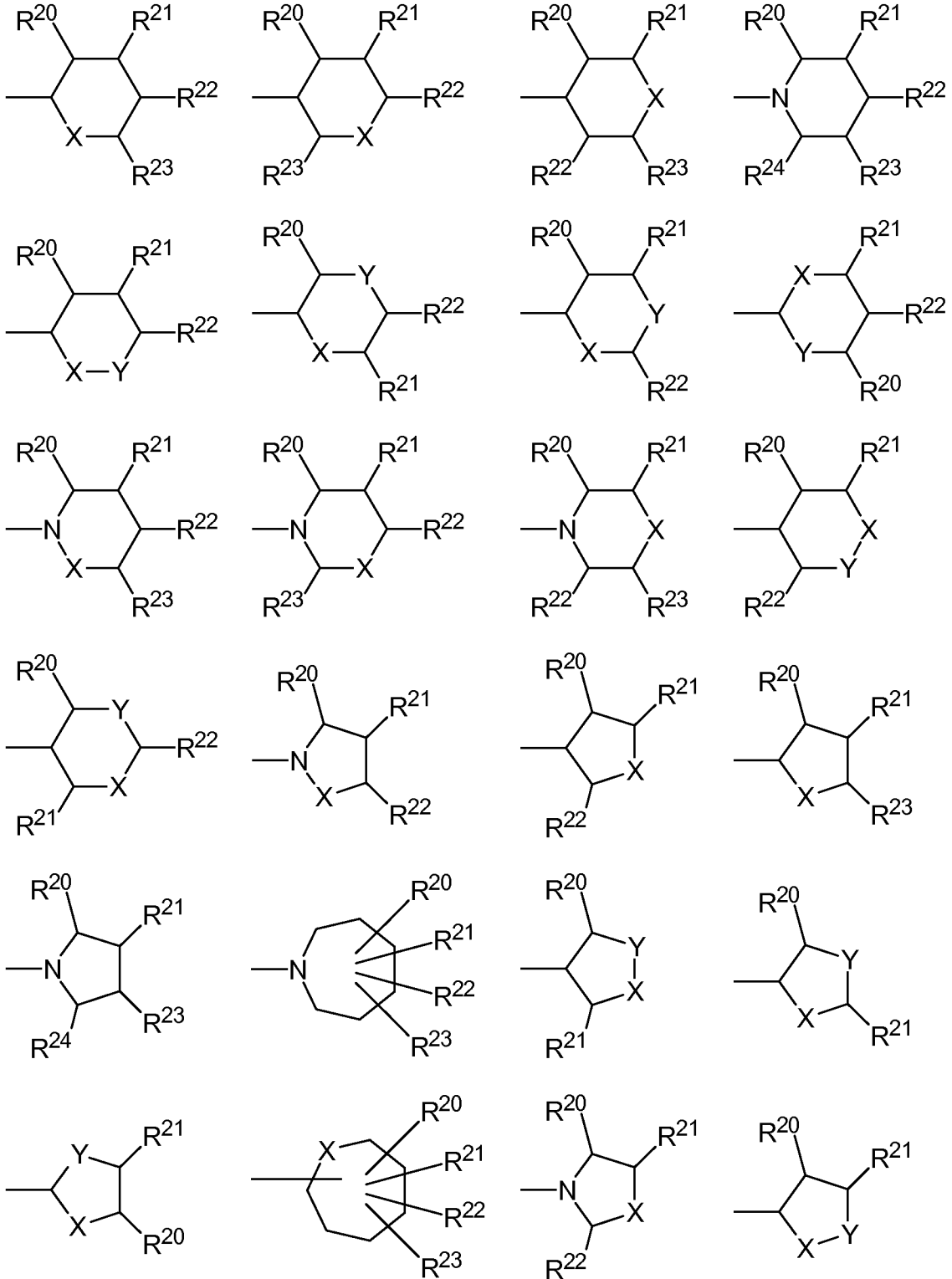
R² für einen der folgenden Reste steht:

–H, C₁–C₁₀–Alkyl, C₁–C₁₀–Halogenalkyl, C₁–C₁₀–Fluoralkyl, C₁–C₁₀–Perfluoralkyl,
 C₃–C₁₀–Cycloalkyl, C₁–C₆–Heterocyclyl, C₂–C₁₀–Alkenyl, C₅–C₁₀–Cycloalkenyl,
 C₂–C₁₀–Alkinyl, Aryl, –CN oder Heteroaryl;

R³ – R⁸, R¹², R¹⁵, R²⁷, R²⁸ unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

–H, –OH, –CH₂OH, –OR¹⁸, –CH₂OR¹⁸, –CF₃, –OCF₃, –F, –Cl, –Br, –I,
 –COR¹⁸, –COOH, –CH₂–COOH, –COOR¹⁸, –CH₂–COOR¹⁸, –CONH₂, –CN,
 –CONH(R¹⁸), –CON(R¹⁸)(R¹⁹), –SO₂NH₂, –SO₂NH(R¹⁸), –SO₂N(R¹⁸)(R¹⁹), –NO₂,
 –NH₂, –NHR¹⁸, –N(R¹⁸)(R¹⁹), –CH₂–NH₂, –CH₂–NHR¹⁸,
 –CH₂–N(R¹⁸)(R¹⁹), –O–CO–R¹⁸, –NHCO–R¹⁸, –N(R¹⁸)–CO–R¹⁹, C₁–C₁₀–Alkyl,
 C₁–C₁₀–Fluoralkyl, C₁–C₁₀–Perfluoralkyl, C₃–C₁₀–Cycloalkyl, C₂–C₁₀–Alkenyl,
 C₅–C₁₀–Cycloalkenyl, C₂–C₁₀–Fluoralkenyl, C₅–C₁₀–Fluorocycloalkenyl,
 C₂–C₁₀–Perfluoralkenyl, C₅–C₁₀–Perfluorocycloalkenyl, C₂–C₁₀–Alkinyl,
 C₂–C₁₀–Fluoralkinyl oder C₂–C₁₀–Perfluoralkinyl;

$R^9 - R^{11}$ unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten: $-R^{15}$, $-R^{27}$, $-R^{28}$



R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

C_1-C_{10} -Alkyl, C_1-C_{10} -Halogenalkyl, C_1-C_{10} -Fluoralkyl, C_1-C_{10} -Perfluoralkyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl, C_5-C_{10} -Cycloalkenyl, C_2-C_{10} -Alkynyl, Aryl oder Heteroaryl;

R¹⁸ und **R¹⁹** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Heterocyclyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl oder Heteroaryl;

X steht für: -O-, -S- oder -N(R¹⁶)-

Y steht für: -O-, -S- oder -N(R¹⁷)-

R²⁰ – **R²⁴** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

-H, -OH, -OR²⁵, -CF₃, -OCF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -COR²⁵, -COOH, -COOR²⁵, -CONH₂, -CONH(R²⁵), -CON(R²⁵)(R²⁶), -NH₂, -NHR²⁵, -N(R²⁵)(R²⁶), -O-CO-R²⁵, -NHCO-R²⁵, -N(R²⁵)-CO-R²⁶, -SO₂NH₂, -SO₂NH(R²⁵), -SO₂N(R²⁵)(R²⁶) oder C₁-C₁₀-Alkyl;

R¹⁶, **R¹⁷**, **R²⁵** und **R²⁶** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

-H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteroaryl oder Aralkyl;

sowie deren Metallkomplexe, Salze, Enantiomere, Enantiomerengemische, Diastereomere, Diastereomerengemische, Tautomere, Hydrate, Solvate, und Racemate der vorgenannten Verbindungen zur Behandlung von inflammatorischen Prozessen, Entzündungen, Zelldifferenzierungsprozessen oder proliferativen Erkrankungen.

Ein bevorzugter Rest **R¹** bedeutet:

-CN, -NC, -CHO, -COOH, -CH₂-COOH, -COOR¹³, -CH₂-COOR¹³, -OH, -CH₂OH, -OR¹³, -CH₂OR¹³, -CONH₂, -CONH(R¹³), -CON(R¹³)(R¹⁴), -COR¹⁴, -NO₂, -NH₂, -NHR¹³, -N(R¹³)(R¹⁴), -CH₂-NH₂, -CH₂-NHR¹³, -CH₂-N(R¹³)(R¹⁴), C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, wobei R¹³ und R¹⁴ die hierin definierte Bedeutung haben. Ein weiter bevorzugter Rest **R¹** bedeutet: -CN, -NC, -CHO, -COOR¹³, -CH₂OH, -NO₂, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl. Der am meisten bevorzugte Rest **R¹** ist: -CN.

Ein bevorzugter Rest **R²** bedeutet:

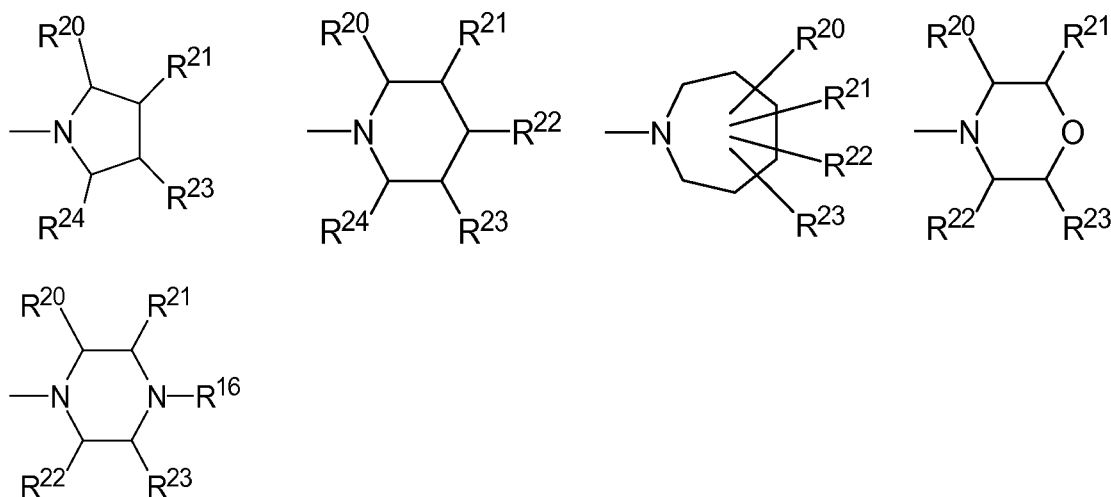
-H, C₁-C₁₀-Alkyl oder -CN. Der am meisten bevorzugte Rest **R²** ist: -H.

Bevorzugte Reste **R³** – **R⁷** bedeuten unabhängig voneinander:

-H, -OH, -CH₂OH, -OR¹⁸, -CH₂OR¹⁸, -CF₃, -OCF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -COR¹⁸, -COOH, -CH₂-COOH, -COOR¹⁸, -CH₂-COOR¹⁸, -CONH₂,

$-\text{CONH}(\text{R}^{18})$, $-\text{CON}(\text{R}^{18})(\text{R}^{19})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{R}^{18})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{18})(\text{R}^{19})$,
 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{18}$, $-\text{NHCO}-\text{R}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})-\text{CO}-\text{R}^{19}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$,
 $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Fluoralkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Perfluoralkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl}$,
 $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Fluoralkenyl}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-Fluorocycloalkenyl}$,
 $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Perfluoralkenyl}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-Perfluorocycloalkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkinyl}$,
 $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Fluoralkinyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Perfluoralkinyl}$. Weiter bevorzugt sind $-\text{H}$, $-\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{18}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{COOR}^{18}$,
 $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Fluoralkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl}$.

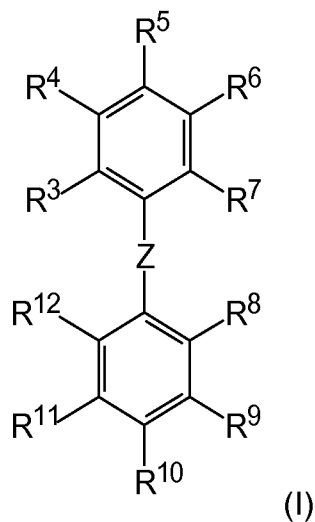
Des weiteren sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bevorzugt, worin die Reste $\text{R}^9 - \text{R}^{11}$ unabhängig voneinander für die Reste stehen: $-\text{R}^{15}$, $-\text{R}^{27}$, $-\text{R}^{28}$,



worin

R^{15} , R^{16} , $\text{R}^{20} - \text{R}^{24}$ sowie R^{27} und R^{28} die hierin definierte Bedeutung haben.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



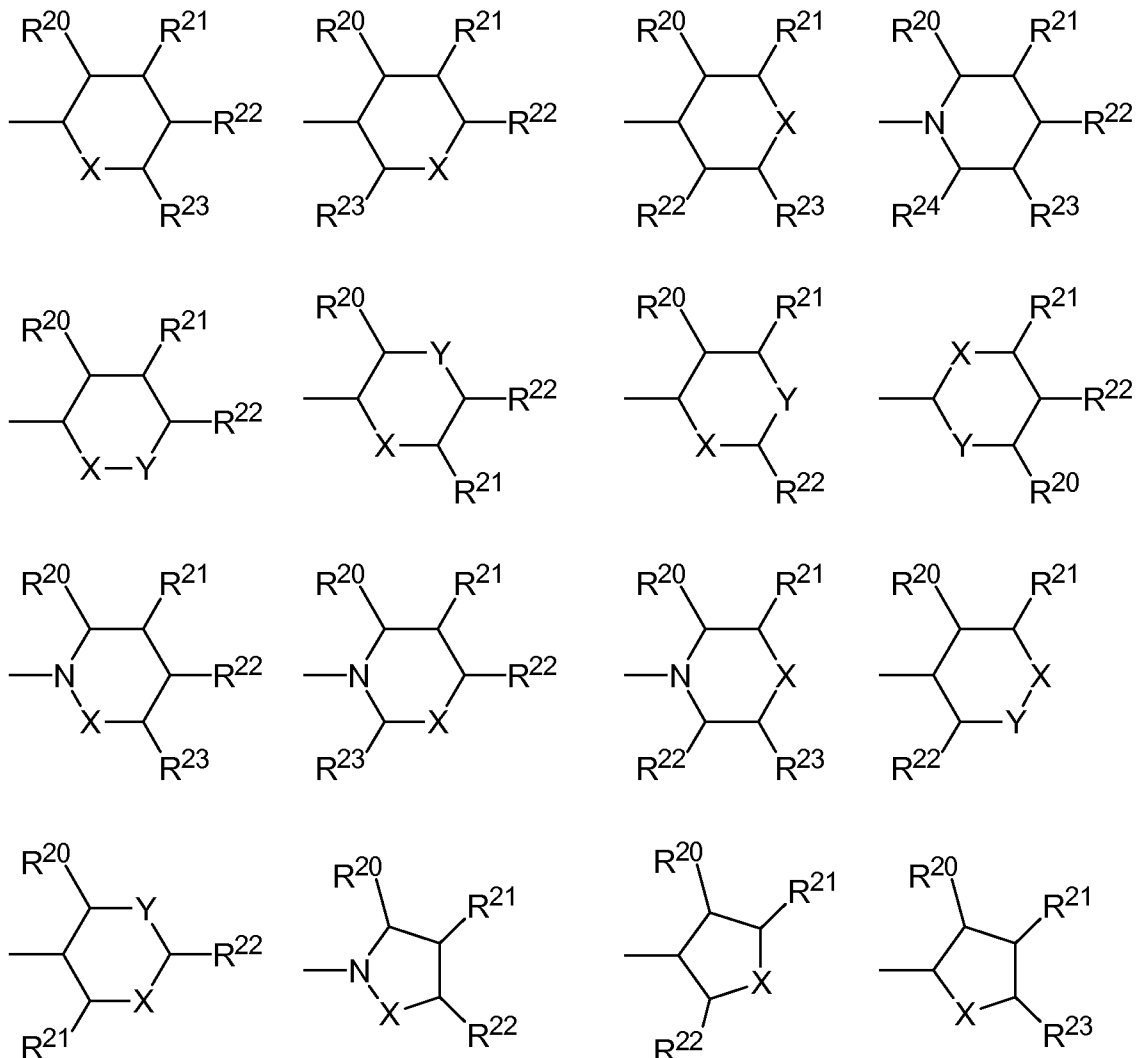
worin

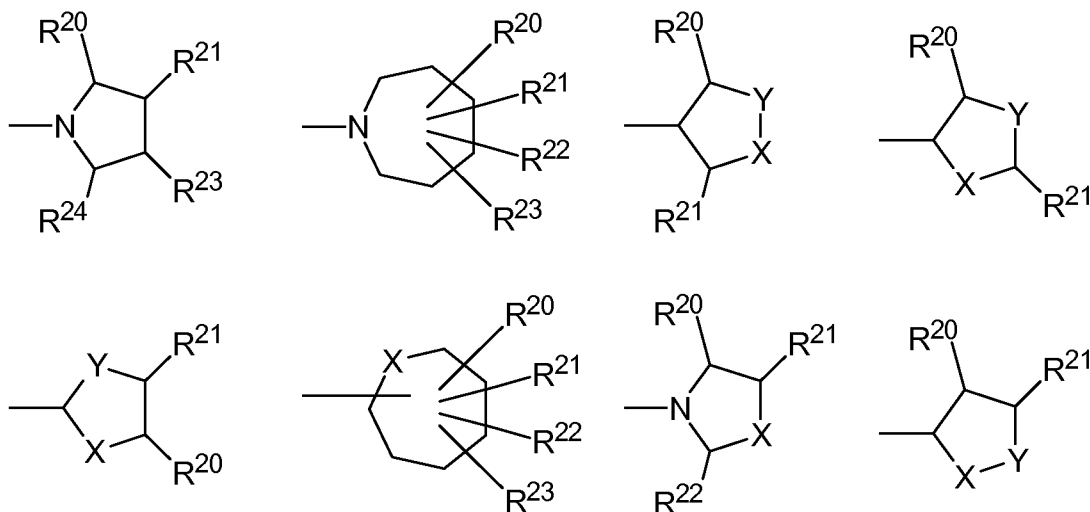
Z, X, Y, R¹, R², R¹³, R¹⁴ und R¹⁶ – R²⁶ ihre hierin definierte Bedeutung haben und

R³ – R⁸, R¹² unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

–H, –OH, –CH₂OH, –OR¹⁸, –CH₂OR¹⁸, –CF₃, –OCF₃, –F, –Cl, –Br, –I,
 –COR¹⁸, –COOH, –CH₂COOH, –COOR¹⁸, –CH₂COOR¹⁸, –CONH₂, –CN,
 –CONH(R¹⁸), –CON(R¹⁸)(R¹⁹), –SO₂NH₂, –SO₂NH(R¹⁸), –SO₂N(R¹⁸)(R¹⁹), –NO₂,
 –NH₂, –NHR¹⁸, –N(R¹⁸)(R¹⁹), –CH₂NH₂, –CH₂NHR¹⁸,
 –CH₂N(R¹⁸)(R¹⁹), –O–CO–R¹⁸, –NHCO–R¹⁸, –N(R¹⁸)–CO–R¹⁹, C₁–C₁₀–Alkyl,
 C₁–C₁₀–Fluoralkyl, C₁–C₁₀–Perfluoralkyl, C₃–C₁₀–Cycloalkyl, C₂–C₁₀–Alkenyl,
 C₅–C₁₀–Cycloalkenyl, C₂–C₁₀–Fluoralkenyl, C₅–C₁₀–Fluorcycloalkenyl,
 C₂–C₁₀–Perfluoralkenyl, C₅–C₁₀–Perfluorcycloalkenyl, C₂–C₁₀–Alkynyl,
 C₂–C₁₀–Fluoralkynyl oder C₂–C₁₀–Perfluoralkynyl;

R⁹ – R¹¹ unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten: –R¹⁵, –R²⁷, –R²⁸,





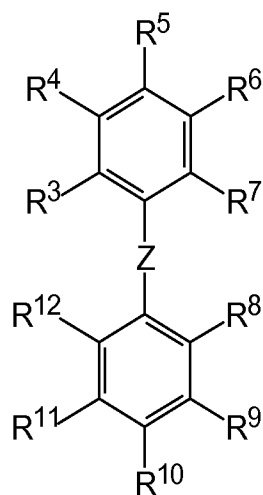
R¹⁵ einen der folgenden Reste bedeutet:

–NH₂, –NHR¹⁸, –N(R¹⁸)(R¹⁹), –CH₂–NH₂, –CH₂–NHR¹⁸ oder –CH₂–N(R¹⁸)(R¹⁹);

R²⁷ und **R²⁸** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

–H, –NH₂, –NHR¹⁸, –N(R¹⁸)(R¹⁹), –CH₂–NH₂, –CH₂–NHR¹⁸, –CH₂–N(R¹⁸)(R¹⁹)
oder –OR¹⁸.

Eine weiter bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

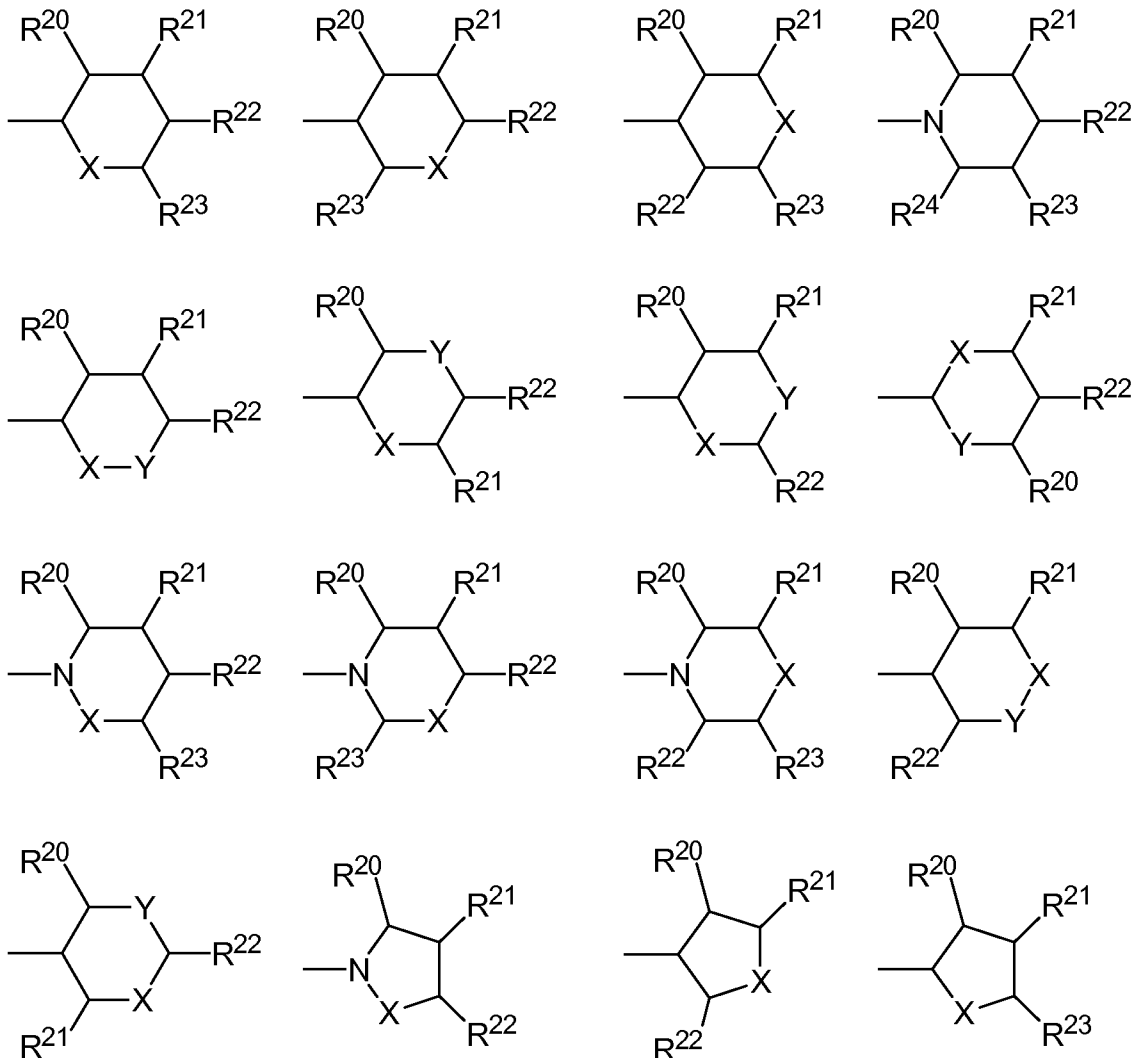
worin

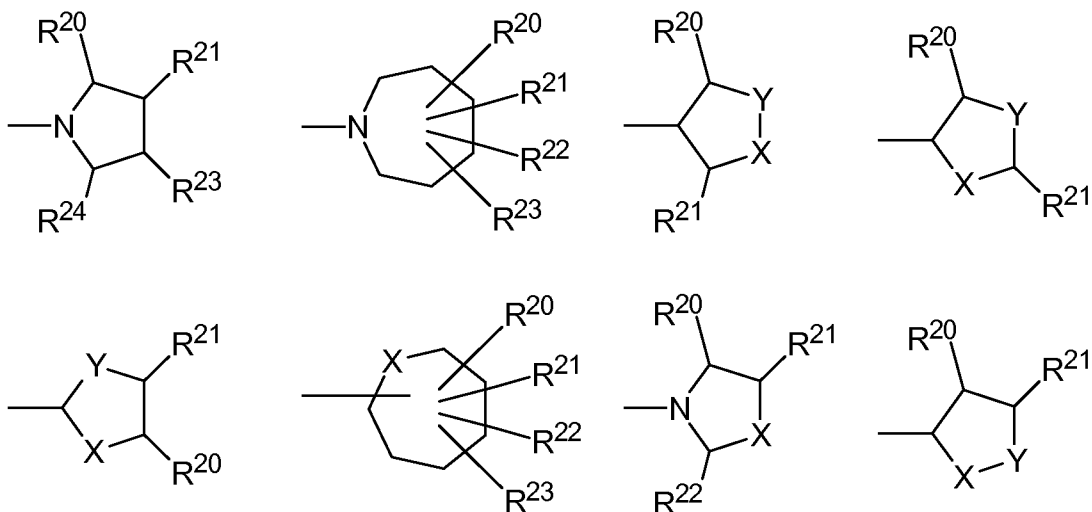
Z, **X**, **Y** und **R¹⁸ – R²⁴** ihre hierin definierte Bedeutung haben und

R³ – R⁹, R¹¹, R¹² unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

$-H$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OR^{18}$, $-CH_2OR^{18}$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-COR^{18}$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-COOR^{18}$, $-CH_2COOR^{18}$, $-CONH_2$, $-CN$,
 $-CONH(R^{18})$, $-CON(R^{18})(R^{19})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(R^{18})$, $-SO_2N(R^{18})(R^{19})$, $-NO_2$,
 $-NH_2$, $-NHR^{18}$, $-N(R^{18})(R^{19})$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHR^{18}$,
 $-CH_2N(R^{18})(R^{19})$, $-O-CO-R^{18}$, $-NHCO-R^{18}$, $-N(R^{18})-CO-R^{19}$, C_1-C_{10} -Alkyl,
 C_1-C_{10} -Fluoralkyl, C_1-C_{10} -Perfluoralkyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl,
 C_5-C_{10} -Cycloalkenyl, C_2-C_{10} -Fluoralkenyl, C_5-C_{10} -Fluorocycloalkenyl,
 C_2-C_{10} -Perfluoralkenyl, C_5-C_{10} -Perfluorocycloalkenyl, C_2-C_{10} -Alkynyl,
 C_2-C_{10} -Fluoralkynyl oder C_2-C_{10} -Perfluoralkynyl;

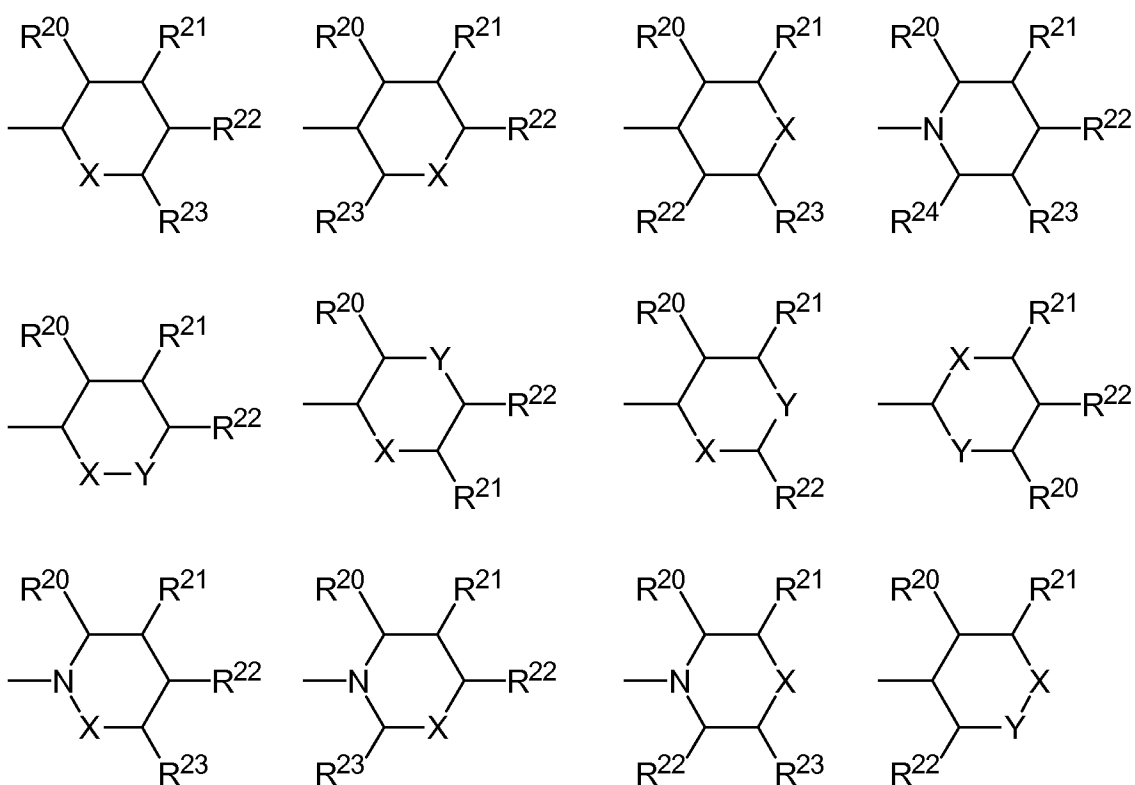
R^{10} einen der folgenden Reste bedeutet: $-R^{15}$,

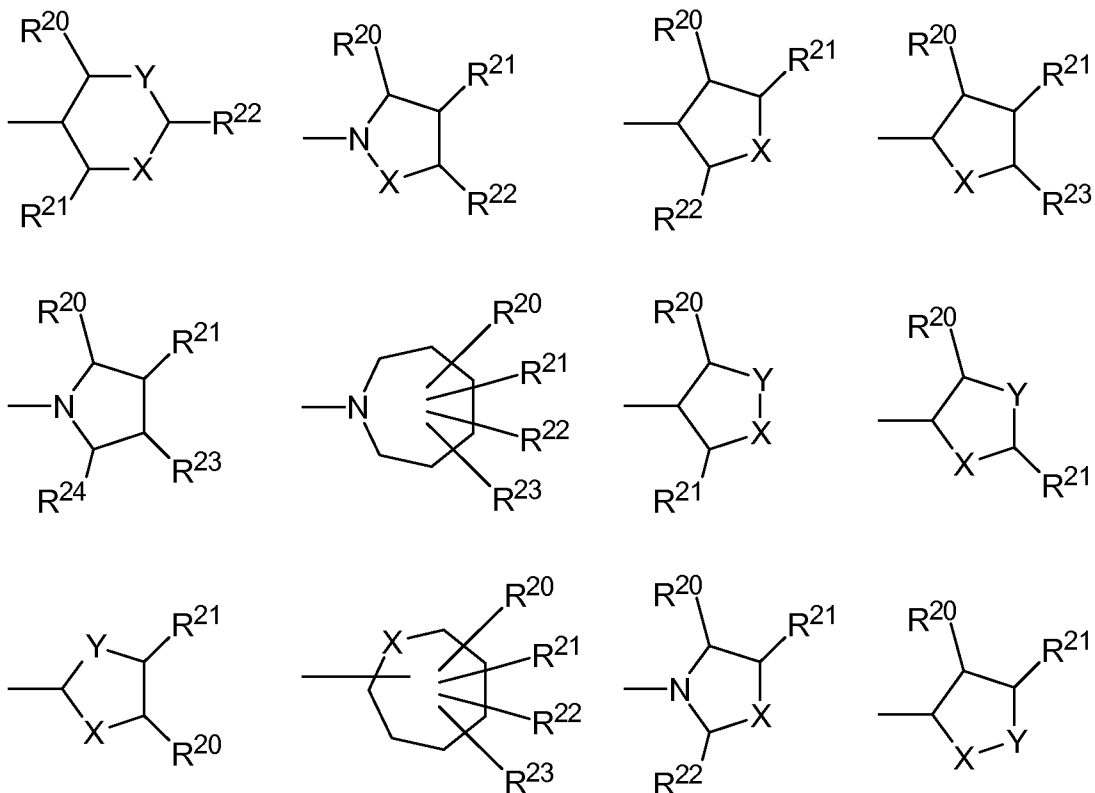




R¹⁵ einen der folgenden Reste bedeutet: $-NHR^{18}$, $-N(R^{18})(R^{19})$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-NHR^{18}$ oder $-CH_2-N(R^{18})(R^{19})$.

Weiter bevorzugt bedeutet der Rest **R¹⁰** einen der folgenden Reste: $-R^{15}$,





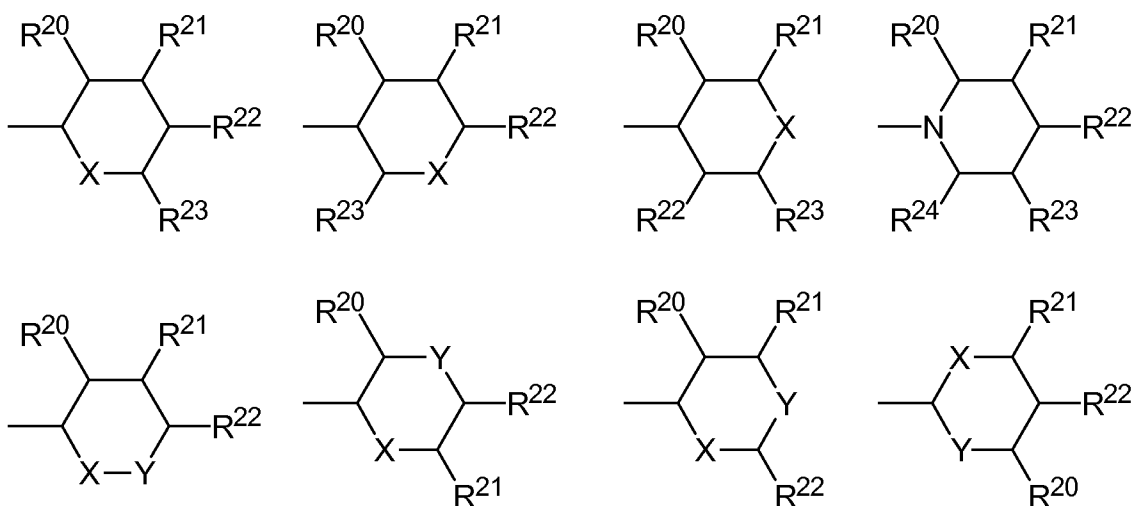
und

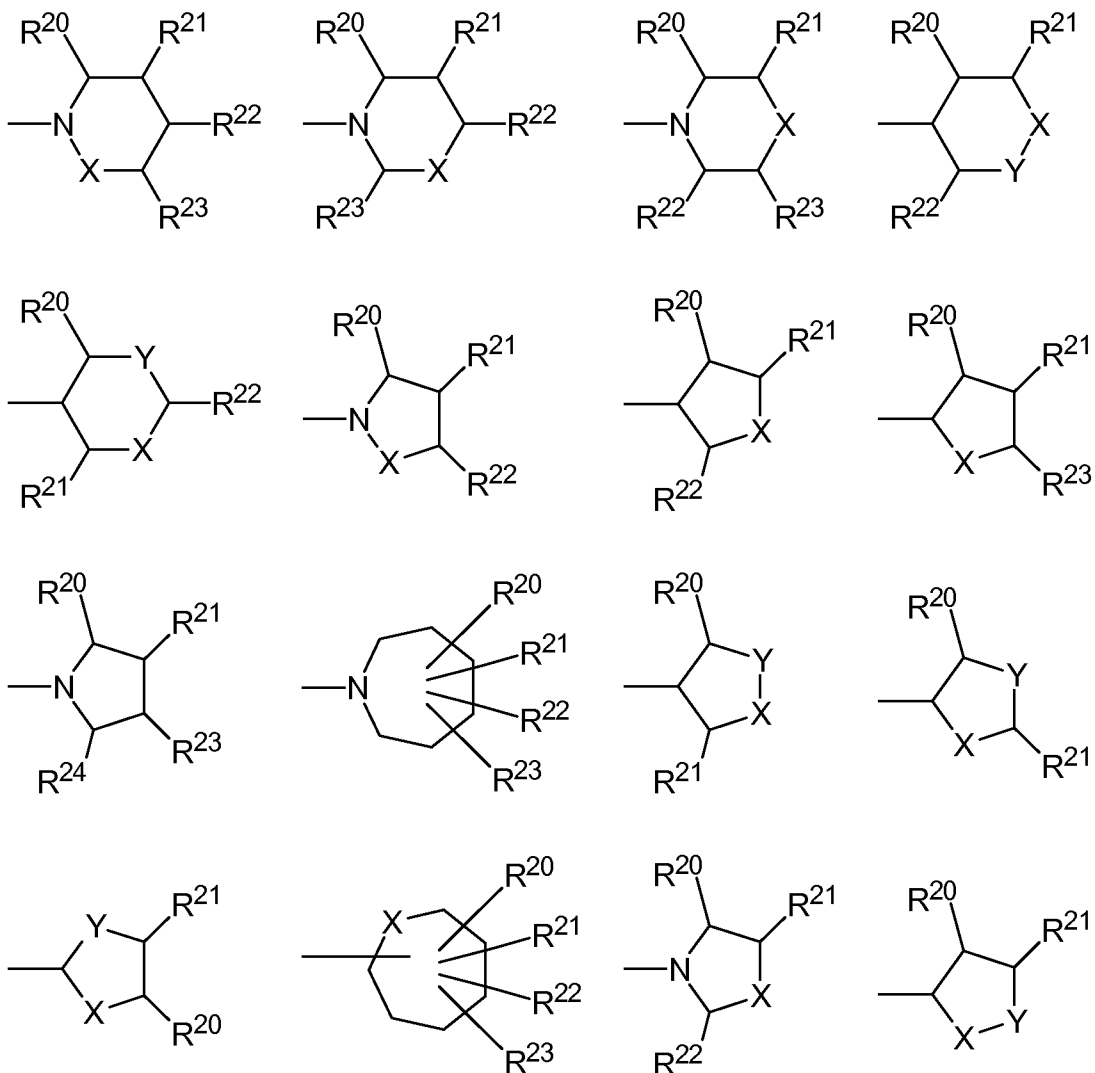
R^{15} bedeutet einen der folgenden Reste: $-NHR^{18}$ oder $-N(R^{18})(R^{19})$, und noch weiter bevorzugt bedeutet R^{15} : $-NHR^{18}$,

worin

X , Y , $R^{18} - R^{24}$ ihre hierin definierte Bedeutung haben.

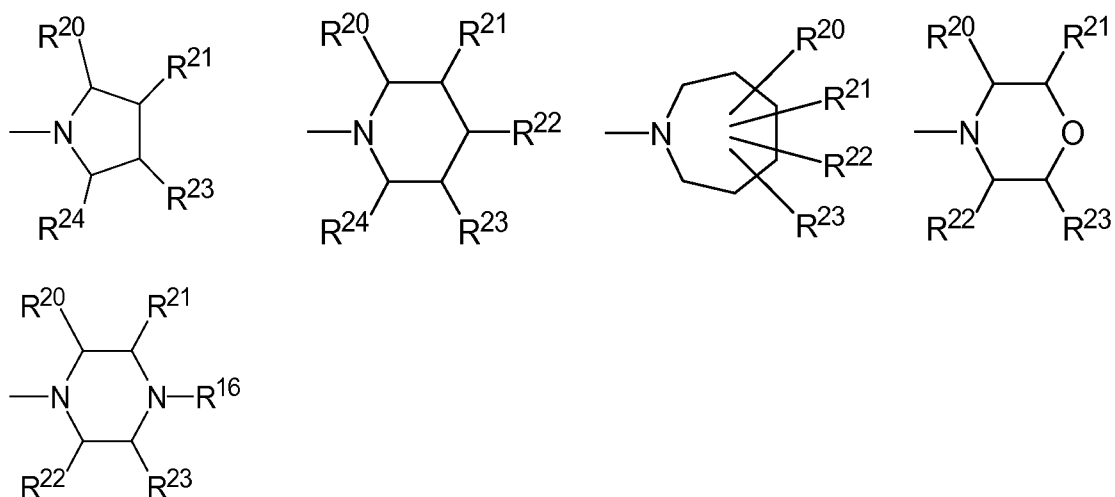
Noch weiter bevorzugt bedeutet der Rest R^{10} einen der folgenden Reste:





worin **X**, **Y**, **R²⁰** – **R²⁴** die hierin definierte Bedeutung haben.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet der Rest **R¹⁰**: –**R¹⁵**,



und

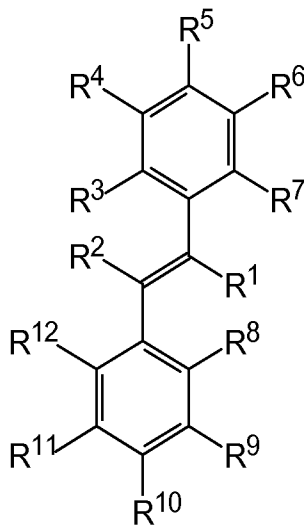
R^{15} bedeutet den folgenden Rest: $-NHR^{18}$,

worin

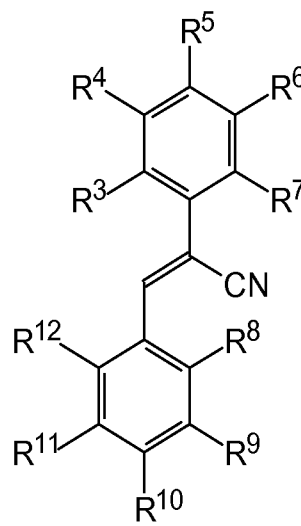
R^{16} , R^{18} , $R^{20} - R^{24}$ ihre hierin definierte Bedeutung haben.

Bevorzugte Reste R^9 und R^{11} sind ferner die Folgenden: $-H$, $-NH_2$, $-NHR^{18}$, $-N(R^{18})(R^{19})$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-NHR^{18}$, $-CH_2-N(R^{18})(R^{19})$ und $-OR^{18}$; weiter bevorzugt $-H$, $-CH_2-NHR^{18}$, $-CH_2-N(R^{18})(R^{19})$, und am meisten bevorzugt $-H$, wobei die Reste R^{18} und R^{19} die hierin definierten Bedeutungen haben.

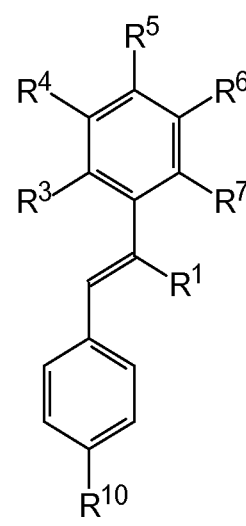
In weiter bevorzugten Ausführungsformen betrifft die vorliegende Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV), (V) und (VI):



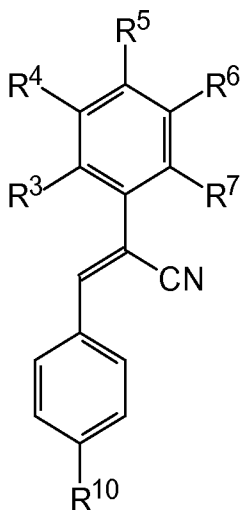
(II),



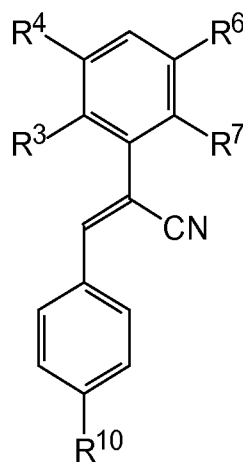
(III),



(IV),



(V) und

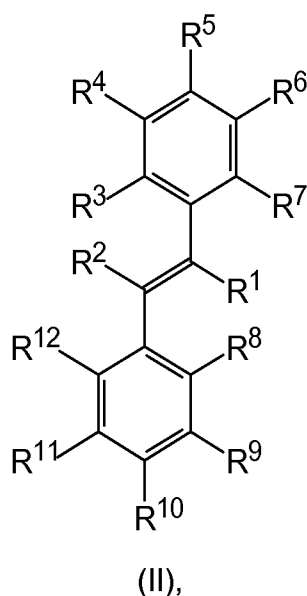


(VI),

wobei die Reste Z und R¹ bis R¹² eine der hierin beschriebenen Bedeutungen haben, sowie deren Metallkomplexe, Salze, Enantiomere, Enantiomergemische, Diastereomere, Diastereomergemische, Tautomere, Hydrate, Solvate, und Racemate der vorgenannten Verbindungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV), (V) und (VI) eignen sich insbesondere zur Behandlung von inflammatorischen Prozessen, Entzündungen, Zelldifferenzierungsprozessen oder proliferativen Erkrankungen.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Strukturen (II) und deren Verwendung wie hierin definiert



worin

R¹ für einen der folgenden Reste steht:

–H, –CN, –NC, –CF₃, –CHO, –COOH, –CH₂–COOH, –COOR¹³,
 –CH₂–COOR¹³, –OH, –CH₂OH, –OR¹³, –CH₂OR¹³, –CONH₂, –CONH(R¹³),
 –CON(R¹³)(R¹⁴), –COR¹⁴, –SO₂NH₂, –SO₂NH(R¹³), –SO₂N(R¹³)(R¹⁴),
 –NO₂, –NH₂, –NHR¹³, –N(R¹³)(R¹⁴), –CH₂–NH₂, –CH₂–NHR¹³,
 –CH₂–N(R¹³)(R¹⁴), C₁–C₁₀–Alkyl, C₁–C₁₀–Fluoralkyl, C₁–C₁₀–Perfluoralkyl,
 C₃–C₁₀–Cycloalkyl, C₂–C₁₀–Alkenyl, C₅–C₁₀–Cycloalkenyl, C₂–C₁₀–Fluoralkenyl, C₅–
 C₁₀–Fluorocycloalkenyl, C₂–C₁₀–Perfluoralkenyl, C₅–C₁₀–Perfluorocycloalkenyl, C₂–C₁₀–
 Alkynyl, C₂–C₁₀–Fluoralkynyl oder C₂–C₁₀–Perfluoralkynyl;

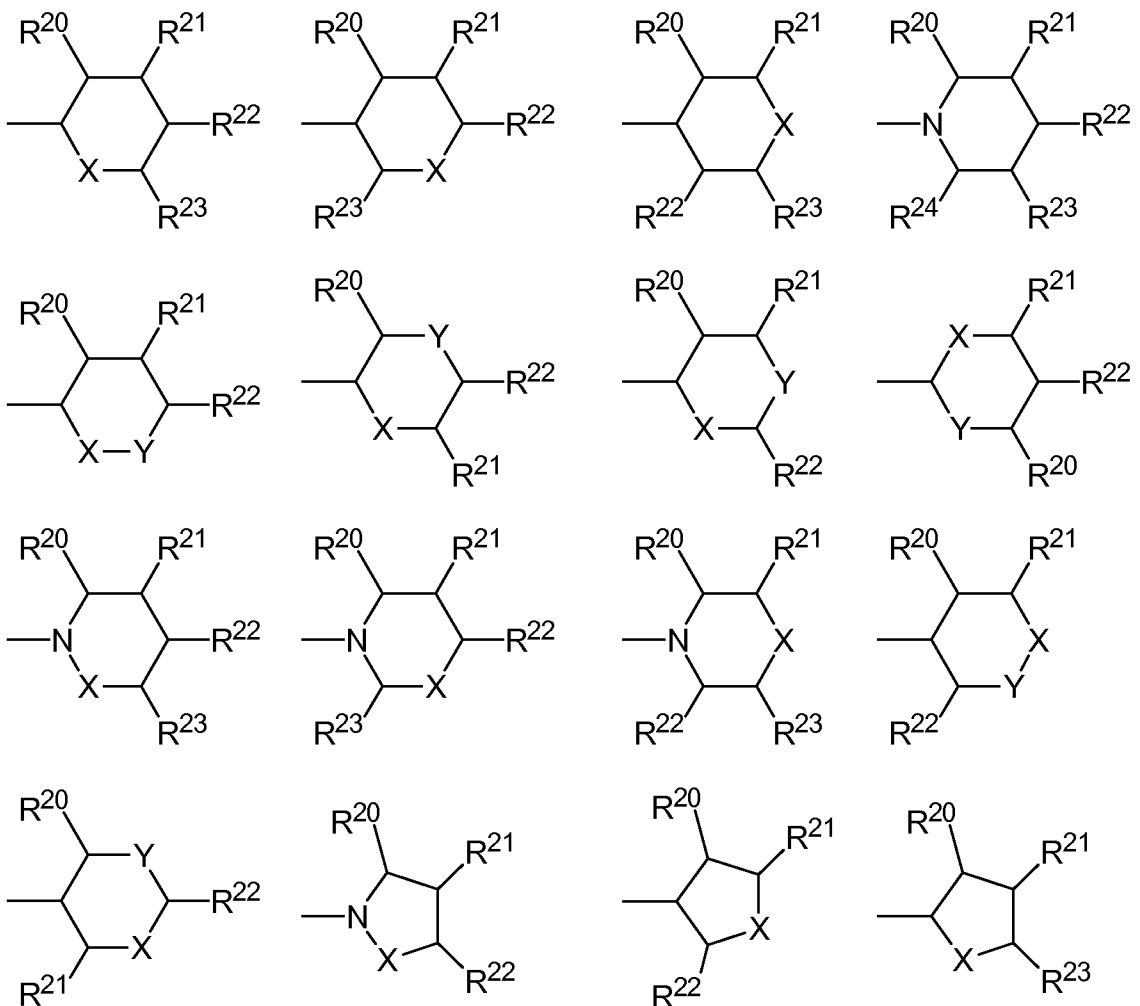
R² für einen der folgenden Reste steht:

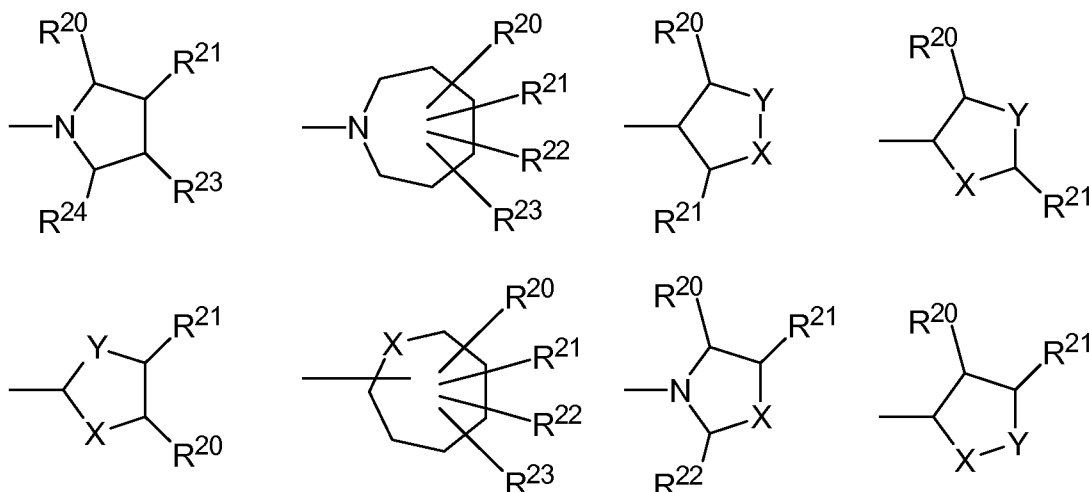
–H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Halogenalkyl, C₁-C₁₀-Fluoralkyl, C₁-C₁₀-Perfluoralkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Heterocyclyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, –CN oder Heteroaryl;

R³ – R⁹, R¹¹, R¹² unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

–H, –OH, –CH₂OH, –OR¹⁸, –CH₂OR¹⁸, –CF₃, –OCF₃, –F, –Cl, –Br, –I, –COR¹⁸, –COOH, –CH₂–COOH, –COOR¹⁸, –CH₂–COOR¹⁸, –CONH₂, –CN, –CONH(R¹⁸), –CON(R¹⁸)(R¹⁹), –SO₂NH₂, –SO₂NH(R¹⁸), –SO₂N(R¹⁸)(R¹⁹), –NO₂, –NH₂, –NHR¹⁸, –N(R¹⁸)(R¹⁹), –CH₂–NH₂, –CH₂–NHR¹⁸, –CH₂–N(R¹⁸)(R¹⁹), –O–CO–R¹⁸, –NHCO–R¹⁸, –N(R¹⁸)–CO–R¹⁹, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Fluoralkyl, C₁-C₁₀-Perfluoralkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Fluoralkenyl, C₅-C₁₀-Fluorocycloalkenyl, C₂-C₁₀-Perfluoralkenyl, C₅-C₁₀-Perfluorocycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₂-C₁₀-Fluoralkinyl, C₂-C₁₀-Perfluoralkinyl;

R¹⁰ einen der folgenden Reste bedeutet: –R¹⁵,





R¹³ und **R¹⁴** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Halogenalkyl, C₁-C₁₀-Fluoralkyl, C₁-C₁₀-Perfluoralkyl,
C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl,
Heteroaryl;

R¹⁵ einen der folgenden Rest bedeutet -NH₂, -NHR¹⁸, -N(R¹⁸)(R¹⁹), -CH₂-
NHR¹⁸ oder -CH₂-N(R¹⁸)(R¹⁹),

R¹⁸ und **R¹⁹** unabhängig voneinander folgende Reste bedeutet:

C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Heterocyclyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-
Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteroaryl;

R²⁰ – **R²⁴** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

-H, -OH, -OR²⁵, -CF₃, -OCF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -COR²⁵, -COOH,
-COOR²⁵, -CONH₂, -CONH(R²⁵), -CON(R²⁵)(R²⁶), -NH₂, -NHR²⁵,
-N(R²⁵)(R²⁶), -O-CO-R²⁵, -NHCO-R²⁵, -N(R²⁵)-CO-R²⁶, -SO₂NH₂,
-SO₂NH(R²⁵), -SO₂N(R²⁵)(R²⁶), C₁-C₁₀-Alkyl;

X steht für: -O-, -S- oder -N(R¹⁶)-

Y steht für: -O-, -S- oder -N(R¹⁷)-

R¹⁶, **R¹⁷**, **R²⁵** und **R²⁶** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

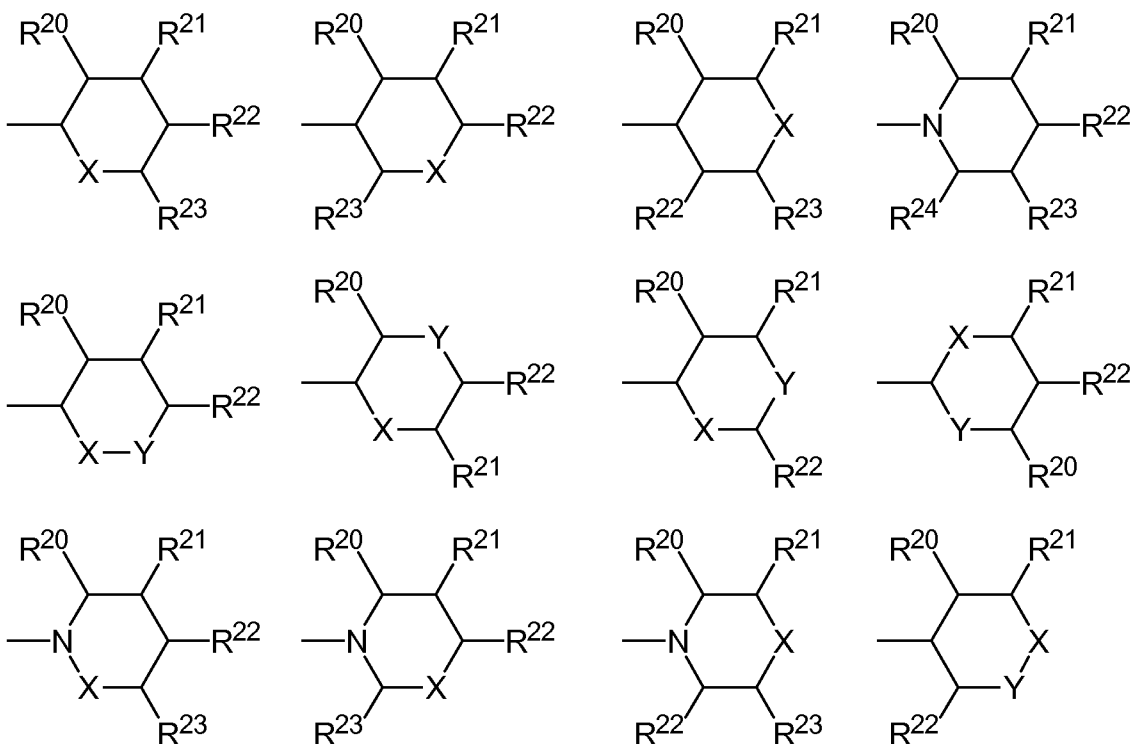
-H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl,
C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl;

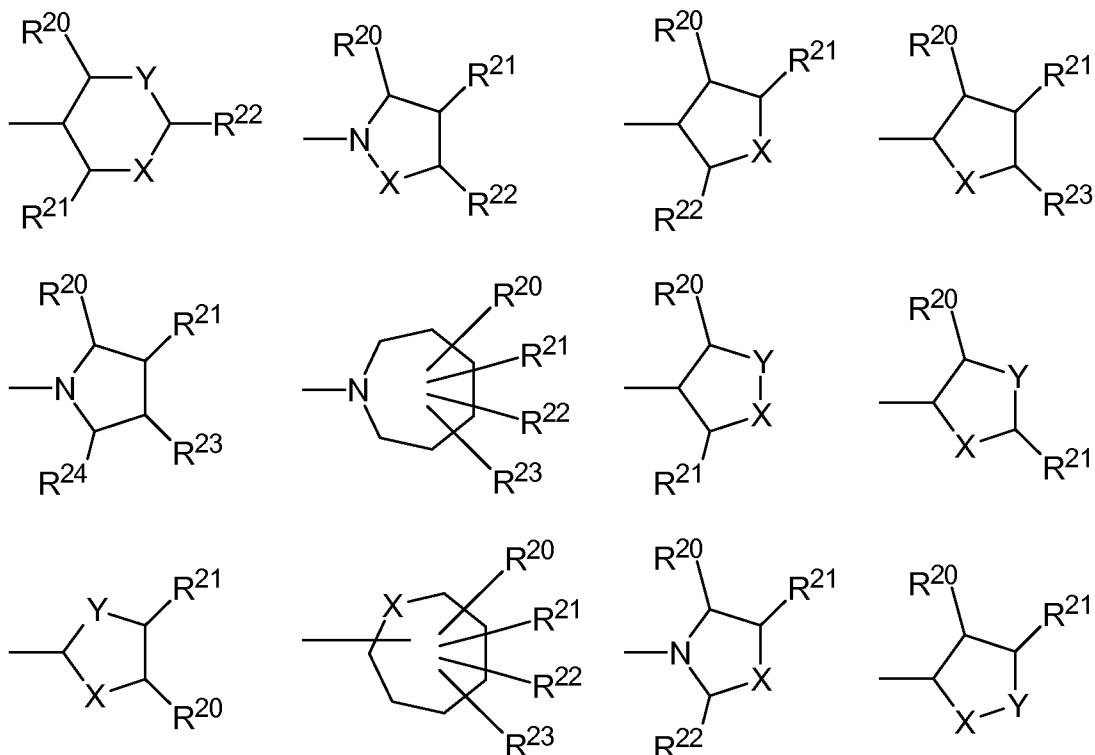
sowie deren Metallkomplexe, Salze, Enantiomere, Enantiomergemische, Diastereomere, Diastereomergemische, Tautomere, Hydrate, Solvate, und Racemate der vorgenannten Verbindungen.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Strukturen (III), (IV), (V) und (VI) und deren Verwendung wie hierin definiert, worin in Struktur (IV) der Rest R^1 eine der hierin beschriebenen Bedeutungen hat, und worin $R^3 - R^9$, R^{11} , R^{12} unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

$-H$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OR^{18}$, $-CH_2OR^{18}$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-COR^{18}$, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-COOR^{18}$, $-CH_2COOR^{18}$, $-CONH_2$, $-CN$, $-CONH(R^{18})$, $-CON(R^{18})(R^{19})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(R^{18})$, $-SO_2N(R^{18})(R^{19})$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{18}$, $-N(R^{18})(R^{19})$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHR^{18}$, $-CH_2N(R^{18})(R^{19})$, $-O-CO-R^{18}$, $-NHCO-R^{18}$, $-N(R^{18})-CO-R^{19}$, C_1-C_{10} -Alkyl, C_1-C_{10} -Fluoralkyl, C_1-C_{10} -Perfluoralkyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl, C_5-C_{10} -Cycloalkenyl, C_2-C_{10} -Fluoralkenyl, C_5-C_{10} -Fluorcycloalkenyl, C_2-C_{10} -Perfluoralkenyl, C_5-C_{10} -Perfluorcycloalkenyl, C_2-C_{10} -Alkynyl, C_2-C_{10} -Fluoralkynyl, C_2-C_{10} -Perfluoralkynyl;

R^{10} einen der folgenden Reste bedeutet: $-R^{15}$,





R¹³ und **R¹⁴** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Halogenalkyl, C₁-C₁₀-Fluoralkyl, C₁-C₁₀-Perfluoralkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteroaryl;

R¹⁵ einen der folgenden Reste bedeutet -NH₂, -NHR¹⁸, -N(R¹⁸)(R¹⁹), -CH₂-NHR¹⁸ oder -CH₂-N(R¹⁸)(R¹⁹),

R¹⁸ und **R¹⁹** unabhängig voneinander folgende Reste bedeutet:

C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Heterocyclyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteroaryl;

R²⁰ – **R²⁴** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

-H, -OH, -OR²⁵, -CF₃, -OCF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -COR²⁵, -COOH, -COOR²⁵, -CONH₂, -CONH(R²⁵), -CON(R²⁵)(R²⁶), -NH₂, -NHR²⁵, -N(R²⁵)(R²⁶), -O-CO-R²⁵, -NHCO-R²⁵, -N(R²⁵)-CO-R²⁶, -SO₂NH₂, -SO₂NH(R²⁵), -SO₂N(R²⁵)(R²⁶), C₁-C₁₀-Alkyl;

X steht für: -O-, -S- oder -N(R¹⁶)-;

Y steht für: -O-, -S- oder -N(R¹⁷)-;

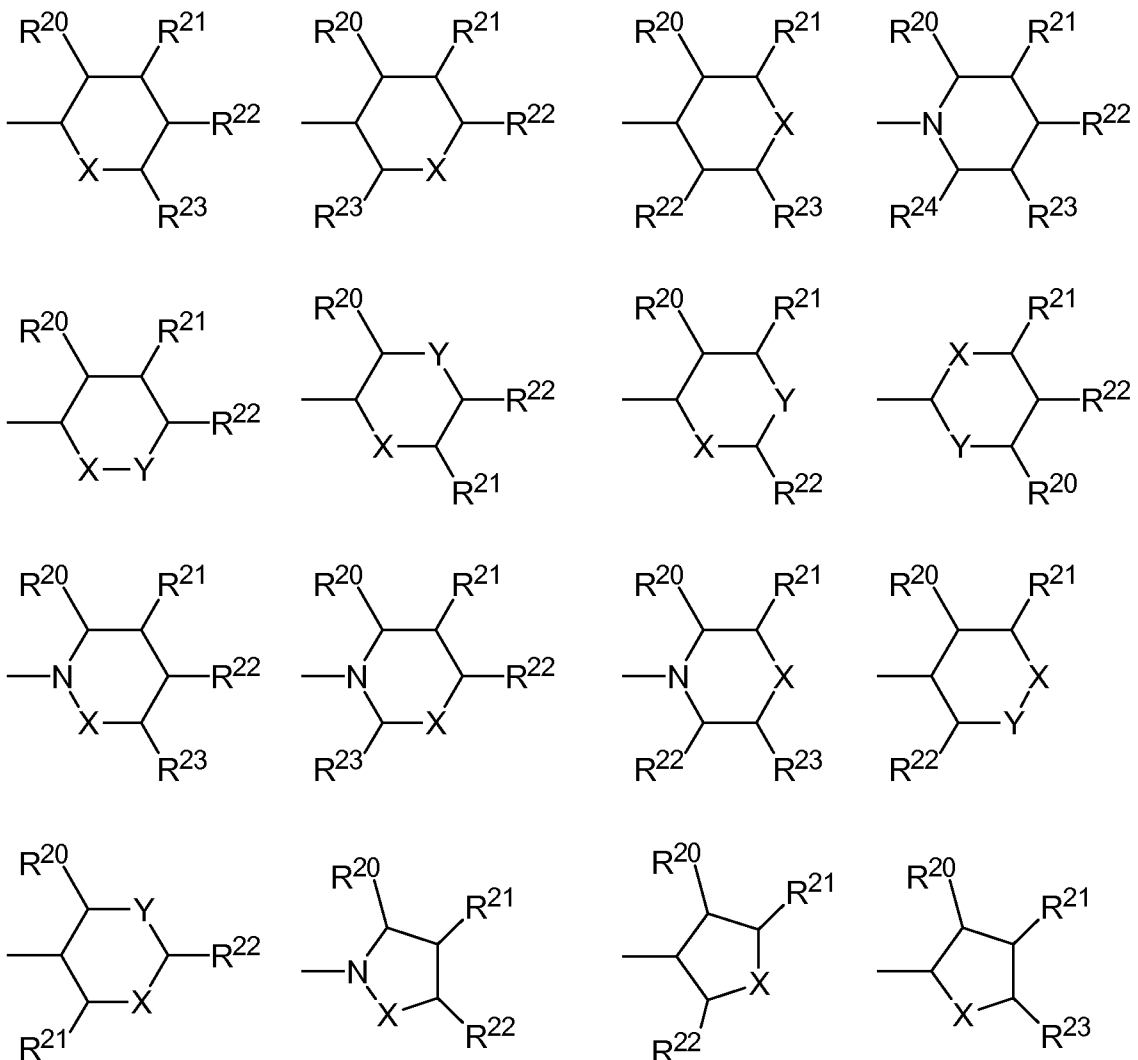
R^{16} , R^{17} , R^{25} und R^{26} unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

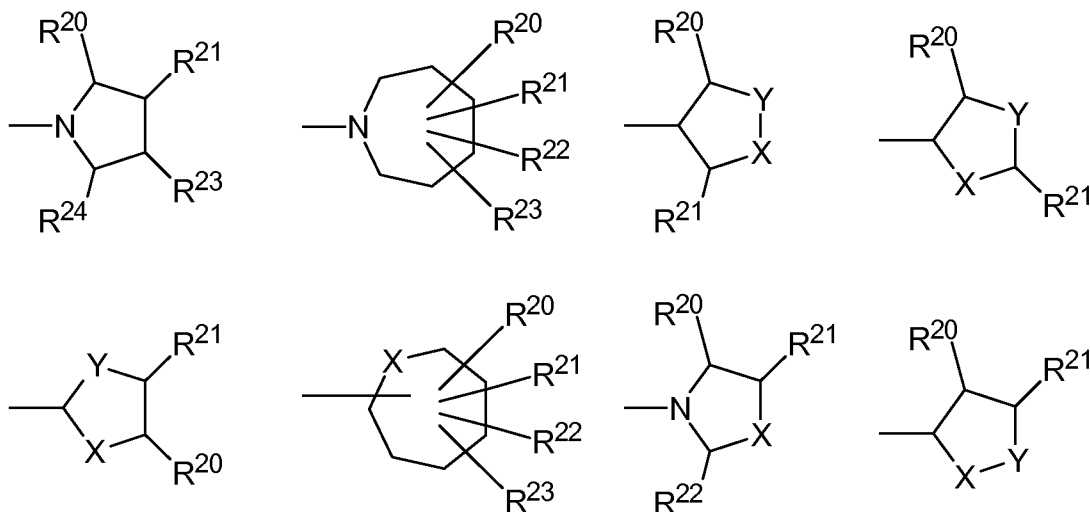
–H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl;

sowie deren Metallkomplexe, Salze, Enantiomere, Enantiomergemische, Diastereomere, Diastereomergemische, Tautomere, Hydrate, Solvate, und Racemate der vorgenannten Verbindungen.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), (V) und (VI) und deren Verwendung wie hierin definiert,

wobei R^{10} einen der folgenden Reste bedeutet: $-R^{15}$,

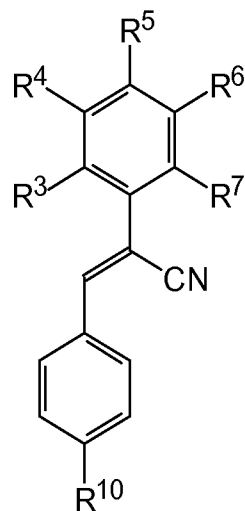




R^{15} den folgenden Rest bedeutet: $-NHR^{18}$,

und X , Y , R^{18} und $R^{20} - R^{24}$ sowie R^1 und $R^3 - R^7$ die hierin beschriebenen Bedeutungen haben.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform betrifft die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) und deren Verwendung wie hierin definiert



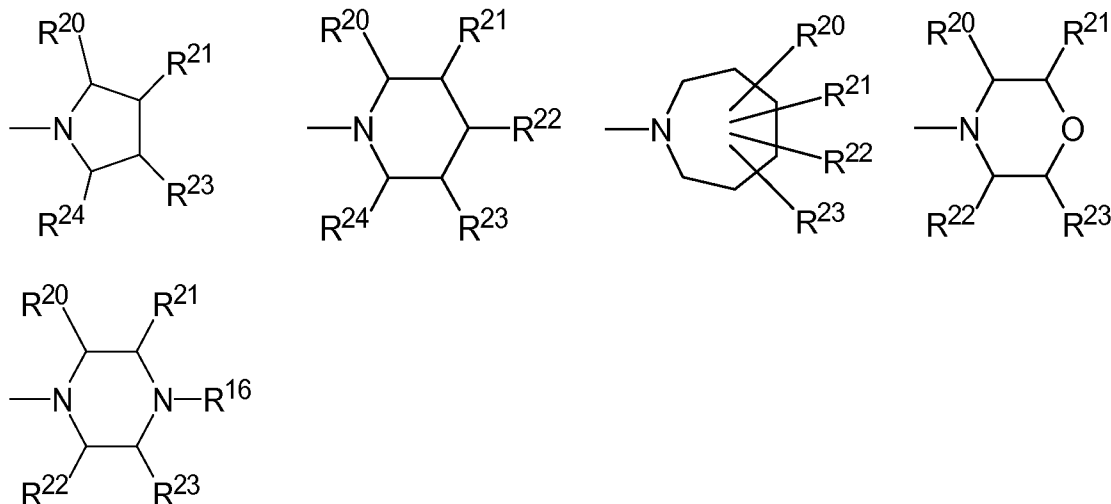
(V)

worin

R^3 einen der folgenden Reste bedeutet: $-Cl$, $-Br$ oder $-CF_3$,

R^4 bis R^7 $-H$, bedeuten, und

R^{10} einen der folgende Reste bedeutet: $-R^{15}$,



worin

R¹⁵ folgenden Rest bedeutet $-NHR^{18}$;

R¹⁶ einen der folgenden Reste bedeutet: $-H$, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl oder Aralkyl;

R¹⁸ Aryl oder C_3 - C_{10} -Cycloalkyl bedeutet;

R²⁰ – R²⁴ unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten: $-H$, C_1 - C_{10} -Alkyl.

Bevorzugte C_1 - C_{10} -Alkyl Reste für **R¹⁶** sind die Folgenden: $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-C_4H_9$, $-C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_8-CH(CH_3)_2$.

Bevorzugte Aralkyl Reste für **R¹⁶** sind die Folgenden: $-CH_2-C_6H_5$, $-C_2H_4-C_6H_5$.

Bevorzugte C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-Reste für **R¹⁸** sind: cyclopentyl and cyclohexyl.

Bevorzugter Aryl-Rest für **R¹⁸** ist der Folgende: $-C_6H_5$.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorgenannten Verbindungen (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) in der Medizin, d.h. als pharmakologisch aktive Wirkstoffe zur Behandlung von Krankheiten. Insbesondere sind die vorgenannten Verbindungen (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) als Inhibitor eines Rezeptors des Typs PPAR beta/delta zu verwenden und damit zur Behandlung von Krankheiten, welche mit einem Rezeptor des Typs PPAR beta/delta in Verbindung stehen.

Bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen gemäß allgemeiner Formel (I), (II) oder (III), worin mindestens einer der Reste **R⁸ – R¹²** ungleich Wasserstoff ist.

Ferner sind solche Verbindungen gemäß allgemeiner Formel (I), (II) oder (III) bevorzugt, worin **R⁸** oder **R⁹** oder **R¹⁰** oder **R⁸** und **R¹⁰** oder **R⁹** und **R¹⁰** ungleich

Wasserstoff sind und insbesondere solche Verbindungen, worin R^{10} ungleich Wasserstoff ist.

Ferner ist vorzugsweise der Rest R^{10} über ein Stickstoffatom an den Rest des Moleküls angebundener Rest. Insbesondere bevorzugt ist R^{10} ein Stickstoffheterocyclus und am meisten bevorzugt ein über ein Stickstoffatom angebundener Stickstoffheterocyclus.

Vorzugsweise steht der Arylrest als Rest R^{18} für Phenyl.

Die vorliegende Erfindung betrifft wie oben beschrieben die Verwendung der Verbindungen (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) zur Behandlung von inflammatorischen Prozessen, Entzündungen, Zelldifferenzierungsprozessen oder proliferativen Erkrankungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verbindungen (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) zur Verwendung in der Behandlung von inflammatorischen Prozessen, Entzündungen, Zelldifferenzierungsprozessen oder proliferativen Erkrankungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verbindungen (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) zur Behandlung von inflammatorischen Prozessen, Entzündungen, Zelldifferenzierungsprozessen oder proliferativen Erkrankungen.

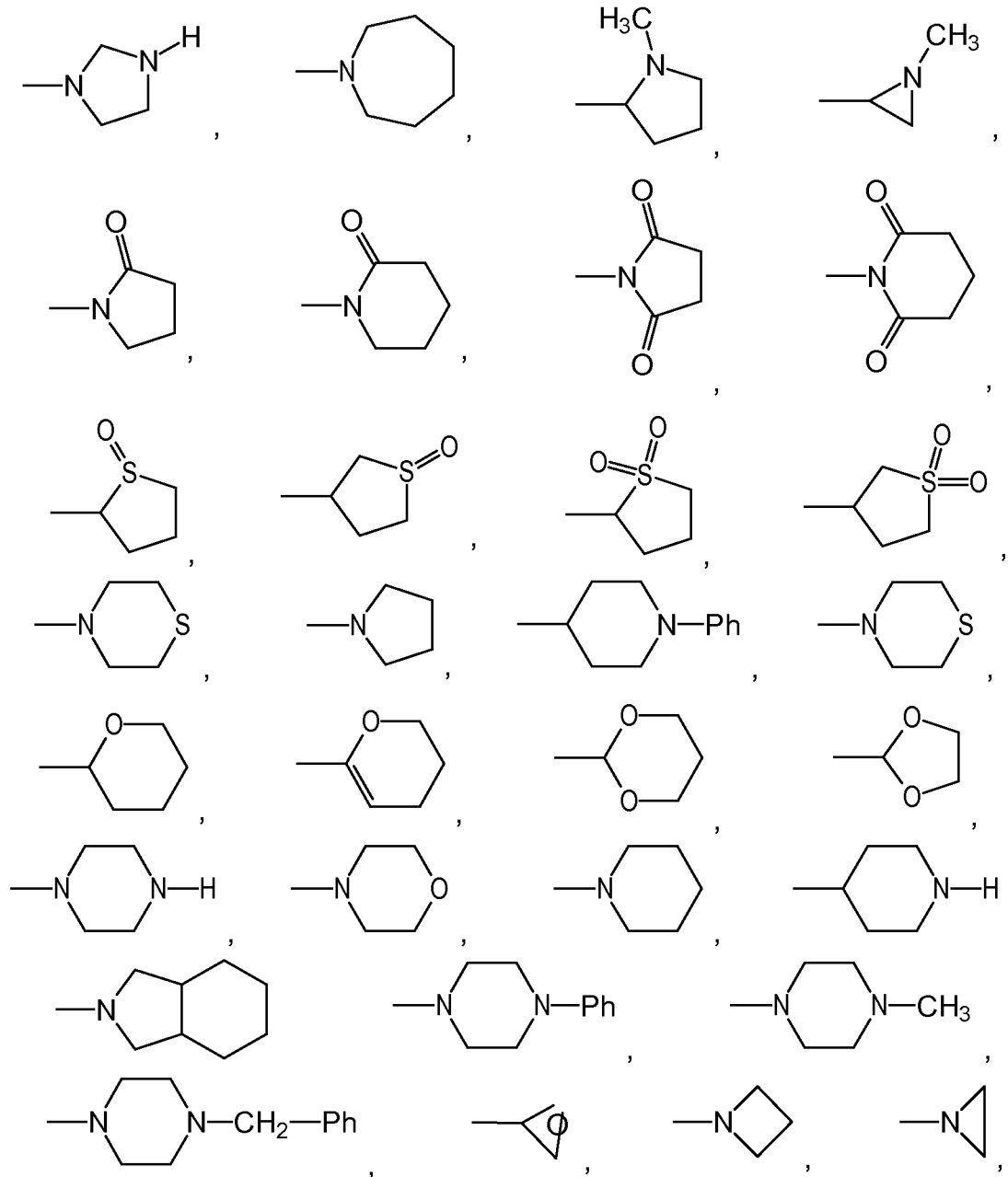
Bei den proliferativen Erkrankungen handelt es sich vorzugsweise um Tumoren, Metastasen und/oder Krebs.

Die hierin offenbarten Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) sind aber auch sehr gut zur Behandlung von Lebererkrankungen einzusetzen.

Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der hierin offenbarten Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) zur Behandlung von Erkrankungen des Fettsäurestoffwechsels und des Glukosestoffwechsels, bei denen Insulinresistenz involviert ist.

Der Begriff "C₁-C₁₀-Alkyl" bezeichnet vorzugsweise die folgenden Reste:

-CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅,
 -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-
 CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂,
 -C₆H₁₃, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉,
 -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅,

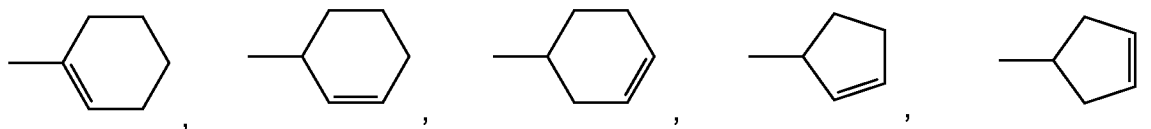


Der Begriff "C₂-C₁₀-Alkenyl" bezeichnet vorzugsweise die folgenden Reste:

- | | | |
|---|---|---|
| -CH=CH ₂ , | -CH=CH-Ph, | -CH ₂ -CH=CH ₂ , |
| -C(CH ₃)=CH ₂ , | -CH=CH-CH ₃ , | -C ₂ H ₄ -CH=CH ₂ , |
| -CH=CH-C ₂ H ₅ , | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH ₂ , | -CH(CH ₃)-CH=CH, |
| -C(CH ₃)=CH-CH ₃ , | -CH=CH-CH=CH ₂ , | -C ₃ H ₆ -CH=CH ₂ , |
| -CH ₂ -CH=CH-C ₂ H ₅ , | -CH=CH-C ₃ H ₇ , | -C ₂ H ₄ -CH=CH-CH ₃ , |
| -CH=CH-CH=CH-CH ₃ , | -CH=CH-CH ₂ -CH=CH ₂ , | -CH ₂ -CH=CH-CH=CH ₂ , |
| -CH=C(CH ₃)-CH=CH ₂ , | -CH=CH-C(CH ₃)=CH ₂ , | -C(CH ₃)=CH-CH=CH ₂ , |
| -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH=CH ₂ , | -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH=CH ₂ , | -C ₂ H ₄ -C(CH ₃)=CH ₂ , |
| -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₃ , | -CH(CH ₃)-CH=CH-CH ₃ , | -CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂ , |
| -CH=C(CH ₃)-C ₂ H ₅ , | -C(CH ₃)=CH-C ₂ H ₅ , | -CH=CH-CH(CH ₃) ₂ , |
| | | -C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂ , |

$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{C}_4\text{H}_9)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]=\text{CH}_2$, $-\text{C}[\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)]=\text{CH}_2$, $-\text{C}[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$. Bevorzugt sind davon die folgenden Reste: $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$. Insbesondere bevorzugt sind $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$.

Der Begriff "C₅-C₁₀-Cycloalkenyl" bezeichnet vorzugsweise die folgenden Reste:



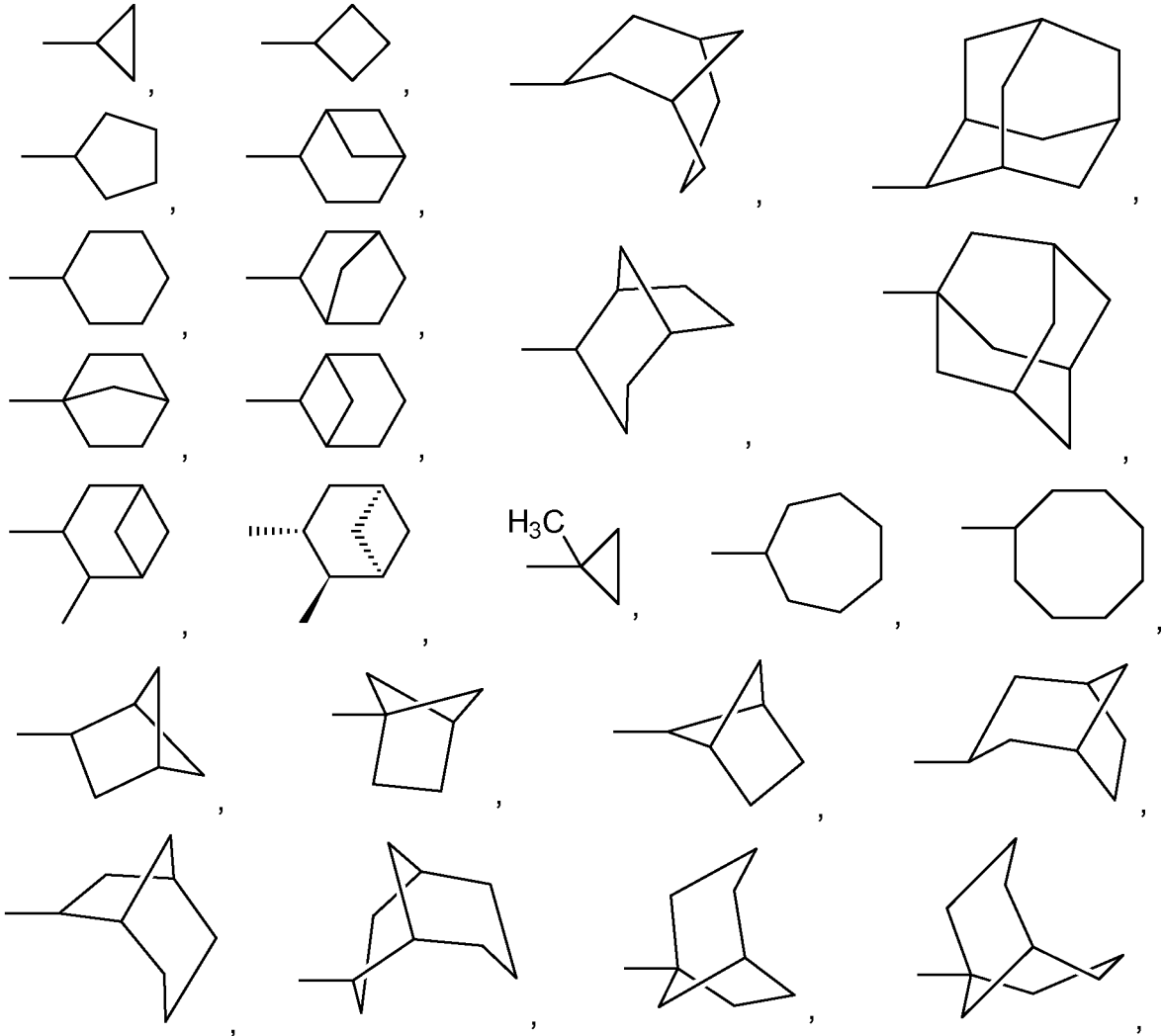
Der Begriff "C₂-C₁₀-Fluoralkenyl" bezeichnet vorzugsweise die folgenden Reste:

$-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{C}_4\text{H}_9)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]=\text{CH}_2$, $-\text{C}[\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)]=\text{CH}_2$, $-\text{C}[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$
 $\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, worin ein oder
mehrere Wasserstoffatome durch Fluoratomme ersetzt sind. Bevorzugt sind davon die
folgenden Reste: $-\text{CF}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CF}_2$, $-\text{CF}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-$
 $\text{CF}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CF}_2$, $-\text{CF}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CF}-\text{CH}_3$,

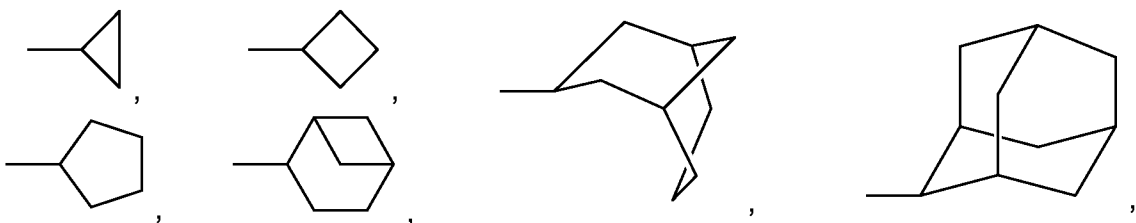
$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, worin sämtliche
 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind. Bevorzugt sind davon die folgenden
 Reste: $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CF}_2-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{C}(\text{CF}_3)=\text{CF}_2$, $-\text{CF}=\text{CF}-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_4-\text{CF}=\text{CF}_2$
 und $-\text{CF}_2-\text{CF}=\text{CF}-\text{CF}_3$. Insbesondere bevorzugt sind
 $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CF}_2-\text{CF}=\text{CF}_2$ und $-\text{CF}=\text{CF}-\text{CF}_3$.

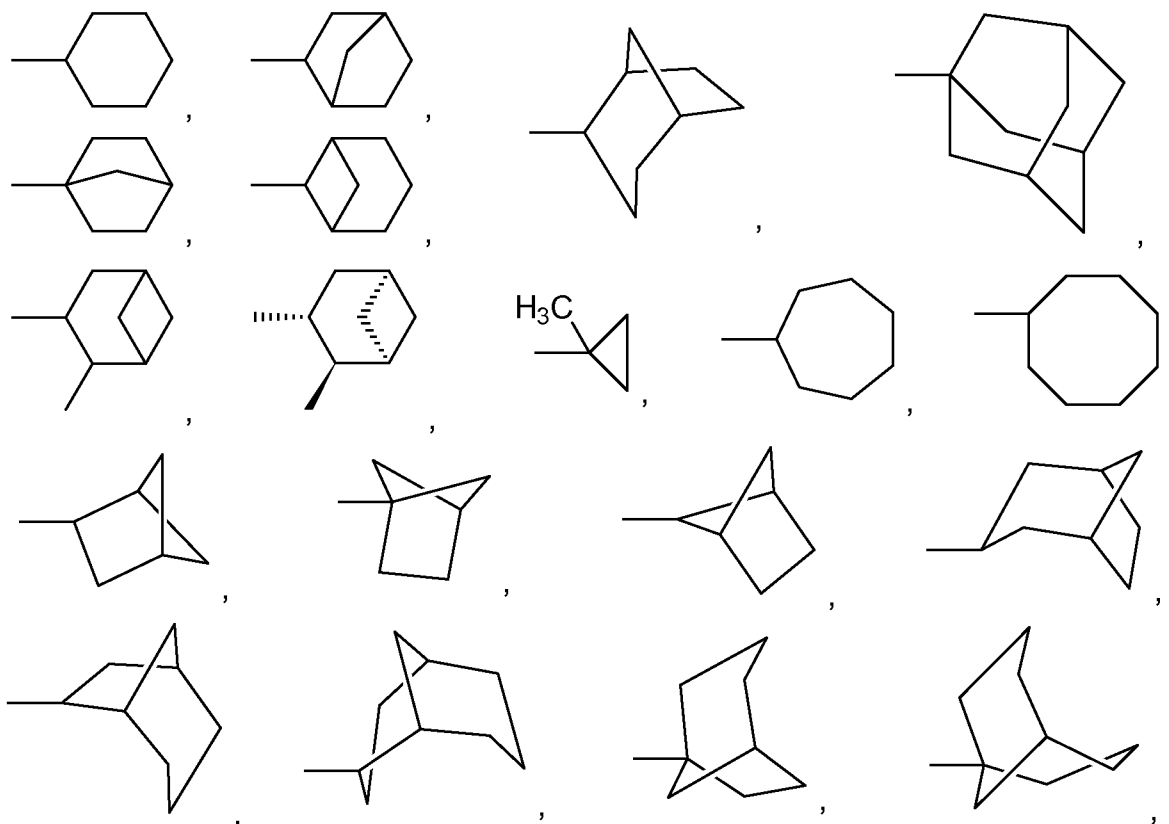
Der Begriff "C₅-C₁₀-Fluorocycloalkenyl" bezeichnet vorzugsweise die folgenden Reste:



worin ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind.

Der Begriff "C₅-C₁₀-Perfluorocycloalkenyl" bezeichnet vorzugsweise die folgenden Reste:





worin sämtliche Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind.

Der Begriff "C₂-C₁₀-Alkynyl" bezeichnet vorzugsweise die folgenden Reste:

$-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{C}(\text{C}\equiv\text{CH})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$ und $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$.
 Bevorzugt sind davon die folgenden Reste: $-\text{C}\equiv\text{CH}$ und $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$.

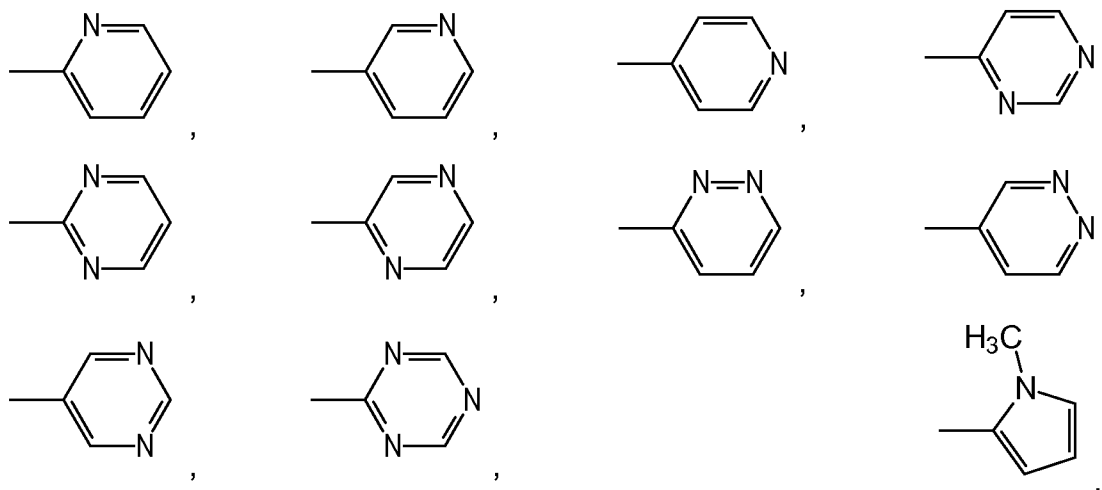
Der Begriff "C₂-C₁₀-Fluoralkynyl" bezeichnet vorzugsweise die folgenden Reste:

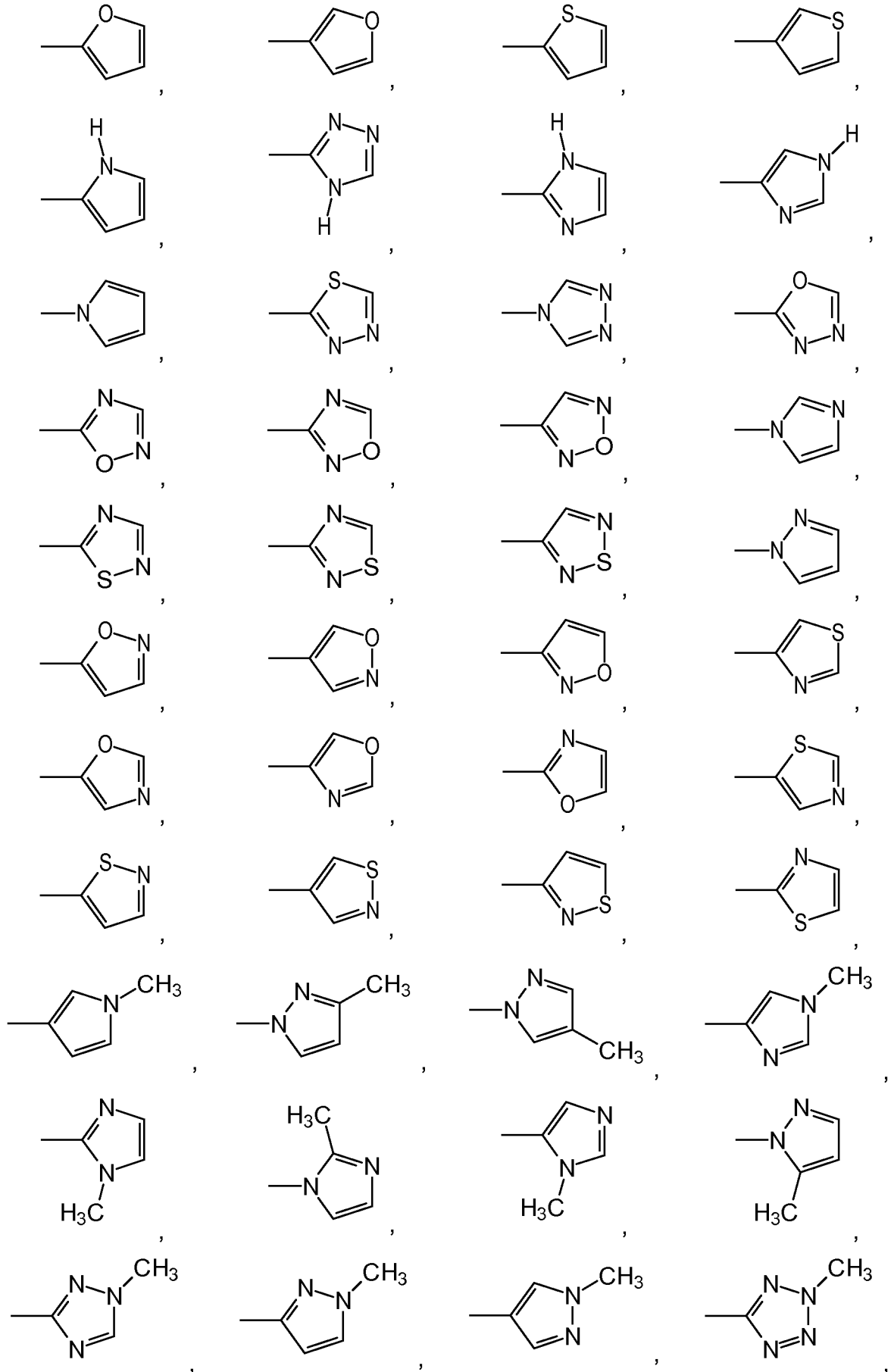
Der Begriff „Aralkyl“ ist eine Kurzform zu „Arylalkyl“ und bezeichnet einen Alkylrest, vorzugsweise ein „C₁-C₁₀-Alkyl“ wie hierin definiert, bei dem ein oder mehrere oder alle Wasserstoffatom(e) durch ein „Aryl“ substituiert sind. Gängige Aralkyle sind Benzyl oder Tritylreste. Der Begriff „Aralkyl“ bedeutet vorzugsweise

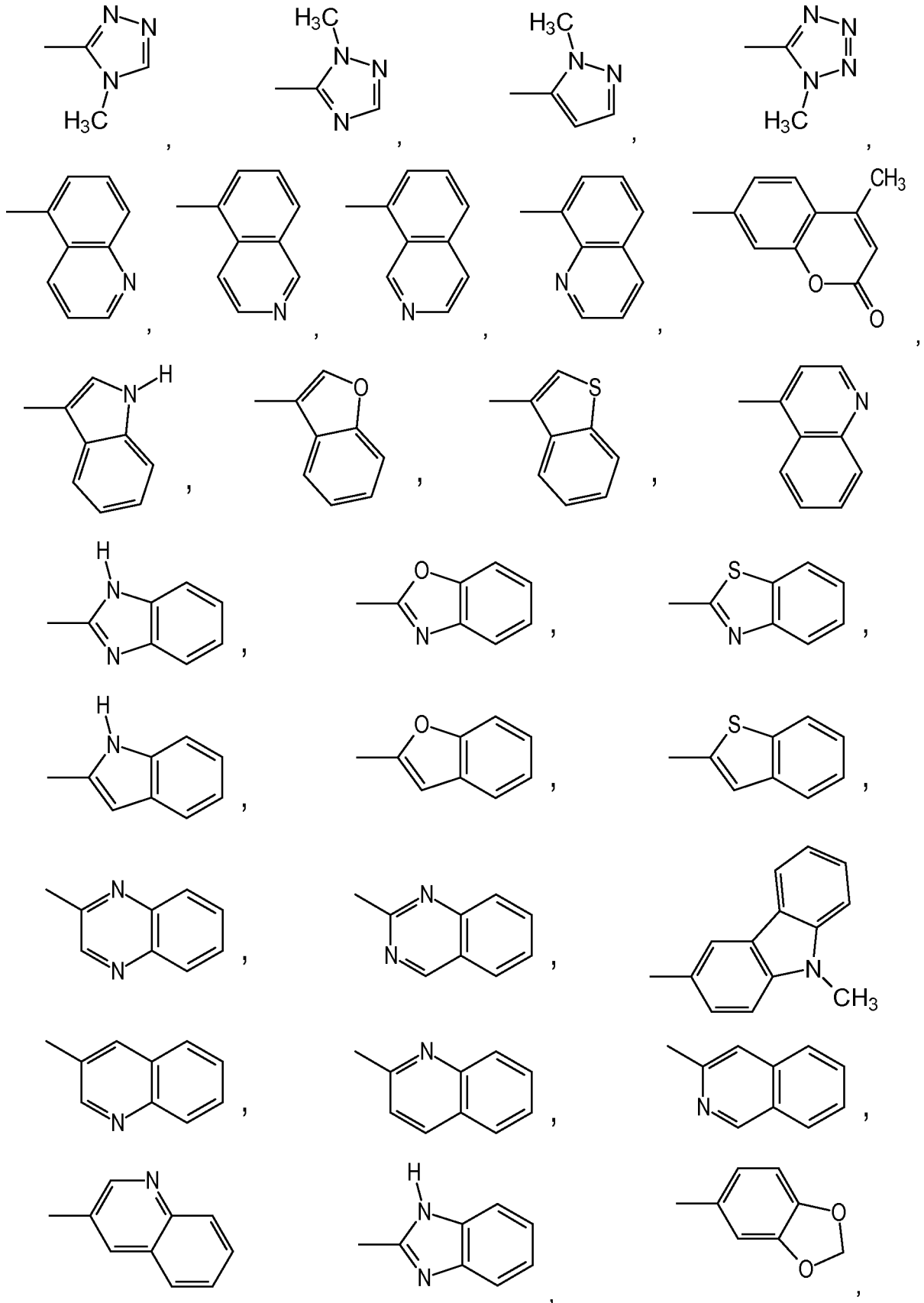
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_5\text{H}_{10}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{C}_6\text{H}_{12}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_7\text{H}_{14}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_8\text{H}_{16}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_9\text{H}_{18}-\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{C}_{10}\text{H}_{20}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CHC}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CC}_6\text{H}_5(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,
 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{C}_3\text{H}_7$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$,
 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, $-\text{C}_5\text{H}_{10}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, $-\text{C}_6\text{H}_{12}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$.

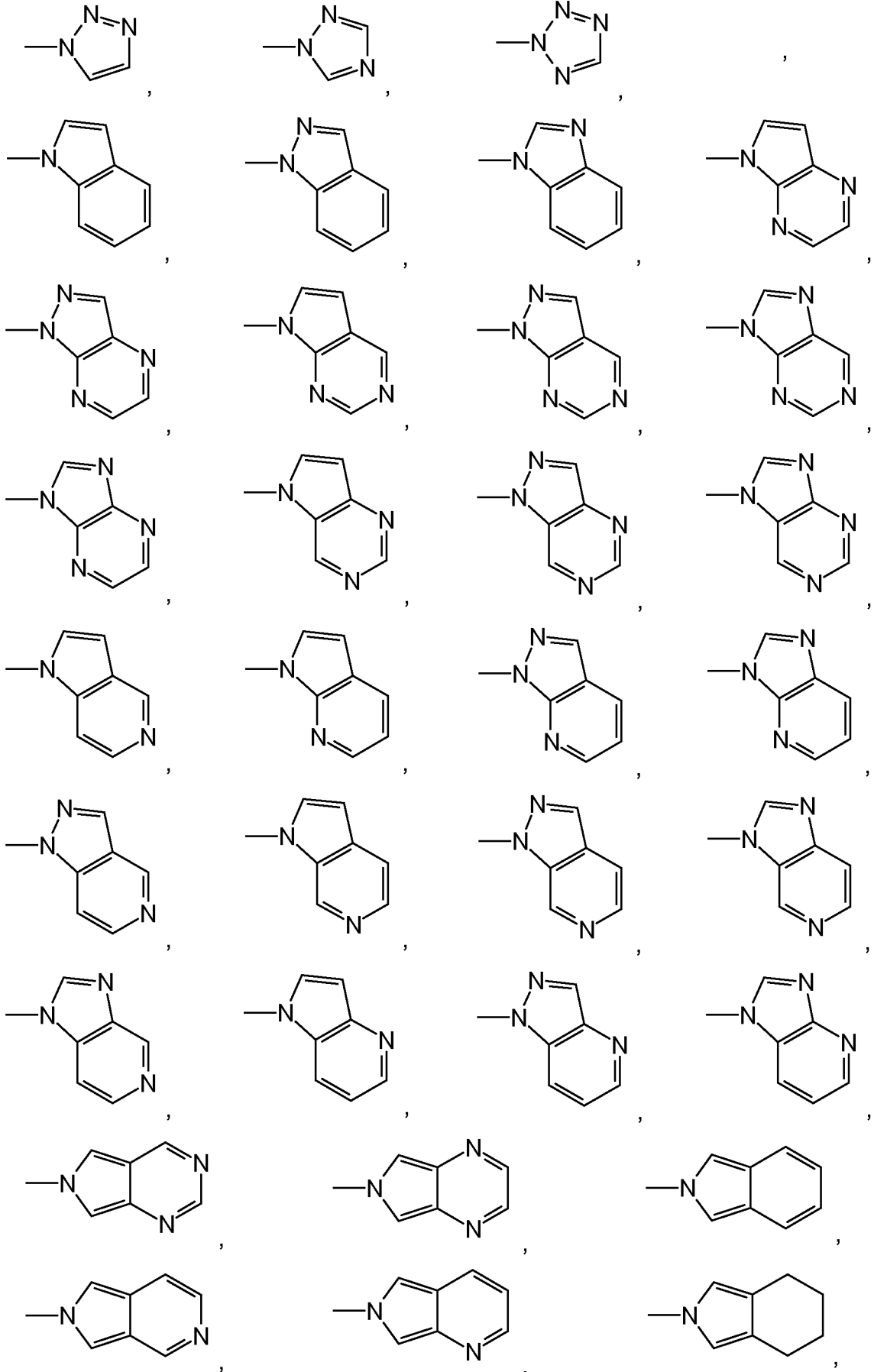
Bevorzugt sind davon die folgenden Reste: $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_5\text{H}_{10}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_{12}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ und $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$. Insbesondere bevorzugt sind: $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}_6\text{H}_5$.

Der Begriff „Heteroaryl“ bezeichnet vorzugsweise die folgenden Reste:









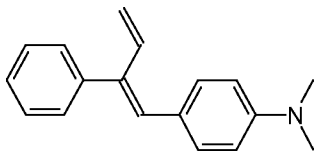
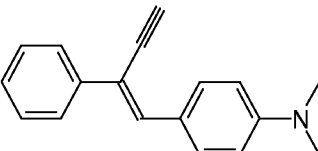
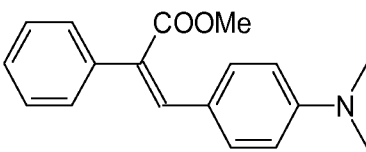
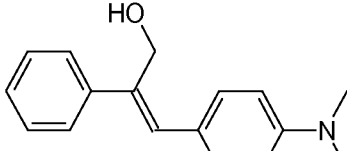
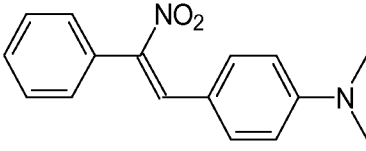
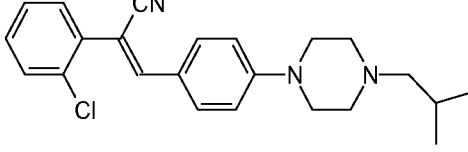
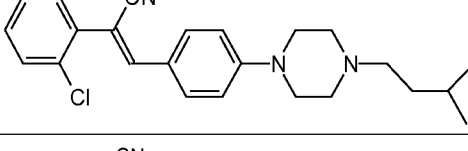
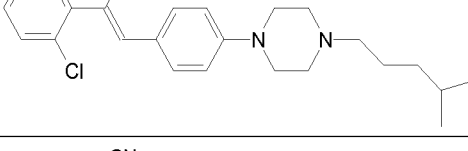
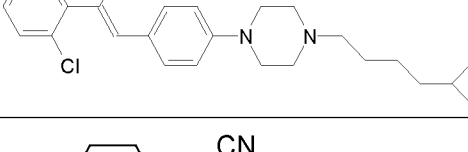
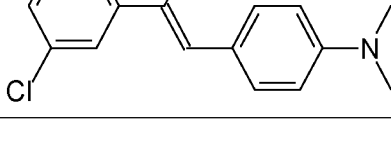
Des Weiteren sind die folgenden Verbindungen bevorzugt:

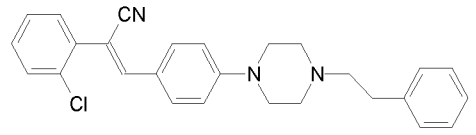
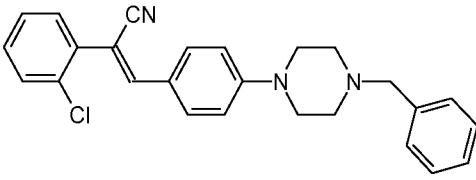
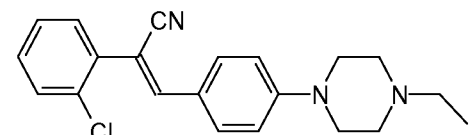
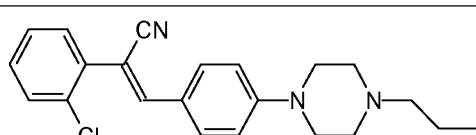
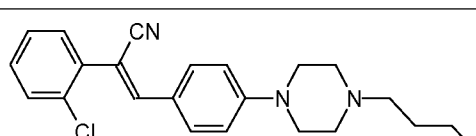
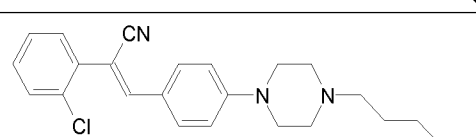
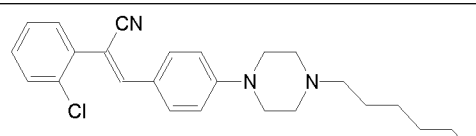
Nummer	Struktur	Name
SCH101		(Z)-2,3-Diphenylacrylnitril
SCH102		(Z)-3-(4-Bromophenyl)-2-phenylacrylnitril
SCH107		(Z)-3-(2-Bromophenyl)-2-phenylacrylnitril
SCH108		(Z)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylacrylnitril
SCH109		(Z)-3-(4-Chlorophenyl)-2-phenylacrylnitril
SCH110		(Z)-2-Phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acrylnitril
SCH114		(Z)-3-(3-Bromophenyl)-2-phenylacrylnitril
SCH117		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-phenylacrylnitril
SCH122		(Z)-3-[3-(Dimethylamino)phenyl]-2-phenylacrylnitril
SCH125		(Z)-3-(4-Aminophenyl)-2-phenylacrylnitril
SCH127		3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-phenylpropionitril
SCH129		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(pyridin-2-yl)acrylnitril
SCH131		(Z)-3-(4-Morpholinphenyl)-2-phenylacrylnitril

SCH132		(Z)-3-[4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-phenylacrylonitril
SCH136		(Z)-3-[4-((Dimethylamino)methyl)phenyl]-2-phenylacrylonitril
SCH138		(Z)-2-(2-Chlorophenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylonitril
SCH139		(Z)-2-(4-Chlorophenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylonitril
SCH140		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(4-nitrophenyl)acrylonitril
SCH141		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(4-methoxyphenyl)acrylonitril
SCH142		(Z)-2-(2,6-Dichlorophenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylonitril
SCH143		(Z)-2-Phenyl-3-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]acrylonitril
SCH144		(Z)-2-Phenyl-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]acrylonitril
SCH145		(Z)-2-(2-Chlorophenyl)-3-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]acrylonitril
SCH148		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(2-methoxyphenyl)acrylonitril
SCH149		(Z)-2-(2-Bromophenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylonitril
SCH150		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acrylonitril
SCH151		(Z)-3-[4-(4-Methylpiperidin-1-yl)phenyl]-2-phenylacrylonitril

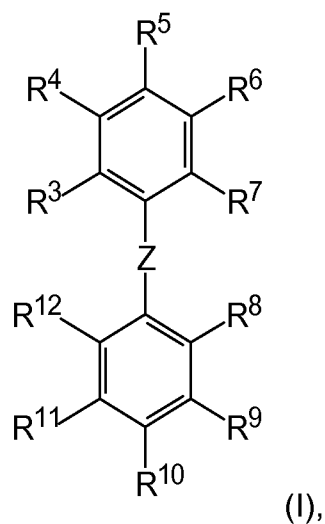
SCH156		(E)-2-[4-(Dimethylamino)phenyl]-3-phenylacrylonitril
SCH158		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(2-fluorophenyl)acrylonitril
SCH159		(Z)-2-(2-Chlor-6-fluorophenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylonitril
SCH166		(2Z)-5-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-phenylpenta-2,4-diennitril
SCH167		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(pyridin-4-yl)acrylonitril
SCH168		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(pyridin-3-yl)acrylonitril
SCH169		(Z)-2-Phenyl-3-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]acrylonitril
SCH171		(Z)-2-(2-Bromophenyl)-3-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]acrylonitril
SCH172		(Z)-2-(2-Bromophenyl)-3-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]acrylonitril
SCH174		(Z)-3-[4-(Cyclohexylamino)phenyl]-2-phenylacrylonitril
SCH175		(Z)-2-Phenyl-3-[4-(phenylamino)phenyl]acrylonitril
SCH177		(Z)-2-{1-Cyano-2-[4-(dimethylamino)phenyl]vinyl}benzonitril
SCH178		(Z)-3-[4-(Azepan-1-yl)phenyl]-2-phenylacrylonitril

SCH179		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(2-iodophenyl)acrylonitril
SCH191		(Z)-3-[4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acrylonitril
SCH193		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)-3-methoxyphenyl]-2-phenylacrylonitril
SCH194		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)-2-methoxyphenyl]-2-phenylacrylonitril
SCH195		(Z)-2-(2-Chlorophenyl)-3-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]acrylonitril
SCH199		(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acrylonitril
SCH200		(Z)-2-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylonitril
STI026		<i>N,N</i> -Dimethyl-4-(2-phenylbut-1-en-1-yl)anilin
STI033		(Z)-Ethyl 3-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-phenylacrylat
STI055		(Z)-3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-(2-nitrophenyl)acrylonitril
STI081		<i>N,N</i> -Dimethyl-4-(2-phenyl-3-oxoprop-1-en-1-yl)anilin

STI083		<i>N,N</i> -Dimethyl-4-(2-phenylbutadien-1-yl)anilin
STI084		<i>N,N</i> -Dimethyl-4-(2-phenylbut-1-en-2-in-1-yl)anilin
STI085		(<i>Z</i>)-Methyl 3-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-phenylacrylat
STI087		(<i>Z</i>)-3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-phenylprop-2-en-1-ol
STI089		<i>N,N</i> -Dimethyl-4-(2-phenyl-2-nitroethen-1-yl)anilin
STI101		2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-isobutylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril
STI105		2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-isopentylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril
STI106		2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-(4-methylpentyl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril
STI107		2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-(5-methylhexyl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril
STI108		(<i>Z</i>)-2-(3-Chlorophenyl)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)acrylnitril

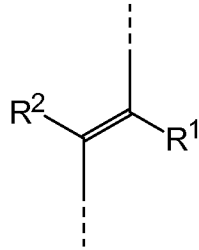
STI110		2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-phenethylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril
STI111		3-(4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acrylnitril
STI112		2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril
STI113		2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-propylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril
STI114		2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-butylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril
STI115		2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-pentylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril
STI116		2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-hexylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril

Die hierin offenbarten Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

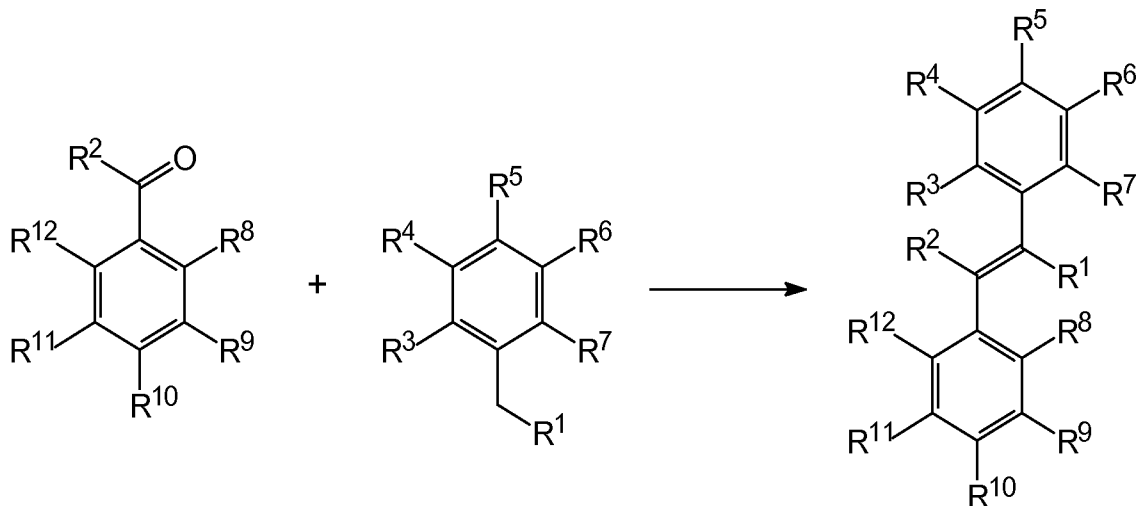


können in einfacher Weise hergestellt werden, indem die aromatische Carbonylkomponente mit einem CH-aziden Benzylderivat umgesetzt wird. Bei der aromatischen Carbonylkomponente kann es sich entweder um ein R²-substituiertes Phenylketon oder um ein R²-substituiertes Phenylpropenylketon handeln.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI), wobei in der allgemeinen Formel (I) das Molekülfragment Z die folgende Formel bedeutet:



nach dem folgenden Reaktionsschema 1 hergestellt, wobei die aromatische Carbonylkomponente mit einem CH-aziden Benzylderivat umgesetzt wird:



Die Reste R¹ bis R¹² dieser Verbindungen haben die hierin beschriebene Bedeutung.

Überraschender Weise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) *in vitro* an die Liganden-Bindedomäne des PPAR beta/delta-Rezeptors binden. Dabei zeigen die Substanzen im TR-FRET-Ligandenbindungstest eine spezielle Subtyp-spezifische signifikante Konkurrenzeffizienz gegenüber dem fluoreszierenden Liganden Fluormone[®] Pan-PPAR-Green. In besonders vorteilhafter Weise binden die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) dabei selektiv an die Liganden-Bindedomäne des PPAR beta/delta-

Rezeptors und interagieren dabei nicht oder in zu vernachlässigender Weise mit den beiden anderen Liganden-Bindedomänen des PPAR alpha und gamma. Weiter konnte gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) als effiziente Antagonisten für die Aktivierung des PPAR beta/delta-Rezeptors wirken können.

Ferner induzieren die erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) *in vitro* die Interaktion der Liganden-Bindedomäne des PPAR beta/delta-Rezeptors mit einem synthetischen Peptidfragment des bekannten Korepressors SMRT (SMRT-ID2). Die Expression des für das Angiopoietin-ähnliche Protein 4 (ANGPTL4) kodierenden Gens *ANGPTL4* wird durch PPAR beta/delta oder andere Stimuli induziert.

ANGPTL4 ist wiederum vermutlich an Tumorwachstum, Tumorprogression und Tumormetastasierung beteiligt. Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) kann die basale Expression von *ANGPTL4* beispielsweise in murinen C2C12 Myoblasten und Peritoneal-Makrophagen signifikant um mindestens 50% gesenkt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Werte der mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) vorzugsweise dabei zwischen 10 bis 75 nM betragen. Die Induktion der *ANGPTL4*-Expression durch den dem Fachmann bekannten Stimulus Tumor Growth Factor-beta (TGF-beta1, TGF-beta2) in humanen Fibroblasten kann ferner durch die erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) signifikant herabgesetzt werden. Werden Zellen der Brustkrebs-Zelllinie MDA-MB-231-luc21H4 mit den erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) behandelt, führt dies ebenfalls zu einer drastischen Reduktion der *ANGPTL4*-Expression. Diese Eigenschaften klassifizieren die erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) als Inhibitor und insbesondere als inverse Agonisten des PPAR beta/delta-Rezeptors.

Des Weiteren haben die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) gezeigt, dass sie die serum- oder TGF β 2- ausgelöste Invasion von Krebszellen inhibieren können.

Die vorliegende Erfindung betrifft also ferner Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) zur Verwendung als

Inhibitoren oder Antagonisten, insbesondere bevorzugt als inverse Agonisten, eines Rezeptors des Typs PPAR beta/delta.

Als ein Agonist im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung bezeichnet, die durch Besetzung eines Rezeptors die Signaltransduktion in der zugehörigen Zelle aktiviert.

Inverse Agonisten sind hierin Verbindungen, die an einen Rezeptor mit konstitutiver Aktivität binden und dessen Aktivität herabsetzen. Ein inverser Agonist führt im Gegensatz zu einem vollen Agonisten somit zu einem negativen Effekt, bzw. einem pharmakologischen Effekt, welcher dem des Agonisten entgegengesetzt ist. Im Fall der vorliegenden Erfindung sind dies bevorzugt solche Verbindungen, die die Bindung eines Korepressors bewirken bzw. fördern.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, welche unter Verwendung mindestens einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) oder eines Salzes davon hergestellt wurden. Neben mindestens einer Verbindung der der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) enthalten die pharmazeutischen Zusammensetzungen einen pharmakologisch verträglichen Träger, Hilfsstoff und/oder Lösungsmittel.

Abhängig von den Substituenten (z.B. Aminogruppe oder Stickstoffheterocyclus) an den Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) bilden diese auch mit organischen und anorganischen Basen pharmazeutisch verträgliche Salze. Beispiele für geeignete Basen für eine derartige Salzbildung sind wie zum Beispiel NaOH, KOH, NH₄OH, Tetraalkylammoniumhydroxid und dergleichen, die dem Fachmann bekannt sind.

Etliche der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) sind basisch und können mit Säuren Salze bilden. Beispiele für geeignete Säuren für eine derartige Säureadditionssalzbildung sind Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Sulfonsäure, Phosphonsäure, Perchlorsäure, Salpetersäure, Ameisensäure, Propionsäure, Gluconsäure, Milchsäure, Weinsäure, Hydroxymaleinsäure, Brenztraubensäure, Phenyllessigsäure, Benzoessäure, p-Aminobenzoessäure, p-Hydroxybenzoessäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, salpetrige Säure, Hydroxyethansulfonsäure, Ethylensulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthylsulfonsäure, Sulfanilsäure, Camphersulfonsäure,

Chinasäure, Mandelsäure, o-Methylmandelsäure, Hydrogenbenzolsulfonsäure, Pikrinsäure, Adipinsäure, d-o-Tolylweinsäure, Tartronsäure, α -Toluylsäure, (o-, m-, p-) Toluylsäure, Naphthylaminsulfonsäure und andere mineralische oder carboxylische Säuren, die dem Fachmann bekannt sind. Es ist auch möglich, Säureadditionssalze von den Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) mit Aminosäuren, wie Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin zu bilden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) können ferner in Form ihrer pharmazeutisch aktiven Salze optional unter Verwendung von im Wesentlichen nicht toxischen pharmazeutisch verträglichen Trägern, Hilfsstoffen oder Verdünnern verabreicht werden. Die Medikationen der vorliegenden Erfindung werden in einem herkömmlichen festen oder flüssigen Träger oder Verdünnern und einem herkömmlichen pharmazeutisch hergestellten Hilfsstoff mit einem geeigneten Dosisgrad in einer bekannten Weise hergestellt. Die bevorzugten Präparationen sind in einer verabreichbaren Form, die für orale Anwendung geeignet ist. Diese verabreichbaren Formen schließen zum Beispiel Pillen, Tabletten, Schichttabletten, Filmtabletten, beschichtete Tabletten, Kapseln, Pulver und Deposits ein.

Die bevorzugten verabreichbaren Formen sind Tabletten, Filmtabletten, beschichtete Tabletten, Gelatinkapseln und opake Kapseln. Jede pharmazeutische Zusammensetzung enthält mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) und/oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon in einer Menge von 50 mg bis 150 mg, bevorzugt 80 mg bis 120 mg und am meisten bevorzugt in einer Menge von 100 mg pro Formulierung.

Außerdem schließt der Gegenstand der vorliegenden Erfindung auch pharmazeutische Präparationen für parenterale, einschließlich dermale, intradermale, intragastrale, intrakutane, intravasale, intravenöse, intramuskuläre, intraperitoneale, intranasale, intravaginale, intrabuccale, perkutane, rektale, subkutane, sublinguale, topische oder transdermale Anwendung ein, die zusätzlich zu typischen Vehikeln und Verdünnern eine Verbindung der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon als einen aktiven Bestandteil enthalten.

Innerhalb der offenbarten Verfahren werden die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) als aktive Bestandteile enthalten, typischerweise in einer Mischung mit geeigneten Trägermaterialien verabreicht, ausgewählt im Hinblick auf die beabsichtigte Form der Verabreichung, d.h. orale

Tabletten, Kapseln (entweder fest gefüllt, halbfest gefüllt oder flüssig gefüllt), Pulver für Zusammensetzungen, orale Gele, Elixiere, dispergierbare Granulate, Sirups, Suspensionen und dergleichen und in Übereinstimmung mit herkömmlichen pharmazeutischen Praktiken. Zum Beispiel kann für die orale Verabreichung in der Form von Tabletten oder Kapseln die aktive Wirkstoffkomponente mit einem beliebigen oralen nicht toxischen pharmazeutisch verträglichen inerten Träger, wie Laktose, Stärke, Sucrose, Zellulose, Magnesiumstearat, Dikalziumphosphat, Kalziumsulfat, Talkum, Mannitol, Ethylalkohol (flüssige Formen) und dergleichen kombiniert werden. Außerdem können bei Wunsch oder Bedarf geeignete Bindemittel, Gleitmittel, Sprengmittel und Färbemittel ebenfalls der Mischung beigefügt werden. Pulver und Tabletten können aus von etwa 5 bis zu etwa 95 Prozent der erfinderischen Zusammensetzung umfasst sein.

Geeignete Bindemittel schließen Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, Maissüßstoffe, natürliche und synthetische Gummis, wie Akaziengummi, Natriumalginat, Carboxymethyl-Cellulose, Polyethylenglycol und Wachse ein. Unter den Gleitmitteln können für die Verwendung in diesen Dosierungsformen Borsäure, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid und dergleichen erwähnt werden. Sprengmittel schließen Stärke, Methylcellulose, Guargummi und dergleichen ein. Süßstoffe und Geschmacksstoffe und Konservierungsstoffe können, falls dienlich, ebenfalls eingeschlossen sein. Einige der oben angeführten Ausdrücke, nämlich Sprengmittel, Verdünner, Gleitmittel, Bindemittel und dergleichen werden unten genauer diskutiert. Zusätzlich können die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in einer Form mit verzögerter Freisetzung formuliert werden, um die geschwindigkeitsgesteuerte Freisetzung einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) zu ermöglichen und deren therapeutische Wirkung zu optimieren. Geeignete Dosierungsformen für eine verzögerte Freisetzung schließen Schichttabletten ein, die Schichten mit variierenden Abbaugeschwindigkeiten oder polymere Matrizen mit gesteuerter Freisetzung enthalten, die mit den aktiven Komponenten imprägniert sind, und in Tablettenform oder Kapseln gestaltet sind, die derartige imprägnierte oder verkapselte poröse polymere Matrizen beinhalten.

Präparationen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als ein Beispiel können Wasser oder Wasser-Propylenglycol-Lösungen für parenterale Injektionen oder der Zusatz von Süßstoffen und Trübungsmitteln für orale Lösungen, Suspensionen und Emulsionen erwähnt werden. Präparationen in flüssiger Form können ferner Lösungen für intranasale Verabreichung einschließen.

Zur Inhalation geeignete Aerosol-Präparationen können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wie ein komprimiertes Inertgas, z.B. Stickstoff, in Kombination sein können.

Für die Zubereitung von Suppositorien wird zuerst ein niedrig schmelzendes Wachs, wie z.B. eine Mischung von Fettsäureglyceriden, wie z.B. Kakaobutter, geschmolzen und der aktive Bestandteil wird darin durch Rühren oder ähnliches Vermischen homogen dispergiert. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in passend bemessene Formen gegossen, man lässt abkühlen und dadurch verfestigen.

Ferner eingeschlossen sind Präparationen in fester Form, die kurz vor der Verwendung zu Präparationen in flüssiger Form für entweder orale oder parenterale Verabreichung umgewandelt werden sollen. Solche flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) können ferner transdermal verabreichbar sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen und können in einen transdermalen Aufkleber des Matrix- oder Reservoir-Typs eingeschlossen werden, wie sie in der Technik für diesen Zweck gebräuchlich sind.

Der Ausdruck Kapsel bezieht sich auf einen speziellen Behälter oder Gehäuse, das aus Methylzellulose, Polyvinylalkoholen oder denaturierten Gelatinen oder Stärke hergestellt ist, zum Halten oder Beinhaltens von Zusammensetzungen, die die aktiven Bestandteile umfassen. Hartmantelkapseln sind typischerweise aus Mischungen von Knochen und Schweinehautgelatinen relativ hoher Gelstärke hergestellt. Die Kapsel selbst kann kleine Mengen von Farbstoffen, Trübungsmitteln, Weichmachern und Konservierungsstoffen enthalten.

Tablette bedeutet komprimierte oder gegossene feste Dosierungsform, die die aktiven Bestandteile mit geeigneten Verdünnern enthält. Die Tablette kann durch Komprimieren von Mischungen oder Granulaten hergestellt werden, die durch Nassgranulierung, Trockengranulierung oder durch Kompaktierung erhalten wurden, die einem Fachmann bekannt sind.

Orale Gele beziehen sich auf die aktiven Bestandteile, die in einer hydrophilen halbfesten Matrix dispergiert oder solubilisiert sind.

Pulver für Zusammensetzungen beziehen sich auf Pulvermischungen, die die aktiven Bestandteile und geeignete Verdüner beinhalten, die in Wasser oder Säften suspendiert werden können.

Geeignete Verdüner sind Substanzen, die für gewöhnlich den Großteil der Zusammensetzung oder Dosierungsform ausmachen. Geeignete Verdüner schließen Zucker, wie Lactose, Sucrose, Mannitol und Sorbitol, von Weizen, Mais, Reis und Kartoffeln abgeleitete Stärken, und Zellulosen, wie mikrokristalline Zellulose ein. Die Menge an Verdünnern in der Zusammensetzung kann sich von etwa 5 bis etwa 95 Gew.-% der gesamten Zusammensetzung, bevorzugt von etwa 25 bis etwa 75 Gew.-% und weiter bevorzugt von etwa 30 bis etwa 60 Gew.-% erstrecken.

Der Ausdruck Sprengmittel bezieht sich auf Materialien, die der Zusammensetzung hinzugefügt wurden, um sie beim Aufbrechen (Zersprengen) und Freigeben der Medikamente zu unterstützen. Geeignete Sprengmittel schließen Stärken, "Kaltwasser-lösliche" modifizierte Stärken, wie Natrium-Carboxymethylstärke, natürliche und synthetische Gummis, wie Johannisbrotkernmehl, Karaya, Guar, Tragacanth und Agar, Cellulosederivate, wie Methylcellulose und Natrium-Carboxymethylcellulose, mikrokristalline Cellulosen und quervernetzte mikrokristalline Cellulosen, wie Natrium-Croscarmellose, Alginate, wie Alginsäure und Natriumalginat, Tonerden, wie Bentonite, und schäumende Mischungen. Die Menge an Sprengmittel in der Zusammensetzung kann sich von etwa 2 bis 20 Gew.-% der Zusammensetzung und weiter bevorzugt von etwa 5 bis etwa 10 Gew.-% erstrecken.

Bindemittel charakterisieren Substanzen, die Pulver miteinander binden oder "verkleben" und sie durch Bildung von Granulaten bindig machen und somit als der "Kleber" in der Formulierung dienen. Bindemittel fügen eine Kohäsionsstärke hinzu, die in den Verdünnern oder dem Aufgähmittel bereits verfügbar ist. Geeignete Bindemittel schließen Zucker, wie Sucrose, von Weizen, Mais, Reis und Kartoffeln abgeleitete Stärken, natürliche Gummis, wie Akaziengummi, Gelatine und Tragacanth, Derivate von Seetang, wie Alginsäure, Natriumalginat und Ammonium-Calcium-Alginat, Zellulosematerialien, wie Methylcellulose und Natrium-Carboxymethylcellulose und Hydroxypropyl-methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und anorganische Verbindungen, wie Magnesium-Aluminium-Silicat ein. Die Menge der Bindemittel in der Zusammensetzung kann sich von etwa 2 bis etwa 20 Gew.-% der Zusammensetzung, weiter bevorzugt von etwa 3 bis etwa 10 Gew.-% und noch weiter bevorzugt von etwa 3 bis etwa 6 Gew.-% erstrecken.

Gleitmittel bezieht sich auf eine der Dosierungsform hinzugefügte Substanz, um zu ermöglichen, dass die Tablette, Granulat usw., nachdem sie komprimiert wurden, aus der Gießform oder Pressform durch Verringern der Friktion oder Reibung freigegeben werden. Geeignete Gleitmittel schließen metallische Stearate, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat oder Kaliumstearat, Stearinsäure, Wachse mit hohem Schmelzpunkt, und wasserlösliche Gleitmittel, wie Natriumchlorid, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumoleat, Polyethylenglycole und D,L-Leucin ein. Gleitmittel werden gewöhnlich bei dem letzten Schritt vor dem Komprimieren hinzugefügt, da sie auf den Oberflächen der Granulate und zwischen ihnen und den Teilen der Tablettenpresse vorhanden sein müssen. Die Menge an Gleitmittel in der Zusammensetzung kann sich von etwa 0,2 bis etwa 5 Gew.-% der Zusammensetzung, bevorzugt von etwa 0,5 bis etwa 2 Gew.-% und weiter bevorzugt von etwa 0,3 bis etwa 1,5 Gew.-% erstrecken.

Gleitmittel sind Materialien, die eine Anbackung verhindern und die Fließcharakteristika von Granulaten verbessern, so dass der Fluss glatt und einheitlich ist. Geeignete Gleitmittel schließen Siliziumdioxid und Talkum ein. Die Menge von Gleitmittel in der Zusammensetzung kann sich von 0,1 bis etwa 5 Gew.-% der gesamten Zusammensetzung und bevorzugt von etwa 0,5 bis etwa 2 Gew.-% erstrecken.

Färbemittel sind Hilfsstoffe, die der Zusammensetzung oder der Dosierungsform eine Färbung bereitstellen. Derartige Hilfsstoffe können Farbstoffe mit Lebensmittelqualität einschließen, die auf einem geeigneten Adsorptionsmittel, wie Tonerde oder Aluminiumoxid adsorbiert sind. Die Menge des Färbemittels kann von etwa 0,1 bis etwa 5 Gew.-% der Zusammensetzung und bevorzugt von etwa 0,1 bis etwa 1 Gew.-% variieren.

Wie hierin verwendet ist eine "pharmazeutisch wirksame Menge" eines Inhibitors eine Menge, die wirksam ist, um das erwünschte physiologische Ergebnis entweder in *in vitro* behandelten Zellen oder in einem *in vivo* behandelten Patienten zu erreichen. Spezifisch ist eine pharmazeutisch wirksame Menge eine Menge, die ausreichend ist, um für eine gewisse Zeitspanne ein oder mehrere der klinisch definierten pathologischen Prozesse, die mit einem PPAR beta/delta Rezeptor assoziiert sind, zu inhibieren und/oder zu aktivieren. Die wirksame Menge kann in Abhängigkeit des spezifischen Inhibitors variieren und ist ferner von einer Vielfalt von Faktoren und Zuständen abhängig, die mit dem zu behandelnden Subjekt und der Schwere der Erkrankung in Beziehung stehen. Wenn zum Beispiel ein Inhibitor *in vivo* verabreicht werden soll, dann wären Faktoren, wie das Alter, Gewicht und die

Gesundheit des Patienten als auch Dosisreaktionskurven und Toxizitätsdaten, die aus vorklinischen Arbeiten erhalten wurden, unter den berücksichtigten Faktoren. Falls der Inhibitor mit den Zellen *in vivo* in Kontakt gebracht werden soll, würde man ferner eine Vielfalt von vorklinischen *in vitro* Studien entwerfen, um solche Parameter, wie Aufnahme, Halbwertszeit, Dosis, Toxizität, usw. zu bestimmen. Die Bestimmung einer pharmazeutisch wirksamen Menge für einen gegebenen pharmazeutisch aktiven Wirkstoff liegt völlig in der Fähigkeit eines Fachmanns.

Es ist für einen Fachmann leicht ersichtlich, dass andere geeignete Modifikationen und Adaptationen der hierin beschriebenen Zusammensetzungen offensichtlich sind und ohne Abweichung von dem hierin offenbarten Schutzzumfang der Erfindung oder den Ausführungsformen vorgenommen werden können.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) zur Behandlung von inflammatorischen Prozessen, Entzündungen, Zelldifferenzierungsprozessen, proliferativen Erkrankungen, Tumoren, Metastasen, Krebs, Lebererkrankungen sowie Erkrankungen des Fettsäurestoffwechsels und des Glukosestoffwechsels, bei denen Insulinresistenz involviert ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) sowie die hierin offenbarten pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) können somit zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen verwendet werden, bei denen inflammatorische Prozesse, Entzündungen, oder Zelldifferenzierungsprozesse beteiligt sind sowie zur Behandlung proliferativer Erkrankungen. Diese Erkrankungen sind zum Beispiel, aber nicht erschöpfend: Arteriosklerose, wie beispielsweise Koronarsklerose inklusive Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskuläre Restenose oder Reokklusion, chronische inflammatorische Darmerkrankungen wie zum Beispiel Morbus Crohn und ulzerative Kolitis, Pankreatitis, andere inflammatorische Zustände wie, Retinopathie. Weitere entzündliche Erkrankungen, die durch PPAR beta/delta beeinflusst werden, sind zum Beispiel, polyzystisches Ovarialsyndrom, Asthma, Osteoarthritis, Lupus erythematosus (LE) oder inflammatorische rheumatische Erkrankungen wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Vaskulitis, Kachexie, Gicht, Ischämie, Reperfusionssyndrom und akutes respiratorisches Atemnotsyndrom. Erythematosquamöse Dermatosen wie zum Beispiel Psoriasis und Akne vulgaris. Weitere Hauterkrankungen, die durch PPAR-beta/delta beeinflusst werden, und daher mögliche Erkrankungen sind die unter Verwendung der Verbindungen der

allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) behandelt werden können, sind: Ekzeme und Neurodermitis, Dermatitis wie zum Beispiel seborrhoische Dermatitis oder Photodermatitis, Keratitis und Keratosen wie zum Beispiel seborrhoische Keratosen, Alterskeratose, aktinische Keratose, lichtinduzierte Keratose, Keratosis follicularis Geschwüre, Warzen inklusive Condylomata oder Condylomata acuminata, Infektionen mit dem humanen Papillomvirus (HPV) wie beispielsweise Papillome der Geschlechtsorgane, virale Warzen wie zum Beispiel Molluscum contagiosum, leukoplakiapapulöse Dermatosen wie zum Beispiel Flechten, Hautkrebs wie beispielsweise Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell-Lymphome, lokale gutartige epidermale Tumoren wie zum Beispiel Keratoderma, epidermaler Nävus und Beulen, Pannikulitis, Konjunktivitis, Balanitis, Intertrigo, Vaginitis, Cheilitis, Sonnenbrand, Alopecia areata.

Bei den proliferativen Erkrankungen handelt es sich vorwiegend um Tumore wie z.B. benigne Tumore, Krebs und Metastasen sowie entzündungsbedingte Krankheiten wie z. B. Arthritis oder Psoriasis. Die Tumorerkrankungen können ausgewählt werden aus der Gruppe enthaltend oder bestehend aus: Sarkome (wie z.B. Liposarkome), Karzinome (wie z.B. des Gastrointestinaltrakts, der Leber, des Galltrakts und der Bauchspeicheldrüse, der Lunge, des Urogenitaltrakts, der Brustdrüse usw.), endokrine Tumoren, akute und chronische Leukämien und andere myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) sind auch zur Behandlung von Lebererkrankungen wie Steatosis, Steatohepatitis und Hepatitis geeignet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V) und (VI) sind weiterhin geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Fettsäurestoffwechsels und des Glukosestoffwechsels, bei denen Insulinresistenz involviert ist. Dazu gehören Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie. Zu diesen Erkrankungen gehören weiterhin Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes, inklusive der Prävention assoziierter Folgeerscheinungen, wie beispielsweise Hyperglykämie, Zunahme der Insulinresistenz, gestörte Glukosehomöostase, Schutz der beta-Zellen des Pankreas, Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen. Weiterhin gehören dazu Dyslipidämien und ihre Folgen, wie zum Beispiel Arteriosklerose, koronare Herzerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, insbesondere, solche, die durch folgende Faktoren charakterisiert sind: hohe Plasma-Triglycerid-Konzentrationen, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-Konzentrationen, niedrige HDL Cholesterol-Konzentrationen, niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen, hohe LDL Cholesterol-Konzentrationen, LDL

Cholesteroll-Partikel mit geringer Dichte, hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen. Verschiedene andere Erkrankungen können mit dem metabolischen Syndrom assoziiert sein: Übergewicht, Thrombosen, Hyperkoagulations- und prothrombotische Stadien (arteriell und venös), hoher Blutdruck, Herzversagen wie zum Beispiel, aber nicht beschränkt auf Myokardinfarkt, hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie.

Bevorzugte erfindungsgemäße Ausführungen sind nachfolgend erläutert, wobei die Erfindung alle nachfolgend aufgeführten bevorzugten Ausführungsformen einzeln und in Kombination umfasst.

Figurenbeschreibung

Figur 1: Kompetitive *in vitro*-Ligandenbindung an PPAR beta/delta.

Die Verdrängung des Liganden Fluormone® Pan-PPAR Green von der rekombinanten GST-PPAR beta/delta Ligandenbindedomäne (LBD) durch die erfindungsgemäßen Substanzen GSK0660, SCH138 (A), SCH149 (B), und SCH172 (C) wird durch TR-FRET Untersuchungen bestimmt. Dargestellt ist das Verhältnis der Fluoreszenzintensität bei 520 nm (Fluorescein-Emission angeregt durch Terbium-Emission) und 495 nm (Terbium-Emission). Alle Datenpunkte repräsentieren Durchschnittswerte von Triplikaten (+/- Standardabweichung).

Figur 2: Induktion der Korepressor-Peptid-Bindung an die GST-PPAR-beta/delta Ligandenbindedomäne (LBD) *in vitro* in Abhängigkeit von der Konzentration der erfindungsgemäßen Substanzen GSK0660, SCH138 (A), SCH149 (B) und SCH172 (C). Die Interaktion des Fluorescein-markierten SMRT-ID2 Peptids und der rekombinanten GST-PPAR beta/delta LBD gebunden durch einen Terbium-markierten anti-GST Antikörper wird durch TR-FRET bestimmt. Dargestellt ist das Verhältnis der Fluoreszenzintensität bei 520 nm (Fluorescein-Emission angeregt durch Terbium-Emission) und 495 nm (Terbium-Emission). Alle Datenpunkte repräsentieren Durchschnittswerte von Triplikaten (+/- Standardabweichung).

Figur 3: Kompetitive *in vitro*-Ligandenbindung an die PPAR-Subtypen alpha, beta/delta und gamma.

Die Verdrängung des Liganden Fluormone® Pan-PPAR Green von den rekombinanten GST-PPAR alpha (A), beta/delta (B) und gamma (C) Ligandenbindedomänen (LBD) durch die erfindungsgemäßen Substanzen GSK0660, SCH138 (3.1), SCH149 (3.2), und SCH172 (3.3) wird durch TR-FRET Untersuchungen bestimmt. Dargestellt ist das Verhältnis der Fluoreszenzintensität bei 520 nm (Fluorescein-Emission angeregt durch Terbium-Emission) und 495 nm (Terbium-Emission). Alle Datenpunkte repräsentieren Durchschnittswerte von Triplikaten (+/- Standardabweichung).

Figur 4: Einfluss der erfindungsgemäßen Substanzen GSK0660, SCH138, SCH149 und SCH172 auf die Expression des *ANGPTL4*-Gens.

(A, B, C) Humane Myofibroblasten (WPMY-1) werden für 24 Stunden mit unterschiedlichen Konzentrationen der erfindungsgemäßen Substanzen behandelt sowie für 6 Stunden mit L165,041, RNA isoliert, die cDNA wird synthetisiert und analysiert durch qPCR mit L27 als Normalisierungsgen. (D, E, F) Peritoneale Mausmakrophagen werden für 24h mit den erfindungsgemäßen Substanzen behandelt, sowie ein Teil der Zellen für 6 Stunden mit L165,041. (G) Murine Myoblasten (C2C12) werden für 24 Stunden mit unterschiedlichen Konzentrationen der erfindungsgemäßen Substanzen behandelt. Im Anschluss erfolgt die RNA-Isolation, cDNA Synthese und qPCR wie bei (A, B, C). Die relative Expression wird kalkuliert in Relation zu DMSO-behandelten Zellen. Alle Werte sind Durchschnittswerte von Triplikaten (+/- Standardabweichung). Sterne (***, **, *) repräsentieren signifikante Unterschiede zu DMSO-behandelten Zellen (***: $p < 0,001$ nach t-Test; *: $p < 0.05$).

Figur 5: Einfluss der erfindungsgemäßen Substanzen auf die Induktion der *ANGPTL4*-Expression durch TGF-beta2 in der Brustkrebszelllinie MDA-MB-231.

Die humane Brustkrebszelllinie MDA-MB-231 wird für 24 Stunden mit 1 μM der erfindungsgemäßen Substanzen SCH138, SCH149 oder SCH172 vorbehandelt und anschließend für 6 Stunden mit TGF-beta2 (2 ng/ml) stimuliert. Die relative *ANGPTL4*-Expression wird mit qPCR bestimmt.

Figur 6: Induktion der Korepressor-Peptid-Bindung an die GST-PPAR-beta/delta Ligandenbindedomäne (LBD) durch die angegebenen Verbindungen. Die Interaktion des Fluorescein-markierten SMRT-ID2 Peptids und der rekombinanten GST-PPAR beta/delta LBD gebunden durch einen

Terbium-markierten anti-GST Antikörper wird durch TR-FRET bestimmt. Dargestellt ist das Verhältnis der Fluoreszenzintensität bei 520 nm (Fluorescein-Emission angeregt durch Terbium-Emission) und 495 nm (Terbium-Emission). Alle Datenpunkte repräsentieren Durchschnittswerte von Triplikaten (+/- Standardabweichung).

Figur 7: Kompetitive in vitro-Ligandenbindung an PPAR beta/delta.

Die Verdrängung des Liganden Fluormone® Pan-PPAR Green von der rekombinanten GST-PPAR beta/delta Ligandenbindedomäne (LBD) durch die erfindungsgemäßen Substanzen SCH 117, 136, 144, 143, 178, 174, 175, 151, 131, 169, und 133 wird durch TR-FRET Untersuchungen bestimmt. Dargestellt ist das Verhältnis der Fluoreszenzintensität bei 520 nm (Fluorescein-Emission angeregt durch Terbium-Emission) und 495 nm (Terbium-Emission). Alle Datenpunkte repräsentieren Durchschnittswerte von Triplikaten (+/- Standardabweichung).

Figur 8: Kompetitive in vitro-Ligandenbindung an PPAR beta/delta.

Die Verdrängung des Liganden Fluormone® Pan-PPAR Green von der rekombinanten GST-PPAR beta/delta Ligandenbindedomäne (LBD) durch die erfindungsgemäßen Substanzen SCH 117, 140, 141, 199, 139, 138, 179, 149, 148, 150, 158, 177, STI 055 und STI 108 wird durch TR-FRET Untersuchungen bestimmt. Dargestellt ist das Verhältnis der Fluoreszenzintensität bei 520 nm (Fluorescein-Emission angeregt durch Terbium-Emission) und 495 nm (Terbium-Emission). Alle Datenpunkte repräsentieren Durchschnittswerte von Triplikaten (+/- Standardabweichung).

Figur 9: Einfluss auf die Agonist induzierte Transkriptionsaktivität von LexA-PPAR α (A), LexA-PPAR β/δ (B) und LexA-PPAR γ (C).

NIH3T3 wurden mit einem Luciferasereporterplasmid transfiziert, das mehrere LexA Bindungsstellen enthält. Die inhibitorischen Liganden SCH138 und SCH172 anschließend hinzugegeben (1 μ M für 48 h), gefolgt von den jeweiligen PPAR Agonisten (PPAR α Agonist GW7647 (300 nM), PPAR β/δ Agonist L165,041 (1 μ M), PPAR γ Agonist GW1929 (300 nM)). Dargestellt sind die Induktionswerte, die die Luciferaseaktivität wiedergeben von Zellen, die mit Agonist behandelt wurden und solchen, die nur mit Lösungsmittel behandelt wurden.

Figur 10: Korepressor Anbindung an PPAR β/δ .

Dargestellt ist der Einfluss von SCH172 auf die Rekrutierung von HDAC3 an den *ANGPTL4* Promoter in WPMY-1 Myofibroblasten bestimmt durch ChIP. Zellen wurden mit SCH172, Lösungsmittel oder der Vergleichsverbindung behnadelt (1 μ M, 30 min). wurde vervielfältigt mit Primern, die *ANGPTL4* PPREs (A) oder einen Kontrollbereich umfassen (B). Die relative Menge der vervielfältigten DNA in den Immunopräzipitaten wurde im Vergleich mit 1% der eingesetzten DNA berechnet.

Figur 11: Pharmakologische Kinetik in Mäusen. SCH138 und SCH172 wurden sowohl intravenös (A, Dosis 1 mg/kg) als auch oral (B, Dosis 5 mg/kg) verabreicht und die Blutproben wurden über HPLC-MS/MS analysiert. Dargestellt ist der Wirkstoffgehalt im Plasma über die Zeit nach der Verabreichung. Beide Verbindungen waren nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar.

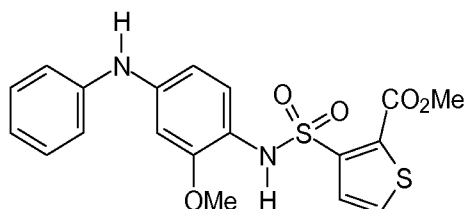
Figur 12: Inverse PPAR β/δ Agonisten haben keinen Einfluss die Menge an Integrin $\beta 1$ und $\beta 5$ auf der Oberfläche von MDA-MB-231 Zellen. Die Zellen wurden mit Lösungsmittel (schwarz) oder SCH172 (graue Linie) behandelt (1 μ M, 6 h) und unter Verwendung von Antikörpern spezifisch für Integrin $\beta 1$ und $\beta 5$ durch FACS analysiert.

Figur 13: Einfluss der erfindungsgemäßen Substanz SCH172 auf die Induktion der *ANGPTL4*-Expression durch TGF-beta2 in WPMY-1 Myofibroblasten. Die humane Brustkrebszelllinie MDA-MB-231 wird für 24 Stunden mit 1 μ M der erfindungsgemäßen Substanzen SCH138, SCH149 oder SCH172 vorbehandelt und anschließend für 6 Stunden mit TGF-beta2 (2 ng/ml) stimuliert. Die relative *ANGPTL4*-Expression wird mit qPCR bestimmt. Als Vergleichsverbindung wurde GKS3787 (4-Chlor-N-[2-[[5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl]sulfonyl]ethyl]benzamid) verwendet.

Figur 14: Invasion von MDA-MB-231 Krebszellen in eine dreidimensionale Matrigelmatrix. **A** Die erfindungsgemäße Verbindung SCH172 inhibiert die Invasion von MDA-MB-231 Brustkrebszellen in eine dreidimensionale Matrigelmatrix. Dargestellt ist der vergleich zur Invasion wenn kein inverser PPAR β/δ Agonist dem System beigefügt ist (nichts).

Beispiele

Die Beispiele der vorliegenden Erfindung dienen dazu die Wirkung und die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu veranschaulichen. Einige Beispiele sind dabei parallel mit Vergleichsverbindungen durchgeführt worden. Eine häufig verwendete Vergleichsverbindung ist GSK0660, die nicht zu den erfindungsgemäßen Verbindungen zu zählen ist und die folgende chemische Struktur aufweist:



Beispiel 1: Charakterisierung der erfindungsgemäßen Substanzen

PPAR beta/delta Subtyp-spezifische Bindung der erfindungsgemäßen Substanzen

A) Die kompetitive Ligandenbindung der erfindungsgemäßen Substanzen wurde in vitro mit Hilfe von zeitaufgelöstem Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfer (TR-FRET) durch Konkurrenz mit dem kommerziell erhältlichen fluoreszierenden Fluormone® Pan-PPAR-Green um die Bindung an das Fusionsprotein GST-PPAR beta/delta LBD (GST=Glutathion S-Transferase; LBD=Liganden-Bindungsdomäne) (Invitrogen, Darmstadt, Deutschland) in einem VICTOR3V Multilabel Counter (WALLAC 1420; PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Rodgau, Deutschland) gemessen. Die Messung erfolgt in 100 mM KCl, 20 mM Tris pH 7.9, 0.01% Triton X100 and 1 µg/µL bovinem Serumalbumin. GST ist dem Fachmann als geeigneter Fusionspartner für Proteine bekannt. Dazu wird das Verhältnis der Fluoreszenzintensitäten bei 520 nm (Fluorescein-Emission angeregt durch Terbium-Emission) und bei 495 nm (Terbium-Emission) bestimmt. Fig. 1 A - C zeigt für die erfindungsgemäßen Substanzen SCH138, SCH149 und SCH172 eine signifikante Konkurrenzeffizienz.

B) Die Liganden-induzierte Bindung des kommerziell erhältlichen Fluorescein-markierten Korepressor-Peptids SMRT-ID2 (HASTNMGLEAIIRKALMGKYDQW) (Invitrogen, Darmstadt, Deutschland) an GST-PPAR beta/delta wird beispielsweise im TR-FRET-Verfahren mit Hilfe eines Terbium-markierten anti-GST-Antikörpers in einem VICTOR3V Multilabel Counter (WALLAC 1420; PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Rodgau, Deutschland) gemessen. Die Messung erfolgt in einem

Puffer aus 100 mM KCl, 20 mM Tris pH 7.9, 0.01% Triton X100 and 1 µg/µL bovinem Serumalbumin. Fig. 2 A - C zeigt deutlich die Interaktion zwischen SMRT-ID2 und GST-PPAR beta/delta LBD für die erfindungsgemäßen Substanzen SCH138, SCH149 und SCH172 in Abhängigkeit von der eingesetzten Konzentration. Gleichfalls zeigt Fig. 6 deutlich die Interaktion zwischen SMRT-ID2 und GST-PPAR beta/delta LBD für die erfindungsgemäßen Substanzen SCH117 und SCH172 in Abhängigkeit von der eingesetzten Konzentration ganz im Gegensatz zu den dargestellten Vergleichsverbindungen die keine nennenswerte Korepressor-Induktion an GST-PPAR beta/delta aufweisen.

C) Die Subtyp-Spezifität der erfindungsgemäßen Substanzen für den PPAR-Subtyp beta/delta wurde *in vitro* anhand von TR-FRET Messungen durch Kompetition mit dem fluoreszierenden Fluormone® Pan-PPAR-Green um die Bindung an die Fusionsproteine GST-PPAR alpha, beta/delta oder gamma LBD (GST=Glutathion S-Transferase; LBD=Liganden-Bindungsdomäne) (Invitrogen, Darmstadt, Deutschland) in einem VICTOR3V Multilabel Counter (WALLAC 1420; PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Rodgau, Deutschland) bestimmt. Die Messung erfolgt in 100 mM KCl, 20 mM Tris pH 7.9, 0.01% Triton X100 and 1 µg/µL bovinem Serumalbumin. Fig. 3.1 A - C bis 3.3 A - C zeigen für die erfindungsgemäßen Substanzen SCH138, SCH149 und SCH172 eine signifikante Kompetitionseffizienz ausschließlich für den PPAR-Subtyp beta/delta.

Einfluss der erfindungsgemäßen Substanzen auf die Transkription von PPAR beta/delta-Zielgenen

Der Einfluss der erfindungsgemäßen Substanzen auf durch PPAR-beta/delta regulierte Gene wie beispielsweise *ANGPTL4*, welches für das Angiopoietin-ähnliche Protein ANGPTL4 kodiert, wird in verschiedenen Zellen mit einer Konfluenz von 70% bis 80% in einer 6-well-Zellkulturplatte getestet. Dazu werden kultivierte humane Myofibroblasten (WPMY-1), murine Myoblasten (C2C12), peritoneale Makrophagen der Maus oder Zellen der humanen Brustkrebszelllinie MDA-MB-231 mit den erfindungsgemäßen Substanzen für 24 Stunden behandelt. Die Zellen der Brustkrebszelllinie werden zusätzlich für 6 Stunden mit TGF-beta2 (2 ng/ml), welches kommerziell erhältlich ist, stimuliert. Die humanen Myofibroblasten werden zusätzlich für 6 Stunden mit L165,041 (500 nM) stimuliert. Anschließend wird aus den Zellen RNA mit dem Fachmann bekannten Methoden isoliert und in einer dem Fachmann ebenfalls bekannten quantitativen PCR (qPCR, Realtime qPCR, RT-qPCR) analysiert. Dazu wird cDNA von 0,25 µg bis 1 µg RNA mit Hilfe von oligo(dT)-Primern und einem kommerziell erhältlichen cDNA-Synthese-Kit synthetisiert. Die qPCR wird anschließend in einem Mx3000P RT-qPCR System (Stratagene, La Jolla,

Kalifornien, USA) nach Angaben des Herstellers mit 40 Zyklen und einer Annealing-Temperatur von 60°C mit beispielsweise humanen *ANGPTL4* Primern (fw: GATGGCTCAGTGGACTTCAACC; rv: CCCGTGATGCTATGCACCTTC) und dem dem Fachmann bekannten ribosomalen *I27* (fw: AAAGCCGTCATCGTGAAGAAC; rv: GCTGTCACTTTCCGGGGATAG) als Normalisierungsgen durchgeführt. Fig. 4 A - G zeigen, dass die relative Expression des *ANGPTL4*-Gens durch die erfindungsgemäßen Substanzen SCH138, SCH149 und SCH172 im Vergleich zur Kontrolle (DMSO-behandelte Zellen) reduziert wird. Der entsprechende IC₅₀-Wert (mittlere inhibitorische Konzentration) für die erfindungsgemäßen Substanzen beträgt maximal 75 nM in C2C12 Zellen. Fig. 5 zeigt, dass die Behandlung der Brustkrebszelllinie MDA-MB-231 mit den erfindungsgemäßen Substanzen die inverse Agonisten von PPAR-beta/delta darstellen, zu einem Verlust der Induktion der *ANGPTL4*-Expression durch TGF-beta2 führt.

Transkription, Genexpression und Chromatin Analyse

Luziferasereporter-Assays wurden durchgeführt und bewertet wie bereits beschrieben. (*FEBS J.* 2006, 273, 170–179. *Hum. Gene Ther.* 1998, 9, 2653–2659. *Mol. Pharmacol.* 2011, 80, 828–838. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 29469–29479. *Nucleic Acids Res.* 2011, 39, 119–131.)

Pharmakologische Kinetikstudien in Mäusen

Pharmakologische *in vivo* Kinetikstudien wurden in der Weise durchgeführt, dass die untersuchten Verbindungen in DMSO/Solutol HS 15/PBS, pH 7.4 (5/5/90, v/v/v) formuliert wurden und intravenös (1 mg/kg, Injektion in Schwanzvene) bzw. oral (5 mg/kg, Magensondenernährung) an männliche CD-1 Mäuse verabreicht wurden. Blutproben wurden zu acht Zeitpunkten nach Injektion durch parallele Abnahme genommen (jeweils drei Mäuse). Plasmaproben wurden durch Acetonitrilpräzipitation weiterverarbeitet und über HPLS-MS/MS analysiert, gefolgt von üblichen Verfahren.

Dreidimensionaler Matrigelinvasionsassay

MDA-MB-231 Zellen wurden für 48 Stunden mit SCH172 behandelt (1 µM) oder mit DMSO (1:10.000) als Lösungsmittelkontrolle. Transwell inserts (Thincerts, Greiner Bio-One) wurden mit 50 µl Wachstumsförderer-reduziertem Matrigel (BD Biosciences) bei 5 µg/µl beschichtet und die Zellinvasion wurde essentiell analysiert. Zellen wurden dafür geerntet und 15000 Zellen wurden auf dem Boden der Transwell inserts gesät und für eine Stunde anwachsen gelassen. Die Transwell inserts wurden invertiert und Medium mit SCH172 oder DMSO wie oben beschrieben in das obere Kompartiment (mit 10% FCS) und in das untere Kompartiment (mit 0,5% FCS) zugegeben. Zellen wurden nach 24 Stunden mit 8% Formaldehyd fixiert, gefärbt wie

angedeutet und die invasierten Zellen wurden von 6 zufällig ausgewählten Bereichen von den Transwell inserts unter Verwendung eines konfokalem Mikroskops (Zeiss LSM 700) quantifiziert. ANGPTL4 Peptide (Enzo Life Science) wurden bei 100 μ M in die Matrix eingebettet und TGF β 2 (2 ng/ml) wurde zu der oberen Kammer der Transwell inserts wie angedeutet zugegeben.

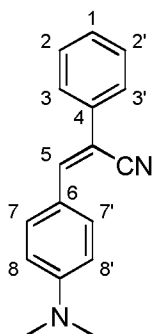
Beispiel 2: Allgemeine Synthesebeschreibung

Als Ausgangsmaterialien dienen kommerziell erhältliche sowie nach bekannten Synthesen darstellbare aromatische Aldehyde und Ketone sowie Benzyl-derivate, bevorzugt für R¹ sind Nitrile. Bevorzugte Basen sind Kaliumhydroxid oder Pyrrolidin unter deren Katalyse die Umsetzung bei Raumtemperatur oder 60 °C in geeigneten Lösungsmitteln (bevorzugt Methanol) 1–48 Stunden erfolgt. Ferner können bei geeigneter Abgangsgruppe (bevorzugt Brom in Position R⁹–R¹¹) Amine über eine Buchwald-Hartwig-Reaktion an Position R⁹–R¹¹ eingeführt werden (Bsp.: 151, 169, 174, 175, 178). Bevorzugtes Katalysatorsystem ist Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) mit tri-*tert*-Butylphosphin bzw. 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und Natrium *tert*-butanolat in Toluol bei 80 °C und einer Reaktionszeit von zwei Stunden.

Weitere Modifikationen beinhalten die Reduktion von Nitrogruppen mit Zinn(II)chlorid (Bsp.: 125) zu primären Aminen, Hydrierung der zentralen Doppelbindung mit Palladiumkatalysatoren (Bsp.: 127) und Cyclisierungen mit geeigneten Reagenzien wie Triethylphosphit (Bsp.: 161).

Beispiel 3: (Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-phenylacrylnitril (SCH117):

Zu einer Lösung von Benzylcyanid (0.400 ml, 3.47 mmol, 1 eq.) und 4-Dimethylaminobenzaldehyd (517 mg, 3.47 mmol, 1 eq.) in MeOH (5 ml) wurde Kaliumhydroxid (194 mg, 3.47 mmol, 1 eq) zugegeben. Nach einer Stunde wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Wasser und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet um die Titelverbindung (555 mg, 2.24 mmol, 65 % Ausbeute) als gelben Feststoff zu erhalten.

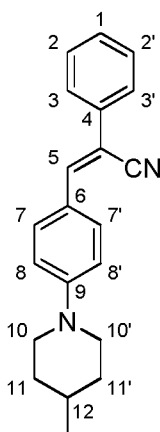


¹H-NMR (CDCl₃, 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.06 (s, 6H; CH₃), 6.73 (psd, 2H; ³J + ⁵J = 9.2 Hz; H-8), 7.32 (dt, 1H; ³J = 7.3, ⁴J = 1.2 Hz; H-1), 7.38–7.44 (m, 2H; H-2), 7.41 (s, 1H; H-5), 7.62–7.65 (m, 2H; H-3), 7.86 (psd, 2H; ³J + ⁵J = 8.9 Hz; H-7). MS (EI⁺): m/z (%) = 248 (100, M⁺). HRMS (EI⁺): berechnet: 248.131349, gefunden 248.131279. EA: berechnet: 82.22 % C, 6.49 % H; 11.28 % N gefunden 82.14 % C, 6.54 % H; 11.22 % N. Schmelzpunkt (nicht korrigiert): 138 °C.

Beispiel 4: Herstellung von SCH151

(Z)-3-[4-(4-Methylpiperidin-1-yl)phenyl]-2-phenylacrylnitril (SCH151):

(Z)-3-(4-Bromphenyl)-2-phenylacrylnitril (SCH102, 200 mg, 0.70 mmol, 1 eq.), 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (32.9 mg, 0.053 mmol, 0.075 eq.), Natrium *tert*-butanolat (101 mg, 1.06 mmol, 1.5 eq.) und Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (32.2 mg, 0.035 mmol, 0.05 eq.) wurden unter Argon Atmosphäre in trockenem Toluol (4 ml) suspendiert und nach Zugabe von 4-Methylpiperidin (166 μ l, 1.41 mmol, 2 eq.) für 17 Stunden bei 80 °C in einem geschlossenem Druckgefäß gerührt. Anschließend wurde die Suspension über Celite abfiltriert und das Filtrat auf Kieselgel absorbiert. Säulenchromatographie (*iso*Hexan:Dichlormethan = 5:2) ergab die Titelverbindung (195 mg, 0.65 mmol, 92% Ausbeute) als gelben Feststoff.

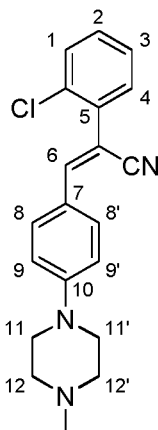


$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 0.90 (d, 3H; $^3J = 6.4$ Hz; CH_3), 1.08–1.20 (sm, 2H; H-11), 1.50–1.63 (sm, 1H; H-12), 1.62–1.69 (sm 2H; H-11), 2.76–2.85 (sm, 2H; H-10), 3.85–3.93 (sm, 2H; H-10), 7.00 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-8), 7.31–7.36 (sm, 1H; H-1), 7.41–7.47 (sm, 2H; H-2), 7.63–7.68 (sm, 2H; H-3), 7.78 (s, 1H; H-5), 7.83 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 302 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 302.178299, gefunden 302.178744.

Beispiel 5: Herstellung von SCH195

(Z)-2-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]acrylnitril (SCH195)
(dihydrochlorid)

Zu einer Lösung von 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)benzaldehyd (200 mg, 1.96 mol, 1eq.) und 2-(2-Chlorphenyl)acetonitril (297 mg, 125 μ L, 1.96 mmol, 1 eq.) in Methanol (1.5 mL) wurde Pyrrolidin (139 mg, 81 μ L, 1.96 mmol, 1eq.) gegeben und für 50 h auf 60 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Kieselgel absorbiert und säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol = 0–25 % über 10 min) getrennt. Fällern mit Salzsäure (5–6 M in Isopropanol) aus Ethylacetat ergab die Titelverbindung (181 mg, 0.81 mmol, 41 % Ausbeute) als leicht gelben Feststoff.

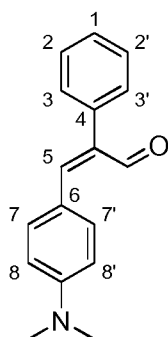


$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.77 (d, 3H; J = 4.8 Hz; CH_3), 3.03–3.15 (sm, 2H; H-12), 3.22–3.31 (sm, 2H; H-12), 3.41–3.49 (sm, 2H; H-11), 4.00–4.08 (sm, 2H; H-11), 7.12 (psd, 2H; $^3J + ^5J$ = 9.2 Hz; H-9), 7.41–7.47 (m, 3H; H-2+3+6), 7.52–7.58 (m, 2H; H-1+4), 7.86 (psd, 2H; $^3J + ^5J$ = 9.2 Hz; H-8), 11.20 (bs, 1H; HCl). MS (EI+): m/z (%) = 337 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 337.134576, gefunden 337.134666.

Beispiel 6: Herstellung von SCH181

(Z)-3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-phenylacrylaldehyd (SCH181)

Zu einer Lösung von (Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-phenylacrylnitril (SCH117, 500 mg, 2.02 mmol, 1eq.) in wasserfreiem Toluol (20 mL) wurde bei -78 °C Diisobutylaluminiumhydrid (1.5 M in Toluol, 2.73 mL, 4.03 mmol, 2eq.) über eine Stunde zugetropft. Nach weiteren zwei Stunden bei -78 °C wurde über eine Stunde auf 0 °C erwärmt und mit ges. Natrium-Kaliumtartrat-Lösung gequencht. Es wurde mit Diethylether verdünnt und die organische Phase mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und auf Kieselgel absorbiert. Säulenchromatographie (*iso*Hexan/Dichlormethan = 1:1) ergab die Titelverbindung (263 mg, 1.5 mmol, 52 % Ausbeute) als orangegelben Feststoff.



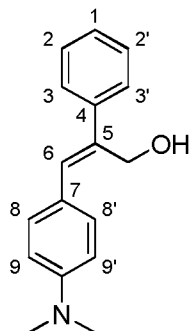
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.89 (s, 3H, CH_3), 6.52 (psd, 2H, $^3J + ^5J$ = 8.9 Hz; H-8), 7.02 (psd, 2H, $^3J + ^5J$ = 8.9 Hz; H-7), 7.08–7.11 (m, 2H, H-3), 7.33–7.43 (m, 3H, H-1+2), 7.45 (s, 1H, H-5), 9.56 (s, 1H, CHO). MS (ESI+): m/z (%) = 274 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Beispiel 7: Herstellung von SCH187

(Z)-3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-phenylprop-2-en-1-ol (SCH187)

Zu einer Lösung von (Z)-3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-phenylacrylaldehyd (SCH181, 100 mg, 0.40 mol, 1 eq.) und Cer(III)chlorid (98 mg, 0.40 mg, 1eq.) in Methanol (3 mL) wurde bei 0 °C Natriumborhydrid (15.1 mg, 0.40 mmol, 1 eq.) zugegeben. Nach 30 min bei 0 °C wurde mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase erst mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit ges.

Kochsalzlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Säulenchromatographie des Filtrats (Dichlormethan/Methanol = 19:1) ergab die Titelverbindung (85 mg, 0.33 mmol, 83 % Ausbeute) als weißen Feststoff.

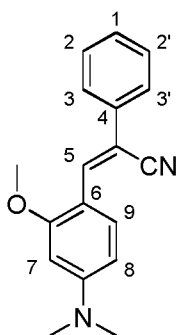


$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.89 (s, 6H; CH_3), 4.43 (d, 2H; $J = 1.1$ Hz; CH_2), 6.48–6.56 (m, 2H, H-9), 6.57 (s, 1H, H-6), 6.90 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8), 7.25–7.32 (m, 3H, H-1+2), 7.33–7.38 (m, 2H, H-3).

Beispiel 8: Herstellung von SCH194

(Z)-3-[4-(Dimethylamino)-2-methoxyphenyl]-2-phenylacrylnitril (SCH194)

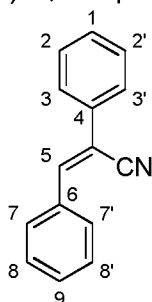
Zu einer Lösung von Benzylcyanid (163 mg, 161 μL , 1.40 mmol, 1 eq.) und 4-(Dimethylamino)-2-methoxybenzaldehyd (250 mg, 1.40 mmol, 1 eq.) in Methanol (2 mL) wurde Pyrrolidin (198 mg, 231 μL , 2.79 mmol, 2 eq.) gegeben. Nach 24 h wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Wasser und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet um die Titelverbindung (308 mg, 1.11 mmol, 79 % Ausbeute) als gelben Feststoff zu erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.07 (s, 6H; NCH_3), 3.88 (s, 3H; OCH_3), 6.18 (s, 1H; H-7), 6.40 (dd, 1H; $^3J = 8.9$, $^4J = 1.8$ Hz; H-8), 7.27–7.32 (sm, 1H; H-1), 7.37–7.42 (m, 2H; H-2), 7.63–7.67 (m, 2H; H-3), 7.93 (s, 1H; H-5), 8.26 (d, 1H; $^3J = 8.9$ Hz; H-9). MS (EI+): m/z (%) = 278 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 278.141913, gefunden 278.138746. EA: berechnet: 77.67 % C, 6.52 % H; 10.06 % N, gefunden: 77.52 % C, 6.51 % H; 9.88 % N.

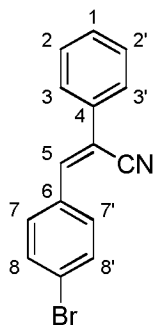
Beispiele 9 – 67: Charakterisierung der Verbindungen

(Z)-2,3-Diphenylacrylnitril (SCH101)



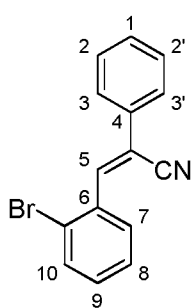
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 7.38–7.50 (m, 6H; H-1+2+9+8), 7.55 (s, 1H; H-5), 7.68–7.70 (m, 2H; H-3), 7.89–7.91 (m, 2H; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 205 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 205.089149, gefunden 205.090917. EA: berechnet: 87.77 % C, 5.40 % H; 6.82 % N, gefunden: 87.72 % C, 5.62 % H; 6.89 % N.

(Z)-3-(4-Bromophenyl)-2-phenylacrylnitril (SCH102)



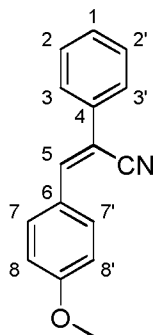
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 7.39–7.48 (m, 4H; H-1+2+5), 7.60 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.7$ Hz; H-8), 7.65–7.68 (m, 2H; H-3), 7.76 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.5$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 283/285 (95, M^+), 204 (100, $[\text{M-Br}]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 284.997614, gefunden 284.997165. EA: berechnet: 63.40 % C, 3.55 % H; 4.93 % N, gefunden: 63.44 % C, 3.79 % H; 4.91 % N.

(Z)-3-(2-Bromophenyl)-2-phenylacrylnitril (SCH107)



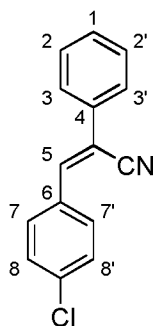
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 7.30 (dt, 1H; $^3J = 7.6$, $^4J = 1.6$ Hz; H-1), 7.41–7.50 (m, 4H; H-2+H-3), 7.67 (dd, 1H; $^3J = 8.0$, $^4J = 1.1$ Hz; H-7), 7.71–7.74 (m, 2H; H-8+H-9), 7.84 (s, 1H; H-5), 8.07 (dd, 1H; $^3J = 7.8$, $^4J = 1.6$ Hz; H-10). MS (EI+): m/z (%) = 283/285 (42, M^+), 204 (100, $[\text{M-Br}]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 282.999661, gefunden 283.000236. EA: berechnet: 63.40 % C, 3.55 % H; 4.93 % N, gefunden: 63.27 % C, 3.66 % H; 5.11 % N.

(Z)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylacrylnitril (SCH108)



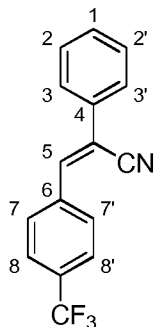
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.86 (s, 3H; CH_3), 6.98 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8), 7.36–7.39 (sm, 1H; H-1), 7.41–7.45 (m, 2H; H-7), 7.46 (s, 1H; H-5), 7.63–7.66 (m, 2H; H-3), 7.89 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.5$ Hz; H-2). MS (EI+): m/z (%) = 235 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 235.099714, gefunden 235.103443. EA: berechnet: 81.68 % C, 5.57 % H; 5.95 % N, gefunden: 81.58 % C, 5.64 % H; 5.94 % N.

(Z)-3-(4-Chlorophenyl)-2-phenylacrylnitril (SCH109)



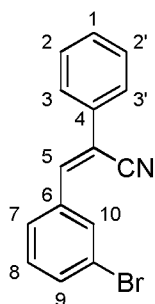
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 7.38–7.47 (m, 5H; H-1+H-2+H-3), 7.48 (s, 1H; H-5), 7.65–7.68 (m, 2H; H-8), 7.83 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.5$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 239 (93, M^+), 204 (100, $[\text{M-Cl}]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 241.047227, gefunden 241.047909. EA: berechnet: 75.16 % C, 4.21 % H; 5.84 % N, gefunden: 75.07 % C, 4.49 % H; 5.87 % N.

(Z)-2-Phenyl-3-[4-(trifluormethyl)phenyl]acrylnitril (SCH110)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 7.41–7.50 (m, 3H; H-1+H-2), 7.57 (s, 1H; H-5), 7.68–7.74 (m, 4H; H-3+H-8), 7.98 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.5$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 273 (100, M^+), 204 (25, $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 273.076534, gefunden 273.077826. EA: berechnet: 70.33 % C, 3.69 % H; 5.13 % N, gefunden: 70.50 % C, 4.09 % H; 5.11 % N.

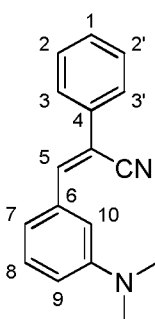
(Z)-3-(3-Bromphenyl)-2-phenylacrylnitril (SCH114)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 7.35 (t, 1H; $^3J = 7.9$ Hz; H-8), 7.40–7.49 (m, 4H; H-1+H-2+H-5), 7.56 (dq, 1H; $^3J = 8.0$, $^4J = 0.9$ Hz; H-9), 7.65–7.68 (m, 2H; H-3), 7.89 (dq, 1H; $^3J = 7.8$, $^4J = 0.9$ Hz; H-7), 7.93 (t, 1H; $^4J = 1.8$ Hz; H-10). MS (EI+): m/z (%) = 283/285 (71, M^+), 204 (100, $[\text{M}-\text{Br}]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 284.997614, gefunden 284.001532.

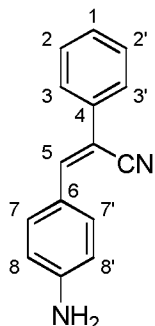
SCH117 siehe oben

(Z)-3-[3-(Dimethylamino)phenyl]-2-phenylacrylnitril (SCH122)



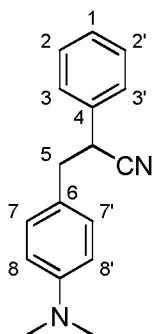
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.74 (s, 6H; CH_3), 6.45 (t, 1H; $^4J = 2.1$ Hz; H-10), 6.53 (dt, 1H; $^3J = 7.6$, $^4J = 0.7$ Hz; H-9), 6.65 (dd, 1H; $^3J = 8.1$, $^4J = 2.1$ Hz; H-7), 7.10 (t, 1H; $^3J = 8.0$ Hz; H-8), 7.31–7.45 (m, 6H; H-1+2+3+5). MS (EI+): m/z (%) = 248 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 248.131349, gefunden 248.136093. EA: berechnet: 82.22 % C, 6.49 % H; 11.28 % N, gefunden: 81.88 % C, 6.72 % H; 11.18 % N.

(Z)-3-(4-Aminophenyl)-2-phenylacrylnitril (SCH125)



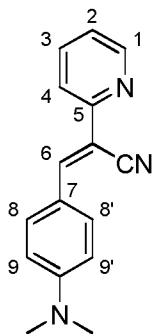
$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 5.97 (s, 2H; NH_2), 6.62 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.5$ Hz; H-8), 7.29–7.34 (sm, 1H; H-1), 7.39–7.45 (m, 2H; H-2), 7.60–7.64 (m, 2H; H-3), 7.69 (s, 1H; H-5), 7.71 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.7$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 220 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 220.100048, gefunden 220.099022.

3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-phenylpropionitril (SCH127)



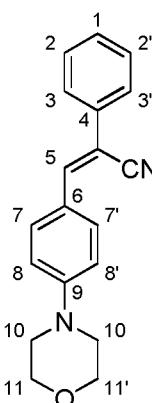
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.93 (s, 6H; CH_3), 3.07 (sm, 2H; H-5), 3.94 (dd, 1H; $^3J = 6.4$, $^3J = 8.2$ Hz; CH-CN), 6.67 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 7.3$ Hz; H-8), 7.01 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.7$ Hz; H-7), 7.25–7.39 (m, 5H; H-1+2+3). MS (EI+): m/z (%) = 250 (7, M^+), 134 (100, $[\text{CH}_2\text{PhNMe}_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 250.146999, gefunden 250.148003. EA: berechnet: 81.56 % C, 7.25 % H; 11.19 % N, gefunden: 81.39 % C, 7.10 % H; 11.03 % N.

(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(pyridin-2-yl)acrylnitril (SCH129)



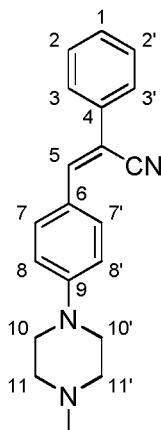
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.07 (s, 6H; CH_3), 6.72 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-9), 7.18 (ddd, 1H; $^3J = 7.1$, $^3J = 4.8$, $^4J = 1.4$ Hz; H-2), 7.68 (dt, 1H; $^3J = 8.0$, $^5J = 1.1$ Hz; H-4), 7.72 (ddd, 1H; $^3J = 8.0$, $^3J = 7.3$, $^4J = 1.8$ Hz; H-3), 7.97 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8), 8.33 (s, 1H; H-6), 8.59 (dq, 1H; $^3J = 4.8$, $^5J = 0.9$ Hz; H-1). MS (EI+): m/z (%) = 249 (100, M^+), 249 (96, $[\text{M-H}]^+$), 232 (20, $[\text{M-CH}_4\text{H}]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 249.126598, gefunden 249.128778. EA: berechnet: 77.08 % C, 6.06 % H; 16.85 % N, gefunden: 76.81 % C, 6.10 % H; 16.79 % N.

(Z)-3-(4-Morpholinphenyl)-2-phenylacrylnitril (SCH131)



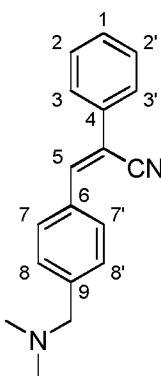
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.29 (dd, 4H; $^3J = 5.0$, $^3J = 4.8$ Hz; H-10), 3.87 (dd, 4H; $^3J = 5.0$, $^3J = 4.8$ Hz; H-11), 6.92 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8), 7.32–7.38 (m, 1H; H-1), 7.42 (s, 1H; H-5), 7.39–7.45 (m, 2H; H-2), 7.62–7.66 (m, 2H; H-3), 7.87 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 290 (100, M^+), 232 (71, $[\text{M-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2]^+$), 204 (29, $[\text{M-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 290.141913, gefunden 290.144040. EA: berechnet: C. 78.59 % C, 6.25 % H; 9.65 % N, gefunden: 78.39 % C, 6.33 % H; 9.47 % N.

(Z)-3-[4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-phenylacrylnitril (SCH132)



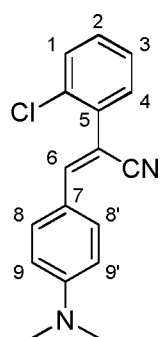
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.19 (s, 3H; CH_3), 2.41 (t, 4H; $^3J = 5.0$ Hz; H-10), 3.30 (t, 4H; $^3J = 5.0$ Hz; H-11), 7.02 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-8), 7.32–7.37 (sm, 1H; H-1), 7.41–7.47 (m, 2H; H-2), 7.64–7.69 (m, 2H; H-3), 7.81 (s, 1H; H-5), 7.84 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 303 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 303.173548, gefunden 303.171852. EA: berechnet: 79.17 % C, 6.98 % H; 13.85 % N, gefunden: 78.95 % C, 7.01 % H; 13.86 % N.

(Z)-3-{4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}-2-phenylacrylnitril (SCH136) (Hydrochlorid)



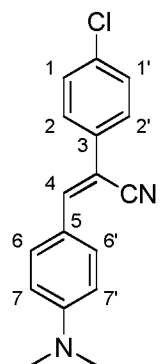
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.68 (s, 6H; CH_3), 4.31 (s, 2H; CH_2), 7.42–7.47 (sm, 1H; H-1), 7.48–7.54 (m, 2H; H-2), 7.71–7.78 (m, 4H; H-3+8), 7.97 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.2$ Hz; H-7), 8.07 (s, 1H; H-5), 11.04 (bs, 1H; HCl). MS (EI+): m/z (%) = 262 (100, M^+), 218 (60, $[\text{M}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 262.146999, gefunden 262.145737.

(Z)-2-(2-Chlorophenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylnitril (SCH138)



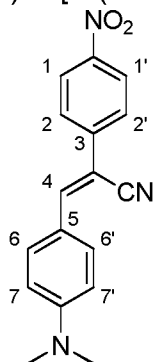
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.06 (s, 6H; CH_3), 6.73 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-9), 7.12 (s, 1H; H-6), 7.26–7.33 (m, 2H; H-2+3), 7.40–7.46 (m, 2H; H-1+4), 7.85 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8). MS (EI+): m/z (%) = 282 (100, M^+), 203 (27, $[\text{M}-\text{Cl}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 282.092376, gefunden 282.094431. EA: berechnet: 72.21 % C, 5.35 % H; 9.91 % N, gefunden: 72.43 % C, 5.53 % H; 10.00 % N. Schmelzpunkt (nicht korrigiert): 99 °C.

(Z)-2-(4-Chlorophenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylnitril (SCH139)



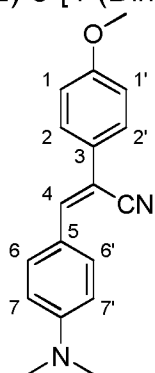
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.06 (s, 6H; CH_3), 6.74 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7), 7.35–7.38 (m, 3H; H2+4), 7.55 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.7$ Hz; H-1), 7.85 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-6). MS (EI+): m/z (%) = 282 (100, M^+), 203 (18, $[\text{M}-\text{Cl}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 282.092376, gefunden 282.093166. EA: berechnet: 72.21 % C, 5.35 % H; 9.91 % N, gefunden: 72.06 % C, 5.37 % H; 9.85 % N.

(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(4-nitrophenyl)acrylnitril (SCH140)



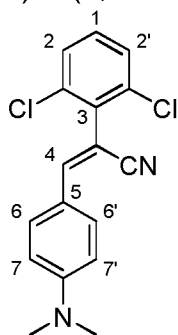
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.10 (s, 6H; CH_3), 6.73 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7), 7.54 (s, 1H; H-4), 7.77 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-2), 7.91 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-6), 8.25 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-1). MS (EI+): m/z (%) = 293 (100, M^+), 263 (77, $[\text{M} - (\text{CH}_3)_2]^+$), 247 (29, $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 293.116427, gefunden 293.115855. EA: berechnet: 69.61 % C, 5.15 % H; 14.33 % N, gefunden: 69.34 % C, 5.24 % H; 14.38 % N.

(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(4-methoxyphenyl)acrylnitril (SCH141)



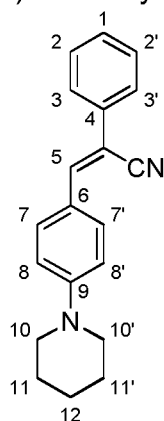
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.05 (s, 6H; NCH_3), 3.84 (s, 3H; OCH_3), 6.74 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 7.3$ Hz; H-7), 6.93 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-1), 7.30 (s, 1H; H-4), 7.56 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-2), 7.83 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-6). MS (EI+): m/z (%) = 278 (100, M^+), 263 (27, $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 278.141913, gefunden 278.144148. EA: berechnet: 77.67 % C, 6.52 % H; 10.06 % N, gefunden: 77.76 % C, 6.61 % H; 10.05 % N.

(Z)-2-(2,6-Dichlorophenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylnitril (SCH142)



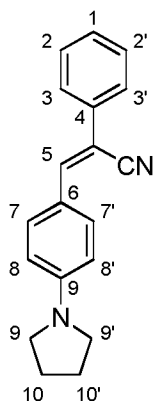
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.07 (s, 6H; CH_3), 6.72 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7), 6.93 (s, 1H; H-4), 7.24 (dd, 1H; $^3J = 8.7$, $^3J = 7.6$ Hz; H-1), 7.39 (d, 2H; $^3J = 7.6$ Hz; H-2), 7.86 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-6). MS (EI+): m/z (%) = 316 (100, M^+), 246 (24, $[\text{M} - 2\text{Cl}]^+$), 203 (25, $[\text{M} - 2\text{Cl} - \text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 316.053404, gefunden 316.051077. Schmelzpunkt (nicht korrigiert): 146 °C.

(Z)-2-Phenyl-3-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]acrylnitril (SCH143)



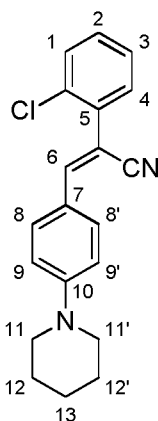
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 1.6–1.76 (m, 6H; H-11+12), 3.31–3.37 (m, 4H; H-10), 6.92 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 7.8$ Hz; H-8), 7.30–7.35 (m, 1H; H-1), 7.38–7.44 (m, 3H; H-2+5), 7.61–7.66 (m, 2H; H-3), 7.84 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 288 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 288.162649, gefunden 288.164001. EA: berechnet: 83.30 % C, 6.99 % H; 9.71 % N, gefunden: 83.23 % C, 7.14 % H; 9.81 % N.

(Z)-2-Phenyl-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]acrylnitril (SCH144)



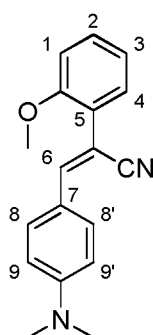
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.01–2.07 (sm, 4H; H-10), 3.34–3.40 (sm, 4H; H-9), 6.58 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8), 7.28–7.33 (sm, 1H; H-1), 7.37–7.43 (m, 3H; H-2+5), 7.61–7.65 (m, 2H; H-3), 7.86 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 274 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 274.146999, gefunden 274.144312.

(Z)-2-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]acrylnitril (SCH145)



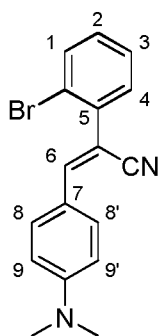
$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 1.53–1.59 (m, 6H, H-12+13), 1.32–1.37 (m, 4H, H-11), 6.99 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-9), 7.33 (s, 1H, H-6), 7.40–7.44 (m, 2H, H-2+3), 7.49–7.46 (m, 2H, H-1+4), 7.80 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8). MS (ESI+): m/z (%) = 323 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 345 (19, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(2-methoxyphenyl)acrylnitril (SCH148)



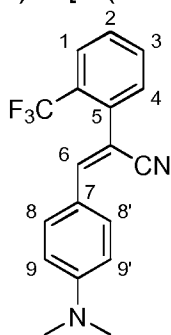
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.05 (s, 6H; NCH_3), 3.91 (s, 3H; OCH_3), 6.76 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 7.1$ Hz; H-9), 6.94 (dd, 1H; $^3J = 8.2$, $^4J = 0.7$ Hz; H-1), 6.99 (td, 1H; $^3J = 7.6$, $^4J = 1.1$ Hz; H-3), 7.28 (s, 1H; H-6), 7.32 (ddd, 1H; $^3J = 8.2$, $^3J = 7.4$, $^4J = 1.6$ Hz; H-2), 7.38 (dd, 1H; $^3J = 7.6$, $^4J = 1.6$ Hz; H-4), 7.84 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.7$ Hz; H-8). MS (EI+): m/z (%) = 278 (100, M^+), 248 (13, $[\text{M}-\text{OCH}_3-2\text{CH}_3]^+$), 235 (10, $[\text{M}-3\text{CH}_3]^+$), 147 (38, $[\text{Ph}(\text{OCH}_3)\text{CCN}]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 278.141913, gefunden 278.140550.

(Z)-2-(2-Bromphenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylnitril (SCH149)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.06 (s, 6H; CH_3), 6.72 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-9), 7.07 (s, 1H; H-6), 7.21 (ddd, 1H; $^3J = 7.6$, $^4J = 1.8$, $^5J = 0.5$ Hz; H-4), 7.35 (td, 1H; $^3J = 7.6$, $^4J = 1.4$ Hz; H-3), 7.41 (dd, 1H; $^3J = 7.6$, $^4J = 1.8$ Hz; H-2), 7.64 (dd, 1H; $^3J = 8.0$, $^4J = 1.1$ Hz; H-1), 7.85 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8). MS (EI+): m/z (%) = 326/328 (100, M^+), 203 (40, $[\text{M}-\text{Br}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 326.041860, gefunden 326.042488. EA: berechnet: 62.40 % C, 4.62 % H; 8.56 % N, gefunden: 62.34 % C, 4.79 % H; 8.44 % N. Schmelzpunkt (nicht korrigiert): 140 °C.

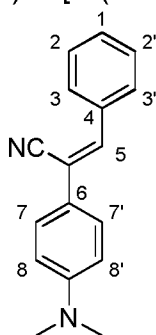
(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-[2-(trifluormethyl)phenyl]acrylonitril (SCH150)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.07 (s, 6H; CH_3), 6.80 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.2$ Hz; H-9), 6.98 (s, 1H; H-6), 7.46–7.52 (m, 2H; H-2+4), 7.56–7.61 (m, 1H; H-3), 7.72–7.76 (m, 1H; H-1), 7.82 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8). MS (EI+): m/z (%) = 316 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 316.118733, gefunden 316.117731. Schmelzpunkt (nicht korrigiert): 110 °C.

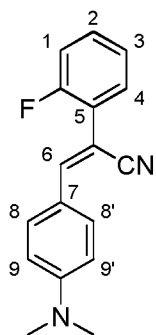
SCH151 siehe oben

(E)-2-[4-(Dimethylamino)phenyl]-3-phenylacrylonitril (SCH156)



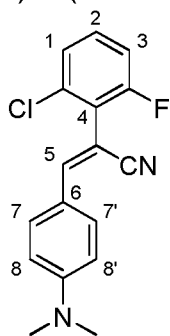
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.03 (s, 6H; CH_3), 7.76 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.0$ Hz; H-8), 7.35–7.47 (m, 4H; H-1+2+5), 7.57 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7), 7.82–7.86 (m, 2H; H-3). MS (EI+): m/z (%) = 248 (100, M^+), 204 (13, $[\text{M}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 248.131349, gefunden 248.131605.

(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(2-fluorophenyl)acrylonitril (SCH158)



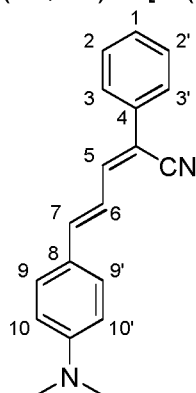
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.06 (s, 6H; CH_3), 6.71 (pas, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-9), 7.12 (ddd, 1H; $^3J_{\text{H,F}} = 11.2$, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.1$ Hz; H-1), 7.19 (td, 1H; $^3J = 7.6$, $^4J = 1.1$ Hz; H-3), 7.26–7.32 (sm, 1H; H-4), 7.42 (s, 1H; H-6), 7.54 (td, 1H; $^3J = 7.8$, $^4J = 1.8$ Hz; H-2), 7.86 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8). MS (EI+): m/z (%) = 266 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 266.121927, gefunden 266.123324. EA: berechnet: 76.67 % C, 5.68 % H; 10.52 % N, gefunden: 76.57 % C, 5.73 % H; 10.50 % N.

(Z)-2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylnitril (SCH159)



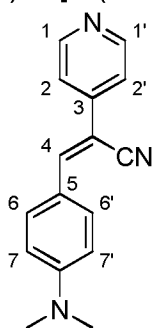
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.07 (s, 6H; CH_3), 6.74 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-8), 7.03 (s, 1H; H-5), 7.08 (sm, 1H; H-2), 7.25–7.29 (m, 2H; H-1+3), 7.87 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 300 (100, M^+), 221 (21, $[\text{M-N}(\text{CH}_3)_2\text{-Cl}]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 300.082955, gefunden 300.081259. EA: berechnet: 67.89 % C, 4.69 % H; 9.31 % N, gefunden: 67.70 % C, 4.82 % H; 9.33 % N.

(2Z,4E)-5-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-phenylpenta-2,4-diennitril (SCH166)



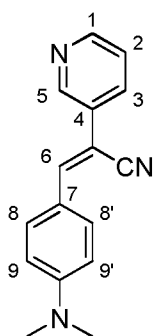
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.03 (s, 6H; CH_3), 6.70 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.0$ Hz; H-10), 6.94 (d, 1H; $^3J = 15.1$ Hz; H-7), 7.20 (dd, 1H; $^3J = 15.1$, $^3J = 11.2$ Hz; H-6), 7.28–7.34 (sm, 1H; H-1), 7.37–7.42 (m, 3H; H-2+5), 7.45 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.7$ Hz; H-9), 7.58–7.62 (m, 2H; H-3). MS (EI+): m/z (%) = 274 (100, M^+), 197 (31, $[\text{M-Ph}]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 274.146999, gefunden 274.146448.

(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(pyridin-4-yl)acrylnitril (SCH167)



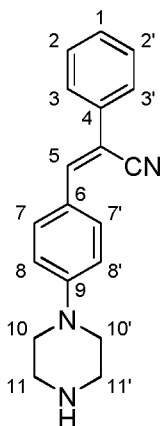
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.08 (s, 6H; CH_3), 6.71 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7), 7.52 (dd, 2H; $^3J = 6.4$, $^4J = 1.8$ Hz; H-2), 7.58 (s, 1H; H-4), 7.90 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-6), 8.59–8.62 (sm, 2H; H-1). MS (EI+): m/z (%) = 249 (100, M^+), 234 (19, $[\text{M-CH}_3]^+$), 206 (16, $[\text{M-N}(\text{CH}_3)_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 249.126598, gefunden 249.128587. EA: berechnet: 77.08 % C, 6.06 % H; 16.85 % N, gefunden: 76.82 % C, 6.15 % H; 16.91 % N.

(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(pyridin-3-yl)acrylnitril (SCH168)



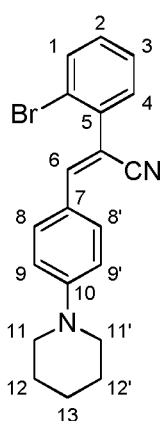
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.08 (s, 6H; CH_3), 6.72 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-9), 7.37 (dd, 1H; $^3J = 8.0$, $^3J = 4.8$ Hz; H-2), 7.43 (s, 1H; H-6), 7.88 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-8), 7.95 (ddd, 1H; $^3J = 8.0$, $^4J = 2.3$, $^4J = 1.8$ Hz; H-3), 8.54 (dd, 1H; $^3J = 4.8$, $^4J = 1.4$ Hz; H-1), 8.88 (d, 1H; $^4J = 2.5$ Hz; H-5). MS (EI+): m/z (%) = 249 (100, M^+), 234 (31, $[\text{M-CH}_3]^+$), 206 (22, $[\text{M-N}(\text{CH}_3)_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 249.126598, gefunden 249.123689. EA: berechnet: 77.08 % C, 6.06 % H; 16.85 % N, gefunden: 76.93 % C, 6.14 % H; 16.75 % N.

(Z)-2-Phenyl-3-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]acrylnitril (SCH169)

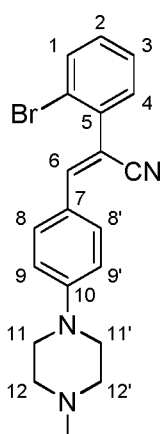


$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.77–2.81 (sm, 4H; H-11), 3.19–3.23 (sm, 4H; H-12), 6.99 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-8), 7.31–7.37 (sm, 1H; H-1), 7.41–7.47 (m, 2H; H-2), 7.64–7.68 (m, 2H; H-3), 7.80 (s, 1H; H-5), 7.84 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 289 (38, M^+), 247 (100, $[\text{M-N}(\text{CH}_2)_2]^+$) HRMS (EI+): berechnet: 289.157898, gefunden 289.155945.

(Z)-2-(2-Bromphenyl)-3-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]acrylnitril (SCH171)

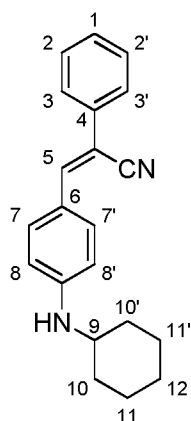


$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 80 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 1.58–1.64 (sm, 2H; H-13), 1.65–1.71 (sm, 4H; H-12), 3.36–3.40 (sm, 4H; H-11), 7.18 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.6$ Hz; H-9), 7.30 (s, 1H; H-6), 7.34 (ddd, 1H; $^3J = 8.0$, $^3J = 7.4$, $^4J = 1.7$ Hz; H-2), 7.46 (td, 1H; $^3J = 7.7$, $^4J = 1.1$ Hz; H-3), 7.51 (dd, 1H; $^3J = 7.7$, $^4J = 1.7$ Hz; H-4), 7.71 (dd, 1H; $^3J = 8.0$, $^4J = 1.1$ Hz; H-1), 7.83 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 7.2$ Hz; H-8). MS (EI+): m/z (%) = 366/368 (100, M^+), 287 (11, $[\text{M-Br}]^+$), 203 (43, $[\text{M-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-Br}]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 366.073160, gefunden 366.072095. EA: berechnet: 59.50 % C, 4.99 % H; 6.94 % N, gefunden: 59.37 % C, 5.17 % H; 6.84 % N.

(Z)-2-(2-Bromphenyl)-3-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]acrylnitril (SCH172)
(dihydrochlorid)

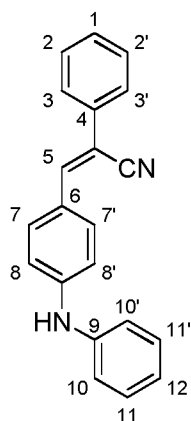
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 80 °C, 500 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.77 (s, 3H; CH_3), 3.05–3.18 (m, 2H; H-12), 3.29–3.49 (m, 4H; H-11+12), 3.95–4.05 (m, 2H; H-11), 7.10 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-9), 7.32 (s, 1H; H-6), 7.33–7.37 (sm, 1H; H-2), 7.45–7.48 (sm, 1H; H-3), 7.51 (dd, 1H; $^3J = 7.7$, $^4J = 1.7$ Hz; H-4), 7.71 (d, 1H; $^3J = 8.0$ Hz; H-1), 7.85 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8), 9.96 (bs, 1H; HCl), 11.46 (bs, 1H; HCl). MS (EI+): m/z (%) = 381/383 (100, M^+), 203 (72, $[\text{M-Br-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 381.084059, gefunden 381.087401. EA: berechnet: 52.77 % C, 4.87 % H; 9.23 % N, gefunden: 52.68 % C, 4.97 % H; 9.18 % N.

(Z)-3-[4-(Cyclohexylamino)phenyl]-2-phenylacrylnitril (SCH174)



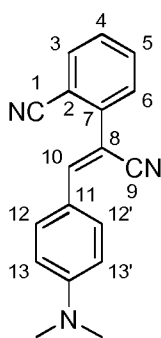
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 1.10–1.21 (m, 3H; H-11+12), 1.27–1.39 (sm, 2H; H-11), 1.53–1.61 (sm, 1H; H-12), 1.65–1.74 (sm, 2H; H-10), 1.86–1.93 (sm, 2H; H-10), 3.23–3.33 (sm, 1H; H-9), 6.40 (d, 1H; $^3J = 7.8$ Hz; NH), 6.64 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.7$ Hz; H-8), 7.28–7.33 (sm, 1H; H-1), 7.39–7.45 (m, 2H; H-2), 7.60–7.64 (m, 2H; H-3), 7.69 (s, 1H; H-5), 7.74 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.7$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 302 (100, M^+), 259 (59, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 302.178299, gefunden 302.178004. EA: berechnet: 83.40 % C, 7.33 % H; 9.26 % N, gefunden: 83.27 % C, 7.26 % H; 9.10 % N.

(Z)-2-Phenyl-3-[4-(phenylamino)phenyl]acrylnitril (SCH175)



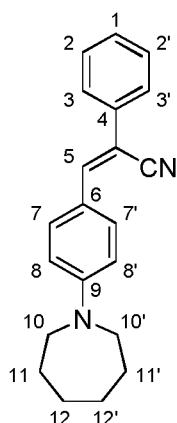
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 7.04–7.11 (m, 3H; H-8+12), 7.17–7.21 (m, 2H; H-11), 7.32–7.38 (m, 3H; H-1+10), 7.40–7.45 (m, 3H; H-2+5), 7.63–7.67 (m, 2H; H-3), 7.85 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.7$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 296 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 296.131349, gefunden 296.129489. EA: berechnet: 85.11 % C, 5.44 % H; 9.45 % N, gefunden: 84.78 % C, 5.66 % H; 9.19 % N.

(Z)-2-{1-Cyano-2-[4-(dimethylamino)phenyl]vinyl}benzonitril (SCH177)



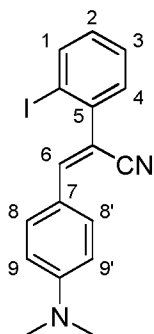
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.07 (s, 6H; CH_3), 6.73 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-13), 7.41 (td, 1H; $^3J = 7.6$, $^4J = 1.4$ Hz; H-4), 7.48 (s, 1H; H-10), 7.60–7.69 (m, 2H; H-3+6), 7.73 (dd, 1H; $^3J = 7.7$, $^4J = 0.9$ Hz; H-5), 7.89 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-12). MS (EI+): m/z (%) = 273 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 273.126598, gefunden 273.126551. EA: berechnet: 79.10 % C, 5.53 % H; 15.37 % N, gefunden: 79.17 % C, 5.57 % H; 15.38 % N. Schmelzpunkt (nicht korrigiert): 160 °C.

(Z)-3-[4-(Azepan-1-yl)phenyl]-2-phenylacrylnitril (SCH178)



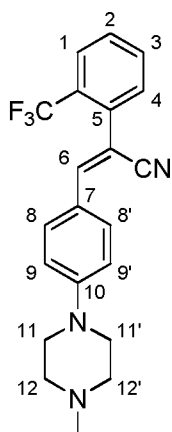
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 1.41–1.47 (sm, 4H; H-12), 1.67–1.74 (m, 4H; H-11), 3.49–3.54 (sm, 4H; H-10), 6.78 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-8), 7.29–7.34 (sm, 1H; H-1), 7.40–7.45 (m, 2H; H-2), 7.62–7.66 (m, 2H; H-3), 7.74 (s, 1H; H-5), 7.83 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 302 (100, M^+), 273 (55, $[\text{M}-(\text{CH}_2)_2]^+$), 259 (28, $[\text{M}-(\text{CH}_2)_3]^+$), 231 (14, $[\text{M}-(\text{CH}_2)_5]^+$), 218 (16, $[\text{M}-(\text{CH}_2)_6]^+$), 203 (26, $[\text{M}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 302.178299, gefunden 302.177334.

(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(2-iodophenyl)acrylnitril (SCH179)



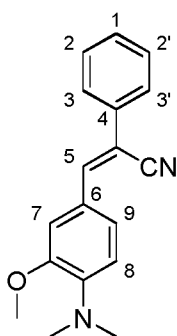
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.06 (s, 6H; CH_3), 6.73 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 9.2$ Hz; H-9), 6.99 (s, 1H; H-6), 7.04 (ddd, 1H; $^3J = 7.7$, $^3J = 6.6$, $^4J = 2.5$ Hz; H-3), 7.36–7.42 (m, 2H; H-2+4), 7.85 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8), 7.91–7.94 (m, 1H; H-1). MS (EI+): m/z (%) = 347 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 374.028001, gefunden 374.024834. Schmelzpunkt (nicht korrigiert): 134 °C.

(Z)-3-[4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-[2-(trifluormethyl)phenyl]acrylnitril (SCH191) (dihydrochlorid)



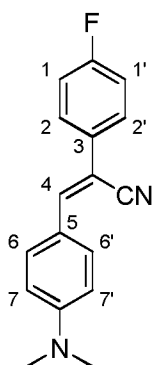
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.75 (d, 3H; $J = 4.6$ Hz; CH_3), 3.03–3.14 (sm, 2H; H-12), 3.25–3.34 (sm, 2H; H-12), 3.40–3.47 (sm, 2H; H-11), 3.99–4.06 (sm, 2H; H-11), 7.11 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-9), 7.30 (s, 1H; H-6), 7.60–7.68 (sm, 2H; H-3+4), 7.73–7.78 (sm 1H; H-2), 7.80–7.85 (m, 3H; H-1+8), 11.02 (bs, 1H; HCl), 11.52 (s, 1H; HCl). MS (EI+): m/z (%) = 371 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 371.160933, gefunden 371.157714.

(Z)-3-[4-(Dimethylamino)-3-methoxyphenyl]-2-phenylacrylnitril (SCH193)



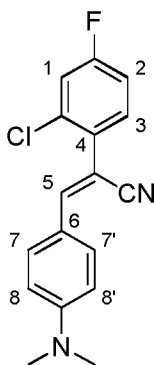
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 30 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.81 (s, 6H; NCH_3), 3.82 (s, 3H; OCH_3), 6.90 (d, 1H; $^3J = 8.2$ Hz; H-8), 7.34–7.39 (sm, 1H; H-1), 7.43–7.51 (m, 3H; H-2+9), 7.62 (d, 1H; $^4J = 1.8$ Hz; H-7), 7.67–7.71 (m, 2H; H-3), 7.87 (s, 1H; H-5). MS (EI+): m/z (%) = 278 (100, M^+), 263 (41, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 278.141913, gefunden 278.141310. EA: berechnet: 77.67 % C, 6.52 % H; 10.06 % N, gefunden: 77.34 % C, 6.46 % H; 9.85 % N.

(Z)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-2-(4-fluorophenyl)acrylnitril (SCH199)

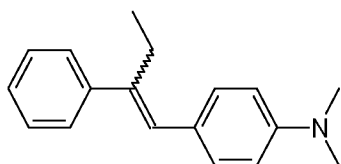


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.06 (s, 6H; CH_3), 6.73 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7), 7.06–7.13 (sm, 2H; H-1), 7.32 (s, 1H; H-4), 7.56–7.61 (sm, 2H; H-2), 7.84 (psd, 2H; $^3J + ^5J = 8.7$ Hz; H-6). MS (EI+): m/z (%) = 266 (100, M^+). HRMS (EI+): berechnet: 266.121927, gefunden 266.120746. EA: berechnet: 76.67 % C, 5.68 % H; 10.52 % N, gefunden: 76.31 % C, 5.75 % H; 10.55 % N.

(Z)-2-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]acrylnitril (SCH200)

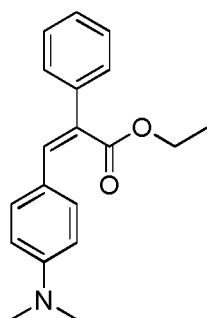


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.06 (s, 6H, CH_3), 6.73 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-8), 7.02 (ddd, 1H, $^3J = 8.5$, $^3J_{\text{H,F}} = 7.8$, $^4J = 2.5$ Hz; H-2), 7.07 (s, 1H, H-5), 7.19 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,F}} = 8.5$, $^4J = 2.5$ Hz; H-1), 7.39 (dd, 1H, $^3J = 8.7$, $^4J_{\text{H,F}} = 5.6$ Hz; H-3), 7.84 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.9$ Hz; H-7). MS (EI+): m/z (%) = 300 (100, M^+), 265 (17, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$), 221 (28, $[\text{M}-\text{Cl}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 300.082955, gefunden 300.081995.

N,N-Dimethyl-4-(2-phenylbut-1-en-1-yl)anilin (STI026)

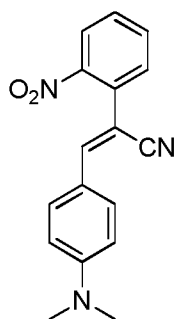
MS (EI+): m/z (%) = 251 (62, M^+), 236 (100, $[\text{M}-\text{Me}]^+$). HRMS (EI+): berechnet: 251.167400 gefunden: 251.164497.

(Z)-Ethyl 3-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-phenylacrylat (STI033)

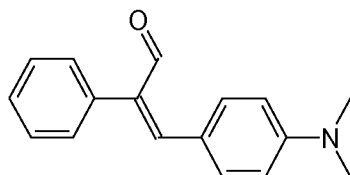


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 1.26 (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz), 2.93 (s, 6H), 4.23 (q, 2H, $^3J = 7.1$ Hz), 6.46 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 7.3$ Hz), 6.92 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.9$ Hz), 7.22–7.29 (m, 2H), 7.31–7.43 (m, 3H), 7.77 (s, 1H). MS (ESI+): m/z (%) = 296 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). EA: berechnet: C: 77.26 % H: 7.17 % N: 4.74 %; gefunden: C: 77.25 % H: 7.03 % N: 4.71 %.

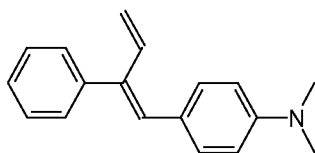
(Z)-3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-(2-nitrophenyl)acrylnitril (STI055)



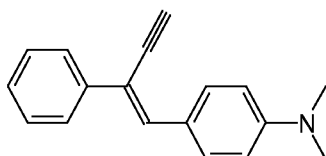
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.07 (s, 6H), 6.74 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.9$ Hz), 7.04 (s, 1H), 7.49–7.55 (m, 2H), 7.62–7.67 (m, 1H), 7.83 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.9$ Hz), 7.99–8.03 (sm, 1H). MS (EI+): m/z (%) = 293 (38, M^+), 148 (100, $[\text{Ph}(\text{NO}_2)\text{CCH}]^+$). HRMS (EI+): m/z berechnet: 293.116427, gefunden: 293.118392. EA: berechnet: C: 69.61% H: 5.15 % N: 14.33 %; gefunden: C: 69.26 % H: 5.04 % N: 14.26 %.

N,N-Dimethyl-4-(2-phenyl-3-oxoprop-1-en-1-yl)anilin (STI081)

MS (ESI+): m/z (%) = 251 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 236 $[[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3]^+$, 221 $[[\text{M}+\text{H}-2\text{CH}_3]^+$.

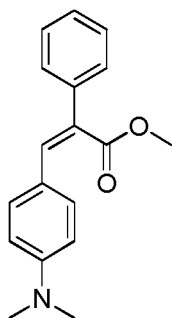
N,N-Dimethyl-4-(2-phenylbutadien-1-yl)anilin (STI083)

MS (ESI+): m/z (%) = 249 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 234 $[[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3]^+$, 205 $[[\text{M}+\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$.

N,N-Dimethyl-4-(2-phenylbut-1-en-2-in-1-yl)anilin (STI84)

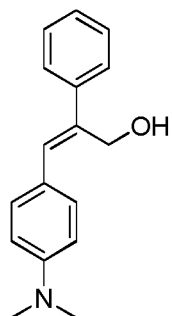
MS (ESI+): m/z (%) = 247 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 222 $[[\text{M}+\text{H}-\text{CCH}]^+$, 203 $[[\text{M}+\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$.

(Z)-Methyl 3-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-phenylacrylat (STI085)

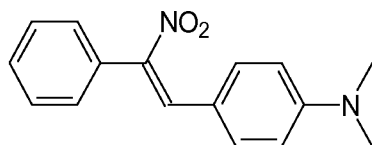


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.93 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 6.46 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.5$ Hz), 6.92 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.9$ Hz), 7.23–7.26 (m, 2H), 7.33–7.42 (m, 3H), 7.79 (s, 1H). MS (ESI+): m/z (%) = 282 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

(Z)-3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-phenylprop-2-en-1-ol (STI087)

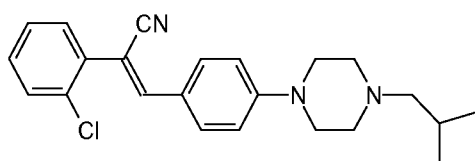


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 2.88 (s, 6H), 4.43 (dd, 2H, $^3J = 6.2$, $^4J = 0.9$ Hz), 6.47 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.9$ Hz), 6.57 (s, 1H), 6.88 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.7$ Hz), 7.26–7.31 (m, 2H), 7.33–7.37 (m, 3H). MS (ESI+): m/z (%) = 254 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 276 (23, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

N,N-Dimethyl-4-(2-phenyl-2-nitroethen-1-yl)anilin (STI089)

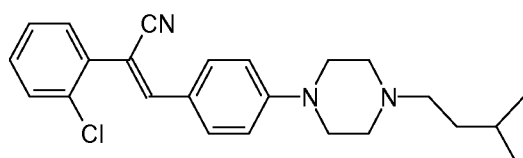
MS (ESI+): m/z (%) = 269 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 223 ($[\text{M}-\text{NO}_2+\text{H}]^+$).

2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-isobutylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril (STI101)



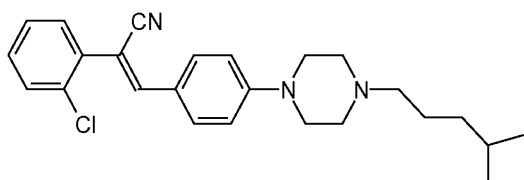
MS (ESI+): m/z (%) = 380 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 346 (32, $[\text{M}-\text{Cl}+\text{H}]^+$). HRMS (EI+): m/z berechnet: 79.181526; gefunden: 379.184022..

2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-isopentylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril (STI105)



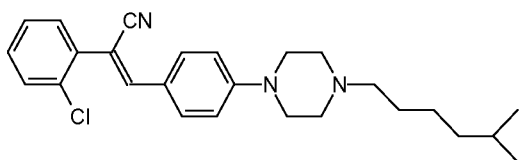
MS (ESI+): m/z (%) = 394 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (EI+): m/z berechnet: 393.197176; gefunden: 393.196349.

2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-(4-methylpentyl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril (STI106)



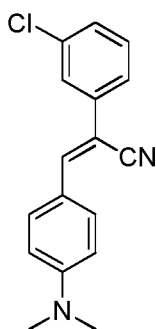
MS (ESI+): m/z (%) = 408 (100, $[M+H]^+$).
 HRMS (EI+): m/z berechnet: 407.212826;
 gefunden: 407.210154.

2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-(5-methylhexyl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril (STI107)



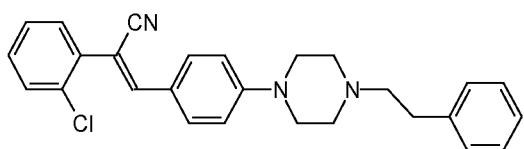
MS (ESI+): m/z (%) = 422 ($[M+H]^+$), 388 (30, $[M-Cl+H]^+$). HRMS (EI+): m/z berechnet: 421.228476; gefunden: 421.230266.

(Z)-2-(3-Chlorophenyl)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)acrylnitril (STI108)



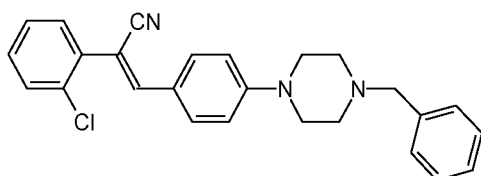
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21 °C, 400 MHz): δ_{H} (ppm) = 3.06 (s, 6H), 6.71 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 9.2$ Hz), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.33 (t, 1H, $^3J = 7.8$ Hz), 7.38 (s, 1H), 7.49–7.52 (m, 1H), 7.60 (t, 1H, $^4J = 2.0$ Hz), 7.86 (psd, 2H, $^3J + ^5J = 8.7$ Hz). MS (EI+): m/z (%) = 283 (100, M^+). HRMS (EI+): m/z berechnet: 282.092376; gefunden: 282.090917. EA: berechnet: C: 72.21 % H: 5.35 % N: 9.91 %; gefunden: C: 72.29 % H: 5.46 % N: 9.80 %.

2-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(4-phenethylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril (STI110)



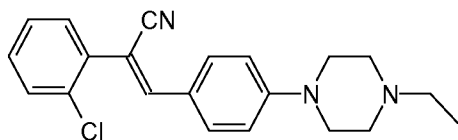
MS (ESI+): m/z (%) = 428 (100, $[M+H]^+$), 394 (29, $[M-Cl+H]^+$). HRMS (EI+): m/z berechnet: 427.181526; gefunden: 427.181267.

3-(4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acrylnitril (STI111)



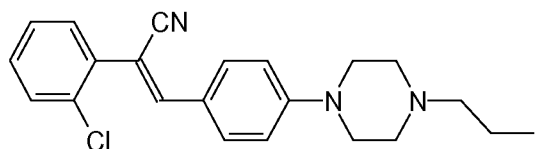
MS (ESI+): m/z (%) = 414 (100, $[M+H]^+$), 346 (33, $[M-Cl+H]^+$). HRMS (EI+): m/z berechnet: 413.165876; gefunden: 413.164577.

2-(2-Chlorphenyl)-3-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril (STI112)



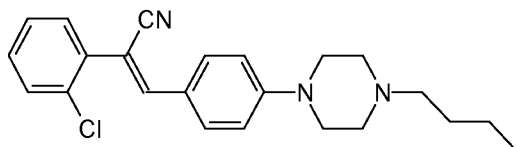
MS (ESI+): m/z (%) = 352 (100, $[M+H]^+$). HRMS (EI+): m/z berechnet: 351.150225; gefunden: 351.151058.

2-(2-Chlorphenyl)-3-(4-(4-propylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril (STI113)



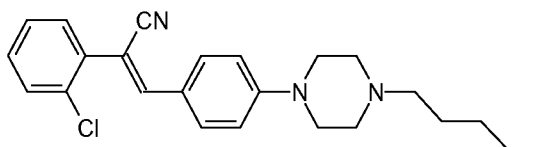
MS (ESI+): m/z (%) = 366 (100, $[M+H]^+$). HRMS (EI+): m/z berechnet: 365.165876; gefunden: 365.163388.

2-(2-Chlorphenyl)-3-(4-(4-butylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril (STI114)



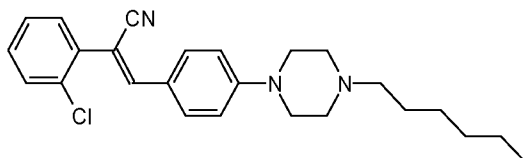
MS (ESI+): m/z (%) = 380 (100, $[M+H]^+$). HRMS (EI+): m/z berechnet: 379.181526; gefunden: 379.183797.

2-(2-Chlorphenyl)-3-(4-(4-pentylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril (STI115)



MS (ESI+): m/z (%) = 394 (100, $[M+H]^+$). HRMS (EI+): m/z berechnet: 393.197176; gefunden: 393.198493.

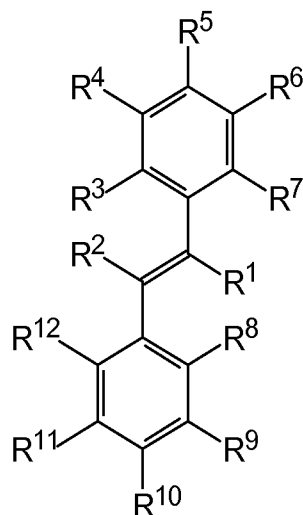
2-(2-Chlorphenyl)-3-(4-(4-hexylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylnitril (STI116)



MS (ESI+): m/z (%) = 408 (100, $[M+H]^+$). HRMS (EI+): m/z berechnet: 407.212826; gefunden: 407.210785.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

worin

R¹ für einen der folgenden Reste steht:

–H, –CN, –NC, –CF₃, –CHO, –COOH, –CH₂–COOH, –COOR¹³,
 –CH₂–COOR¹³, –OH, –CH₂OH, –OR¹³, –CH₂OR¹³, –CONH₂,
 –CONH(R¹³),
 –CON(R¹³)(R¹⁴), –COR¹⁴, –SO₂NH₂, –SO₂NH(R¹³), –SO₂N(R¹³)(R¹⁴),
 –NO₂, –NH₂, –NHR¹³, –N(R¹³)(R¹⁴), –CH₂–NH₂, –CH₂–NHR¹³,
 –CH₂–N(R¹³)(R¹⁴), C₁–C₁₀–Alkyl, C₁–C₁₀–Fluoralkyl, C₁–C₁₀–Perfluoralkyl,
 C₃–C₁₀–Cycloalkyl, C₂–C₁₀–Alkenyl, C₅–C₁₀–Cycloalkenyl, C₂–C₁₀–Fluoralkenyl,
 C₅–C₁₀–Fluorocycloalkenyl, C₂–C₁₀–Perfluoralkenyl, C₅–C₁₀–Perfluorocycloalkenyl,
 C₂–C₁₀–Alkynyl, C₂–C₁₀–Fluoralkynyl, C₂–C₁₀–Perfluoralkynyl;

R² für einen der folgenden Reste steht:

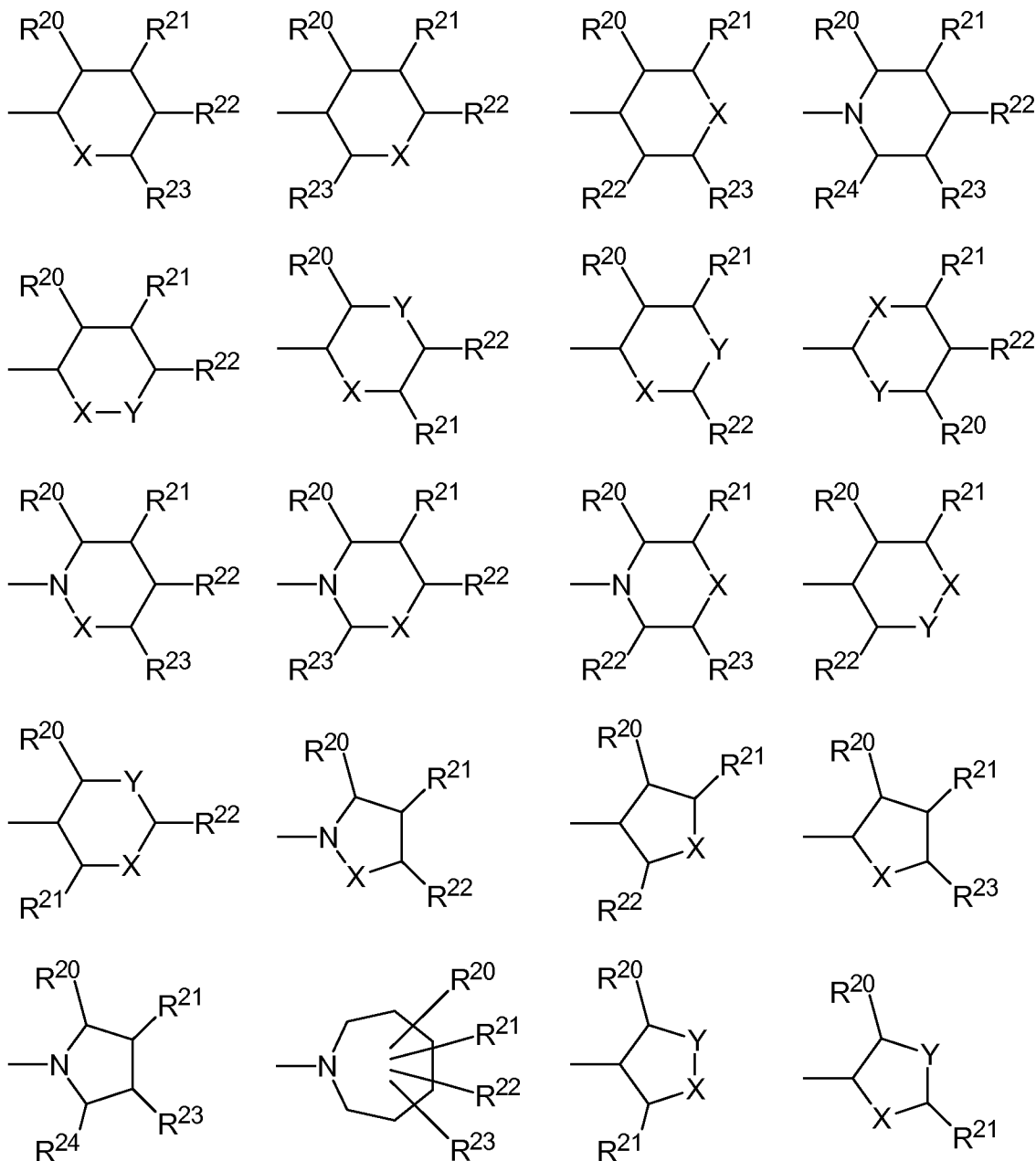
–H, C₁–C₁₀–Alkyl, C₁–C₁₀–Halogenalkyl, C₁–C₁₀–Fluoralkyl, C₁–C₁₀–Perfluoralkyl,
 C₃–C₁₀–Cycloalkyl, C₁–C₆–Heterocyclyl, C₂–C₁₀–Alkenyl, C₅–C₁₀–Cycloalkenyl,
 C₂–C₁₀–Alkynyl, Aryl, –CN, Heteroaryl;

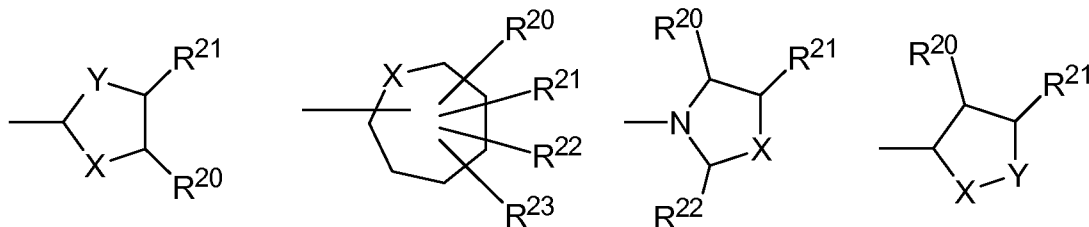
R³ – R⁹, R¹¹, R¹² unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

–H, –OH, –CH₂OH, –OR¹⁸, –CH₂OR¹⁸, –CF₃, –OCF₃, –F, –Cl, –Br, –I,
 –COR¹⁸, –COOH, –CH₂–COOH, –COOR¹⁸, –CH₂–COOR¹⁸, –CONH₂, –CN,

-CONH(R¹⁸), -CON(R¹⁸)(R¹⁹), -SO₂NH₂, -SO₂NH(R¹⁸), -SO₂N(R¹⁸)(R¹⁹),
 -NO₂, -NH₂, -NHR¹⁸, -N(R¹⁸)(R¹⁹), -CH₂-NH₂, -CH₂-NHR¹⁸,
 -CH₂-N(R¹⁸)(R¹⁹), -O-CO-R¹⁸, -NHCO-R¹⁸, -N(R¹⁸)-CO-R¹⁹, C₁-C₁₀-
 Alkyl, C₁-C₁₀-Fluoralkyl, C₁-C₁₀-Perfluoralkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-
 Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Fluoralkenyl, C₅-C₁₀-Fluorocycloalkenyl,
 C₂-C₁₀-Perfluoralkenyl, C₅-C₁₀-Perfluorocycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₂-C₁₀-
 Fluoralkynyl, C₂-C₁₀-Perfluoralkynyl;

R¹⁰ einen der folgenden Reste bedeutet: -R¹⁵,





R¹³ und **R¹⁴** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Halogenalkyl, C₁-C₁₀-Fluoralkyl, C₁-C₁₀-Perfluoralkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl;

R¹⁵ einen der folgenden Reste bedeutet -NH₂, -NHR¹⁸, -N(R¹⁸)(R¹⁹), -CH₂-NHR¹⁸ oder -CH₂-N(R¹⁸)(R¹⁹),

R¹⁸ und **R¹⁹** unabhängig voneinander folgende Reste bedeutet:

C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Heterocyclyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl;

R²⁰ – **R²⁴** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

-H, -OH, -OR²⁵, -CF₃, -OCF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -COR²⁵, -COOH, -COOR²⁵, -CONH₂, -CONH(R²⁵), -CON(R²⁵)(R²⁶), -NH₂, -NHR²⁵, -N(R²⁵)(R²⁶), -O-CO-R²⁵, -NHCO-R²⁵, -N(R²⁵)-CO-R²⁶, -SO₂NH₂, -SO₂NH(R²⁵), -SO₂N(R²⁵)(R²⁶), C₁-C₁₀-Alkyl;

X steht für: -O-, -S- oder -N(R¹⁶)-

Y steht für: -O-, -S- oder -N(R¹⁷)-

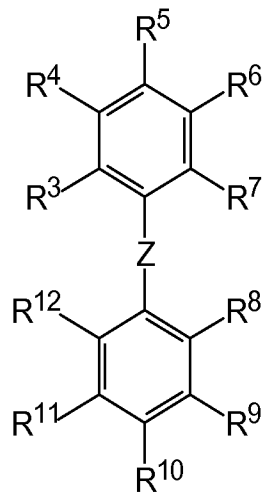
R¹⁶, **R¹⁷**, **R²⁵** und **R²⁶** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

-H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl;

sowie deren Metallkomplexe, Salze, Enantiomere, Enantiomerengemische, Diastereomere, Diastereomerengemische, Tautomere, Hydrate, Solvate, und Racemate der vorgenannten Verbindungen.

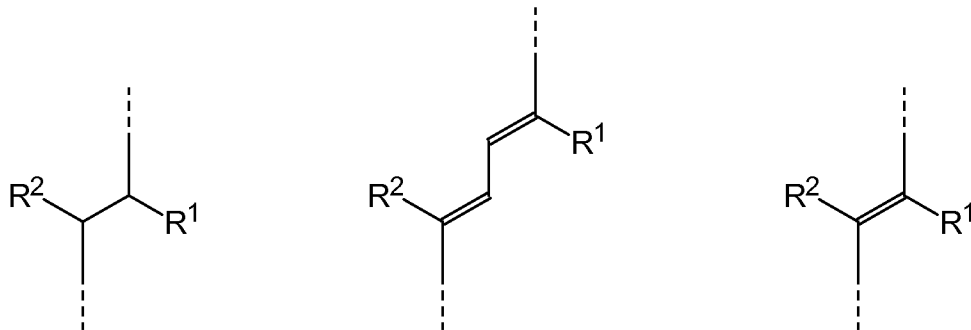
2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei R¹ für -CN steht.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Verwendung in der Medizin.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Verwendung als Inhibitor eines Rezeptors des Typs PPAR beta/delta.
5. Verwendung der Verbindungen gemäß allgemeiner Formel (I)



(I) worin

Z für eines der folgenden Molekülfragmente steht:



R¹ für einen der folgenden Reste steht:

-H, -CN, -NC, -CF₃, -CHO, -COOH, -CH₂-COOH, -COOR¹³,
 -CH₂-COOR¹³, -OH, -CH₂OH, -OR¹³, -CH₂OR¹³, -CONH₂,
 -CONH(R¹³), -CON(R¹³)(R¹⁴), -COR¹⁴, -SO₂NH₂, -SO₂NH(R¹³),
 -SO₂N(R¹³)(R¹⁴), -NO₂, -NH₂, -NHR¹³, -N(R¹³)(R¹⁴), -CH₂-NH₂,
 -CH₂-NHR¹³, -CH₂-N(R¹³)(R¹⁴), C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Fluoralkyl,
 C₁-C₁₀-Perfluoralkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl,
 C₂-C₁₀-Fluoralkenyl, C₅-C₁₀-Fluorocycloalkenyl, C₂-C₁₀-Perfluoralkenyl, C₅-C₁₀-
 Perfluorocycloalkenyl, C₂-C₁₀-alkinyl, C₂-C₁₀-Fluoralkinyl, C₂-C₁₀-Perfluoralkinyl;

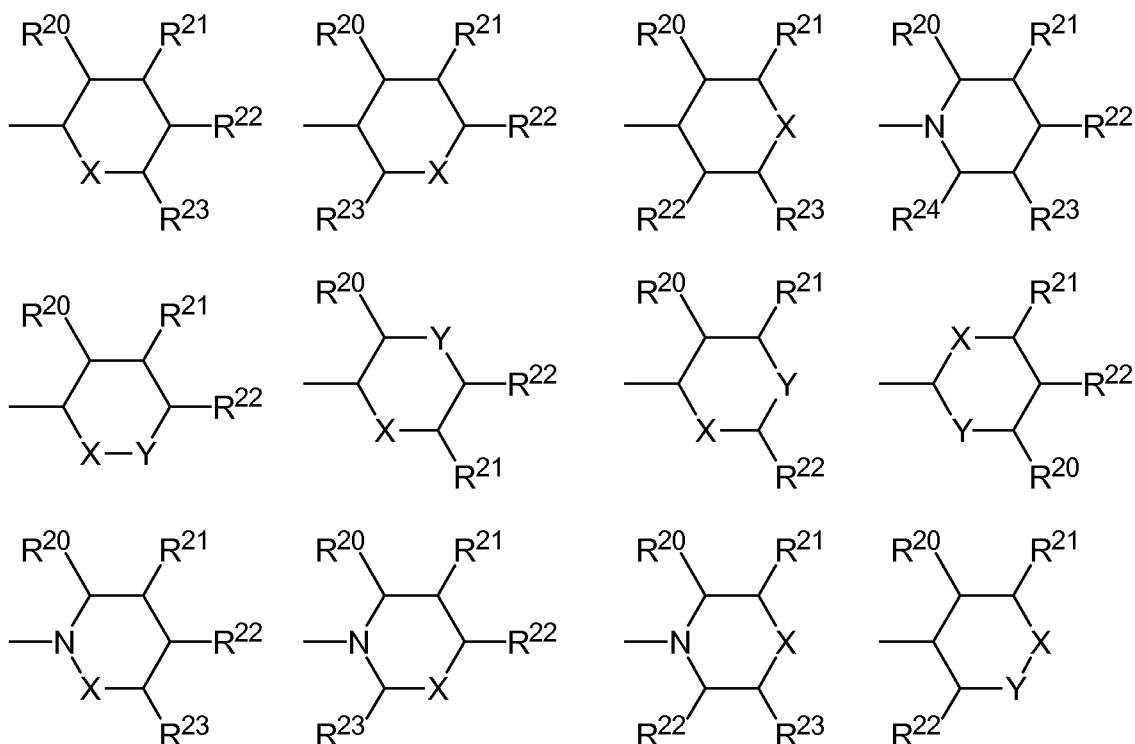
R^2 für einen der folgenden Reste steht:

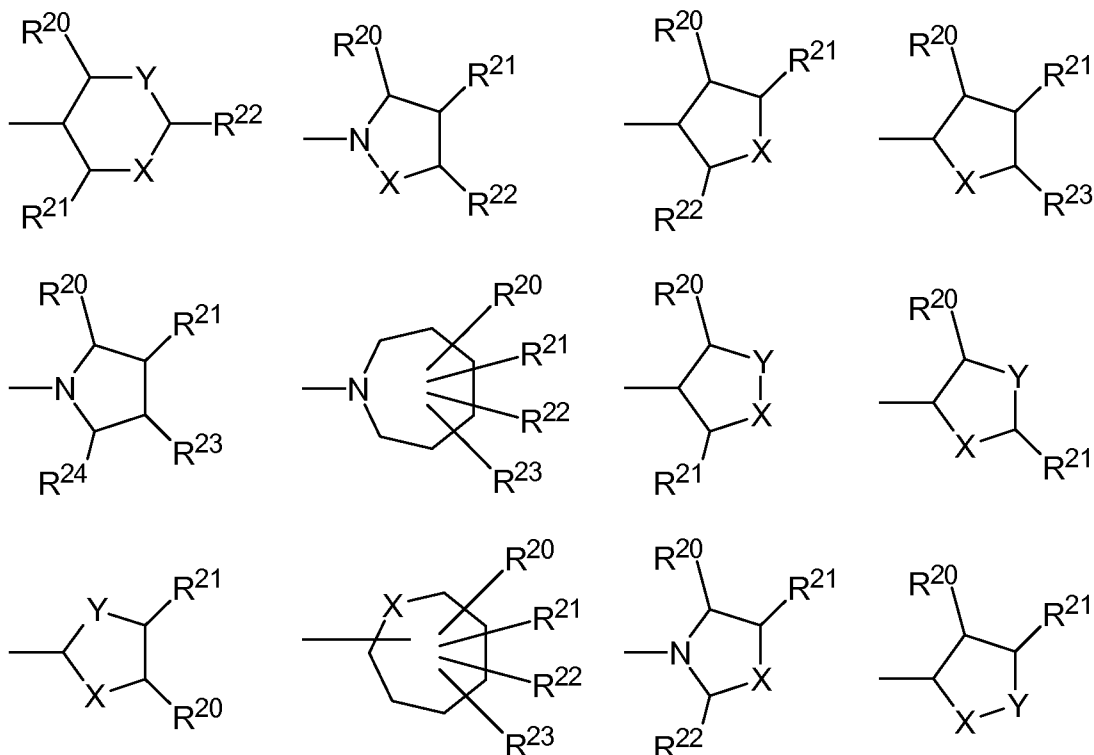
–H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Halogenalkyl, C₁-C₁₀-Fluoralkyl, C₁-C₁₀-Perfluoralkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Heterocyclyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, –CN, Heteroaryl;

$R^3 - R^8, R^{12}, R^{15}, R^{27}, R^{28}$ unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

–H, –OH, –CH₂OH, –OR¹⁸, –CH₂OR¹⁸, –CF₃, –OCF₃, –F, –Cl, –Br, –I, –COR¹⁸, –COOH, –CH₂COOH, –COOR¹⁸, –CH₂COOR¹⁸, –CONH₂, –CN, –CONH(R¹⁸), –CON(R¹⁸)(R¹⁹), –SO₂NH₂, –SO₂NH(R¹⁸), –SO₂N(R¹⁸)(R¹⁹), –NO₂, –NH₂, –NHR¹⁸, –N(R¹⁸)(R¹⁹), –CH₂NH₂, –CH₂NHR¹⁸, –CH₂N(R¹⁸)(R¹⁹), –O–CO–R¹⁸, –NHCO–R¹⁸, –N(R¹⁸)–CO–R¹⁹, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Fluoralkyl, C₁-C₁₀-Perfluoralkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Fluoralkenyl, C₅-C₁₀-Fluorocycloalkenyl, C₂-C₁₀-Perfluoralkenyl, C₅-C₁₀-Perfluorocycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, C₂-C₁₀-Fluoralkinyl, C₂-C₁₀-Perfluoralkinyl;

$R^9 - R^{11}$ unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten: –R¹⁵, –R²⁷, –R²⁸,





R¹³ und **R¹⁴** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Halogenalkyl, C₁-C₁₀-Fluoralkyl, C₁-C₁₀-Perfluoralkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl;

R¹⁸ und **R¹⁹** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Heterocyclyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl;

X steht für: -O-, -S- oder -N(R¹⁶)-

Y steht für: -O-, -S- oder -N(R¹⁷)-

R²⁰ – **R²⁴** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

-H, -OH, -OR²⁵, -CF₃, -OCF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -COR²⁵, -COOH, -COOR²⁵, -CONH₂, -CONH(R²⁵), -CON(R²⁵)(R²⁶), -NH₂, -NHR²⁵, -N(R²⁵)(R²⁶), -O-CO-R²⁵, -NHCO-R²⁵, -N(R²⁵)-CO-R²⁶, -SO₂NH₂, -SO₂NH(R²⁵), -SO₂N(R²⁵)(R²⁶), C₁-C₁₀-Alkyl;

R¹⁶, **R¹⁷**, **R²⁵** und **R²⁶** unabhängig voneinander folgende Reste bedeuten:

-H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₅-C₁₀-Cycloalkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl;

zur Behandlung von inflammatorischen Prozessen, Entzündungen, Zelldifferenzierungsprozessen oder proliferativen Erkrankungen.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5, wobei es sich bei den proliferativen Erkrankungen um Tumoren, Metastasen oder Krebs handelt.
7. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 5 zur Behandlung von Lebererkrankungen.
8. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 5 zur Behandlung von Erkrankungen des Fettsäurestoffwechsels und des Glukosestoffwechsels, bei denen Insulinresistenz involviert ist.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und mindestens einen pharmakologisch verträglichen Hilfsstoff, Träger und/oder mindestens ein Lösungsmittel.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9 zur Behandlung von inflammatorischen Prozessen, Entzündungen, Zelldifferenzierungsprozessen, proliferativen Erkrankungen, Tumoren, Metastasen, Krebs, Lebererkrankungen sowie Erkrankungen des Fettsäurestoffwechsels und des Glukosestoffwechsels, bei denen Insulinresistenz involviert ist.

Figuren
Fig. 1

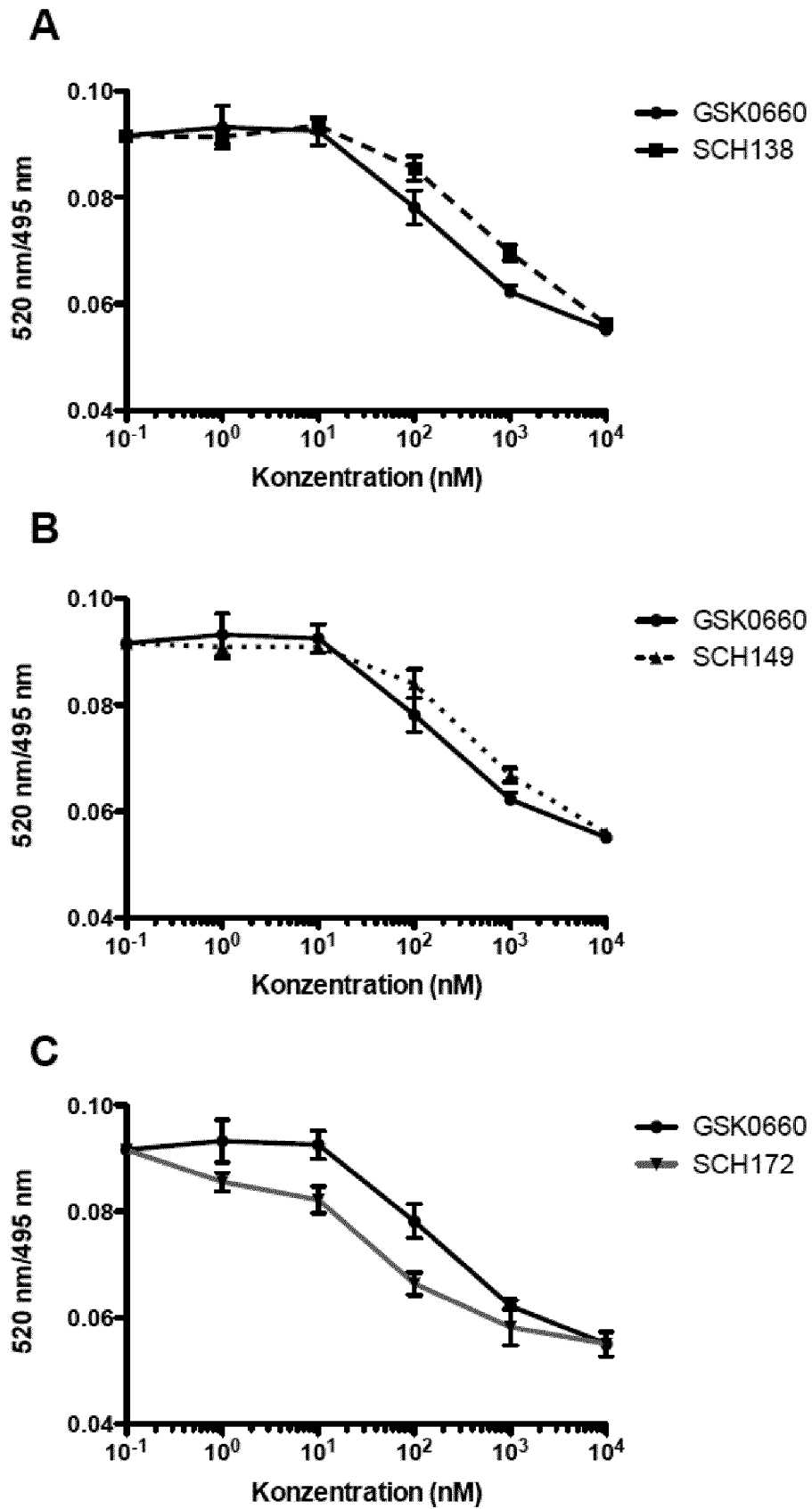


Fig. 2

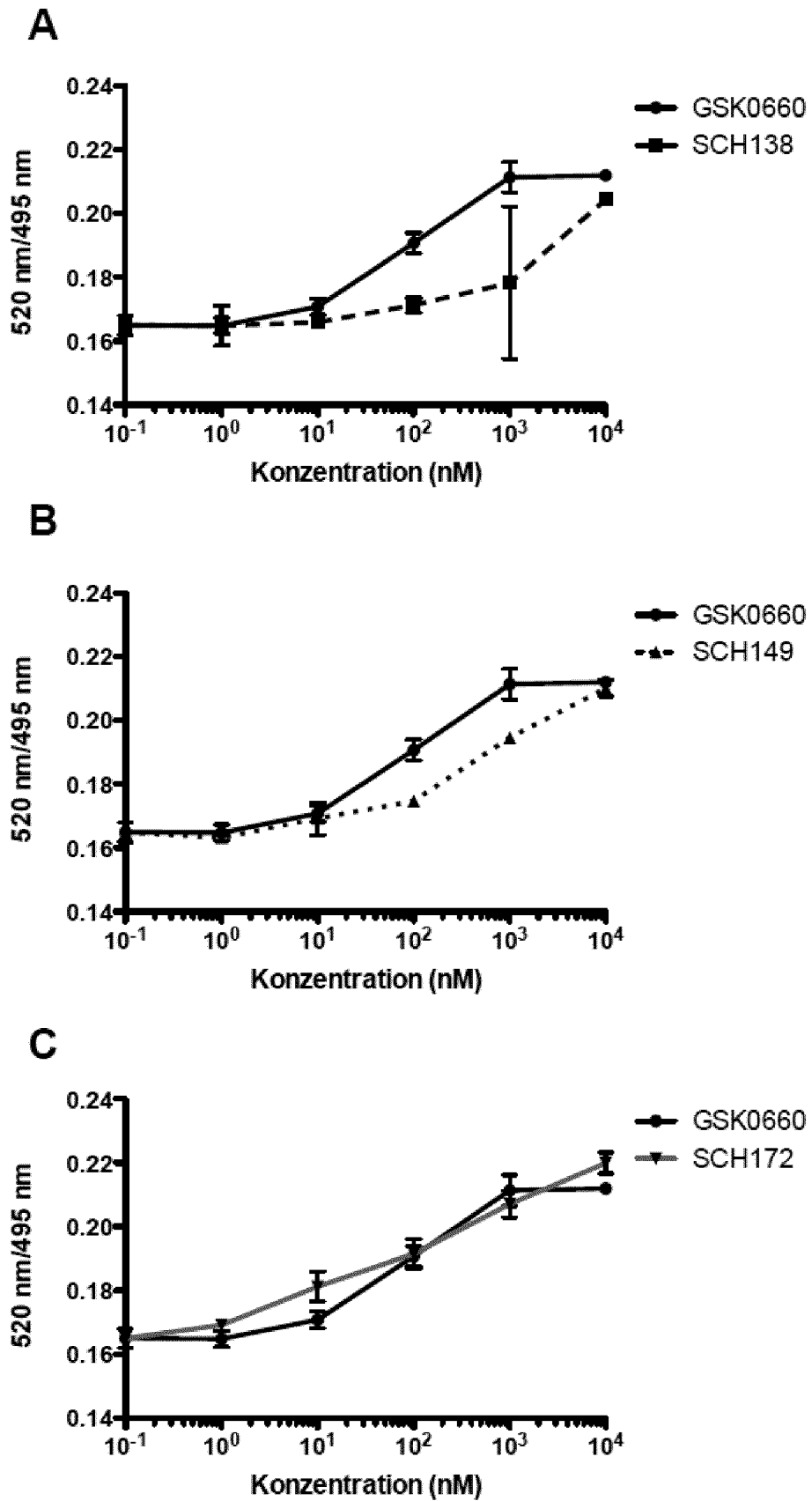


Fig. 3.1

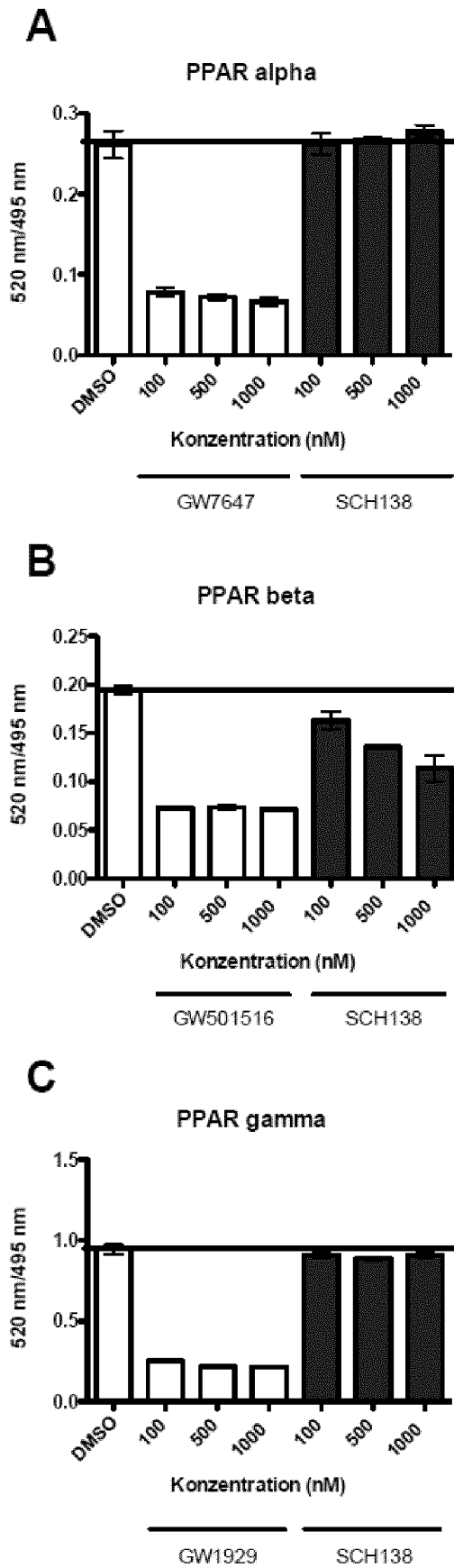


Fig. 3.2

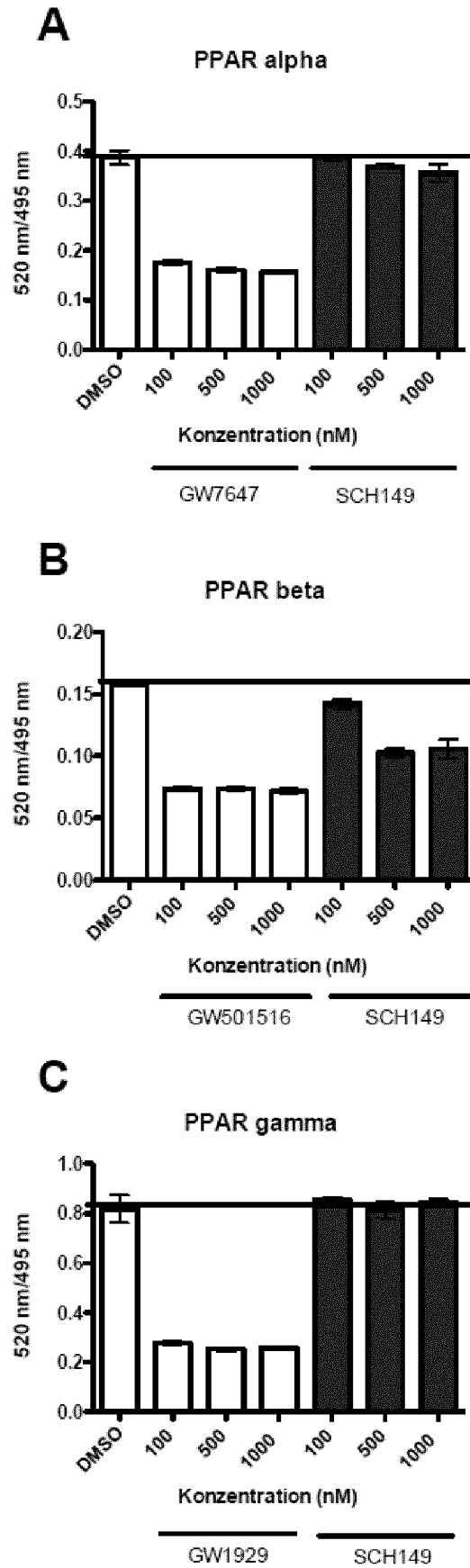


Fig. 3.3

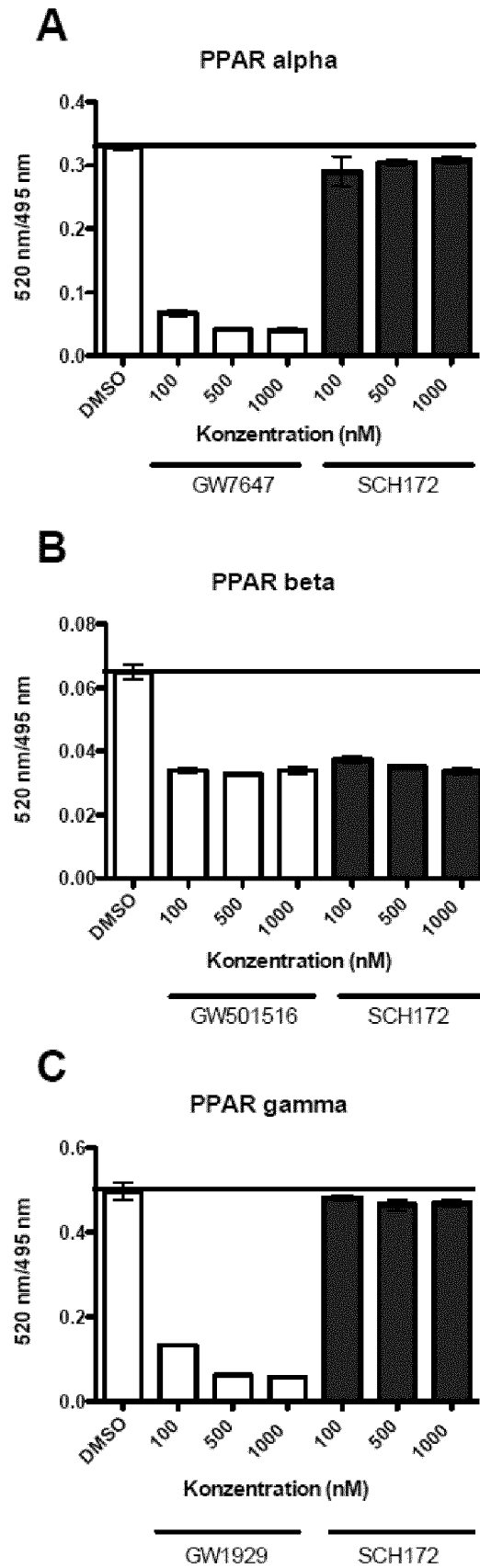


Fig. 4

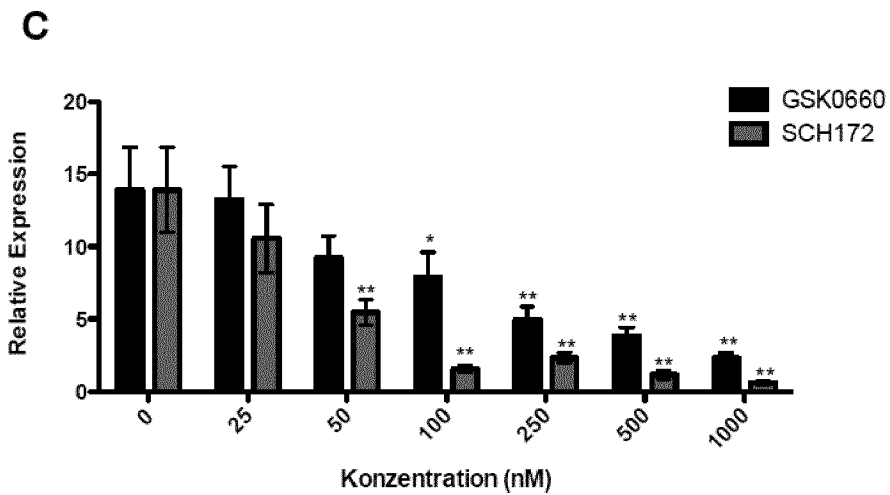
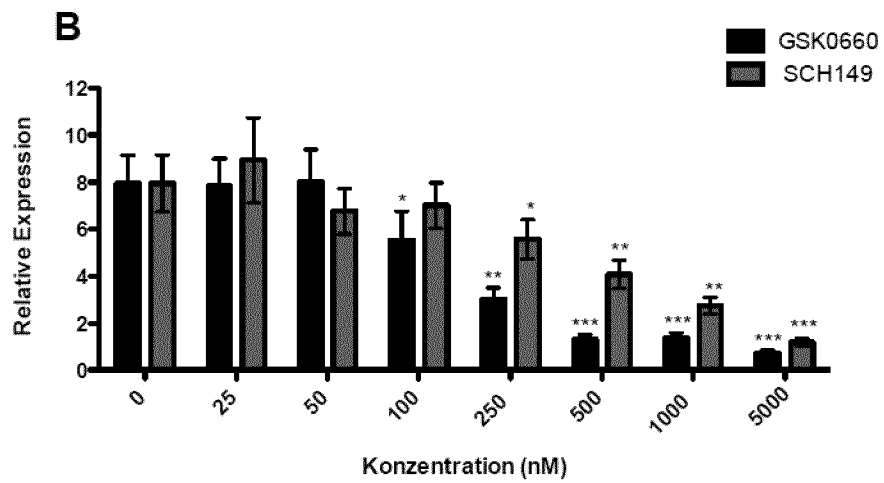
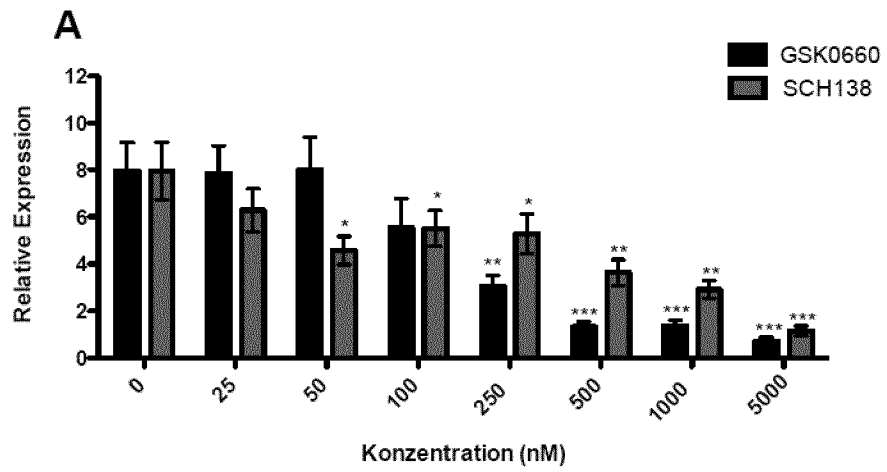


Fig. 4 Fortsetzung

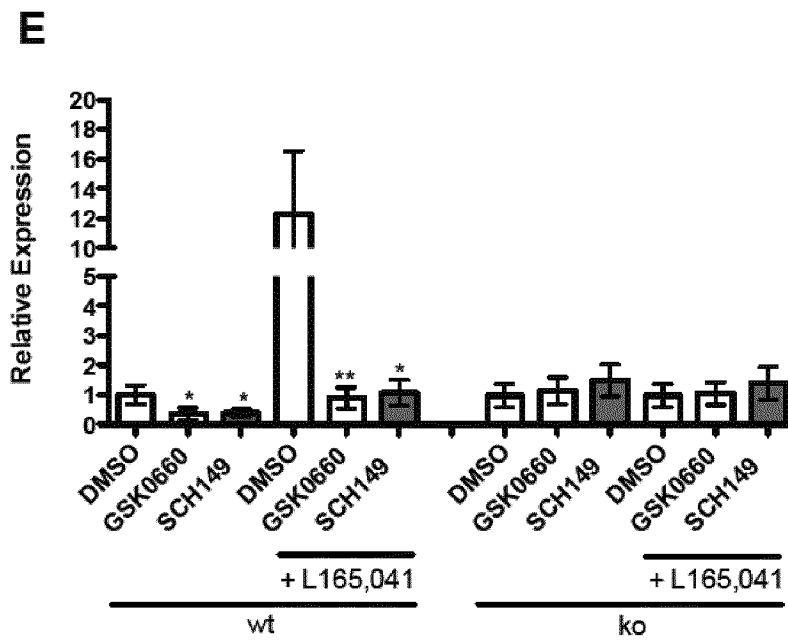
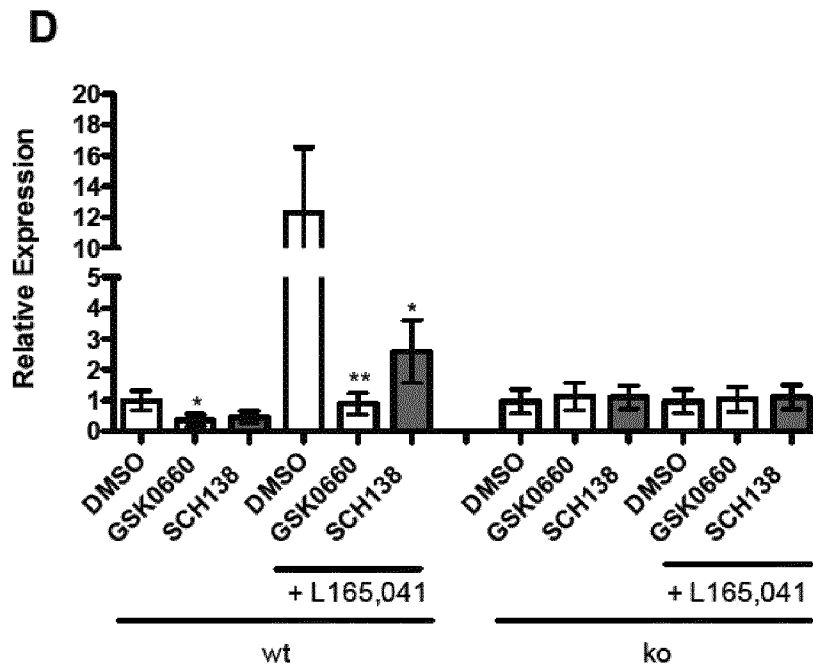


Fig. 4 Fortsetzung

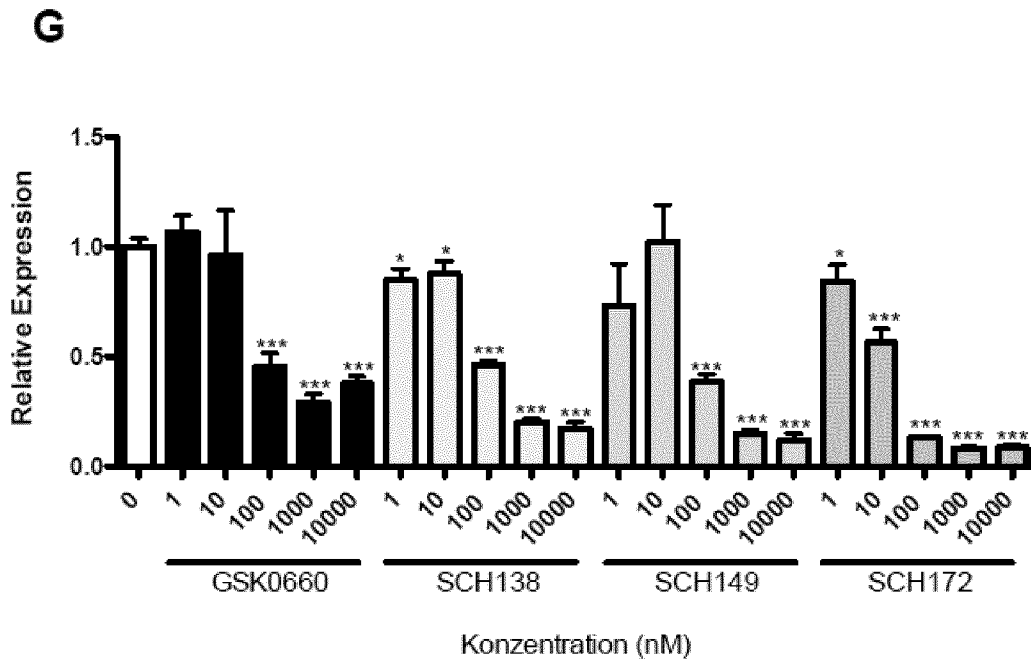
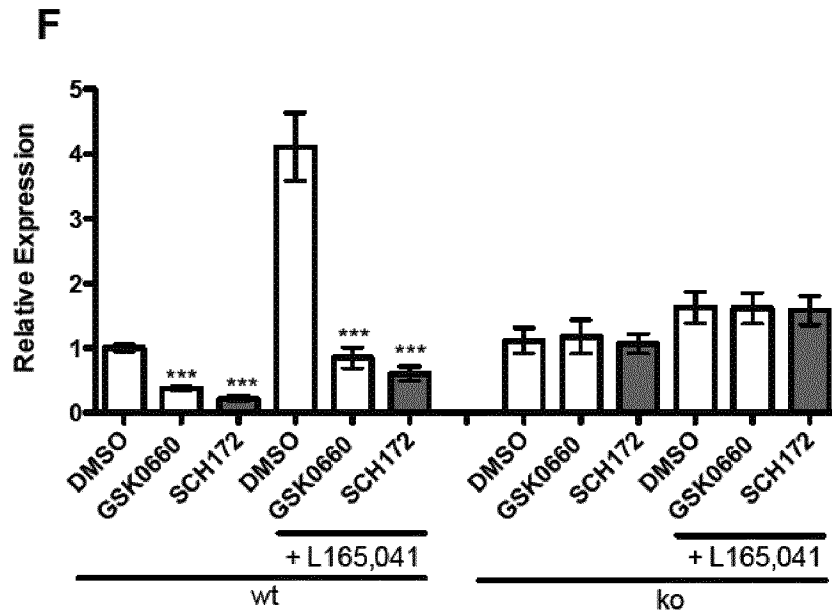


Fig. 5

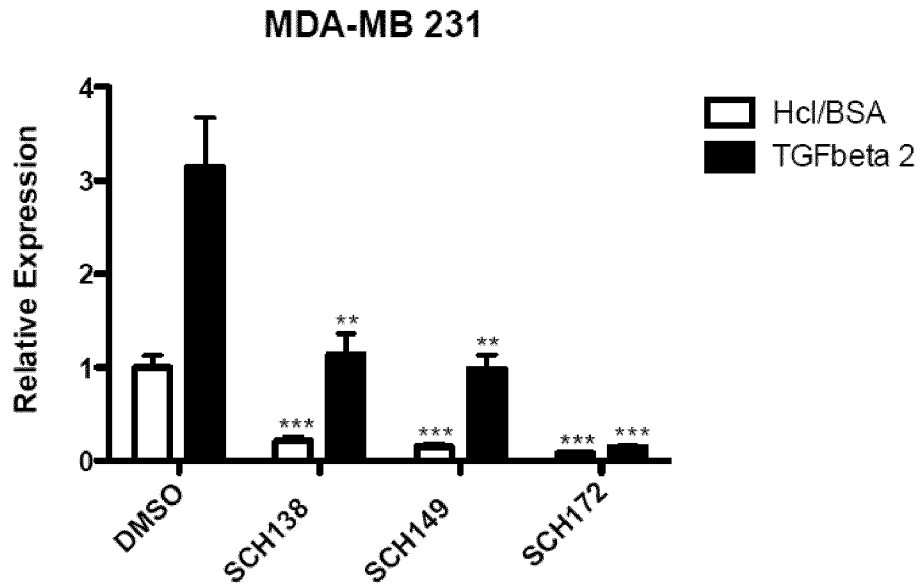


Fig. 6

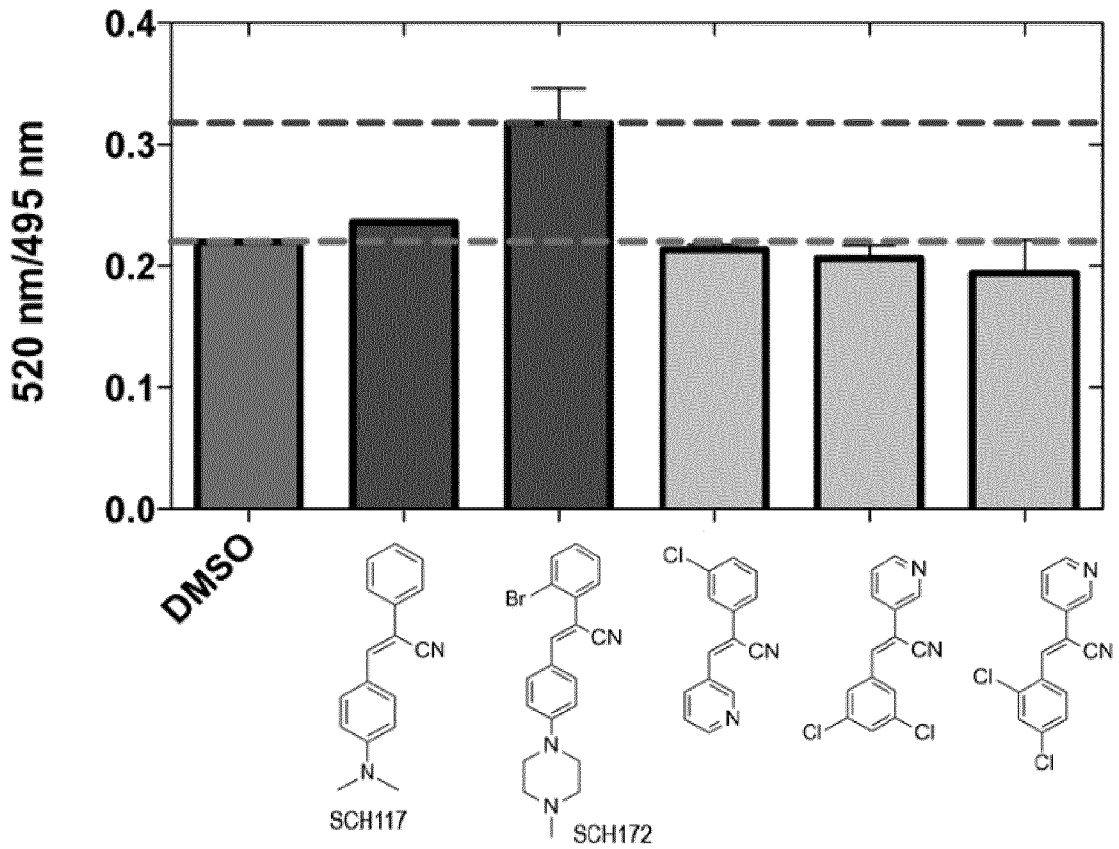


Fig. 7

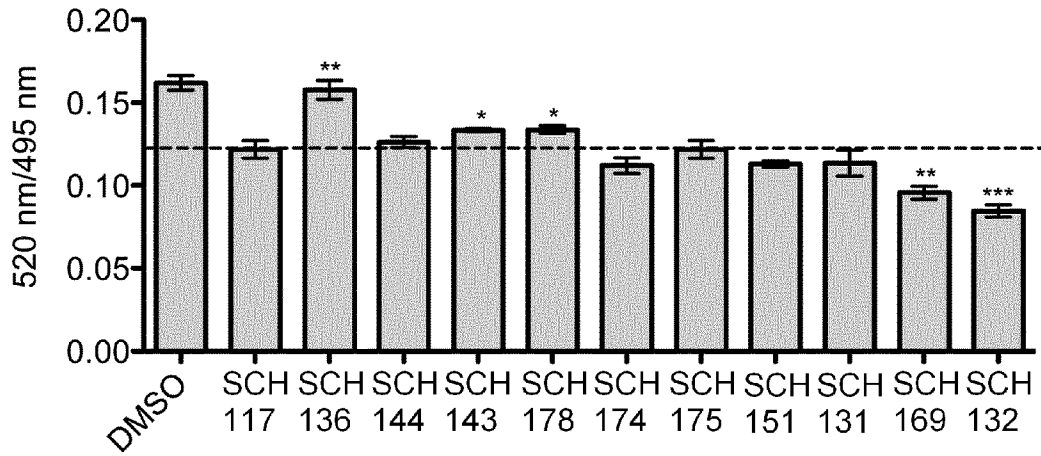
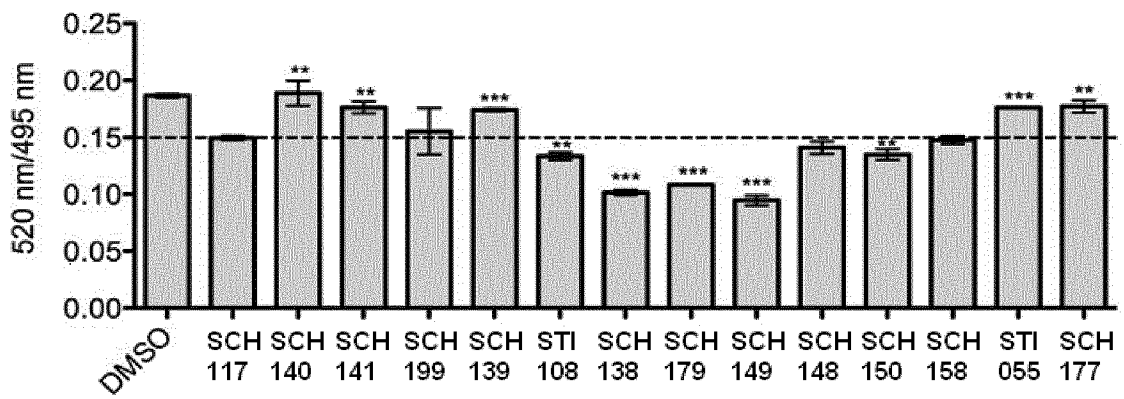


Fig. 8



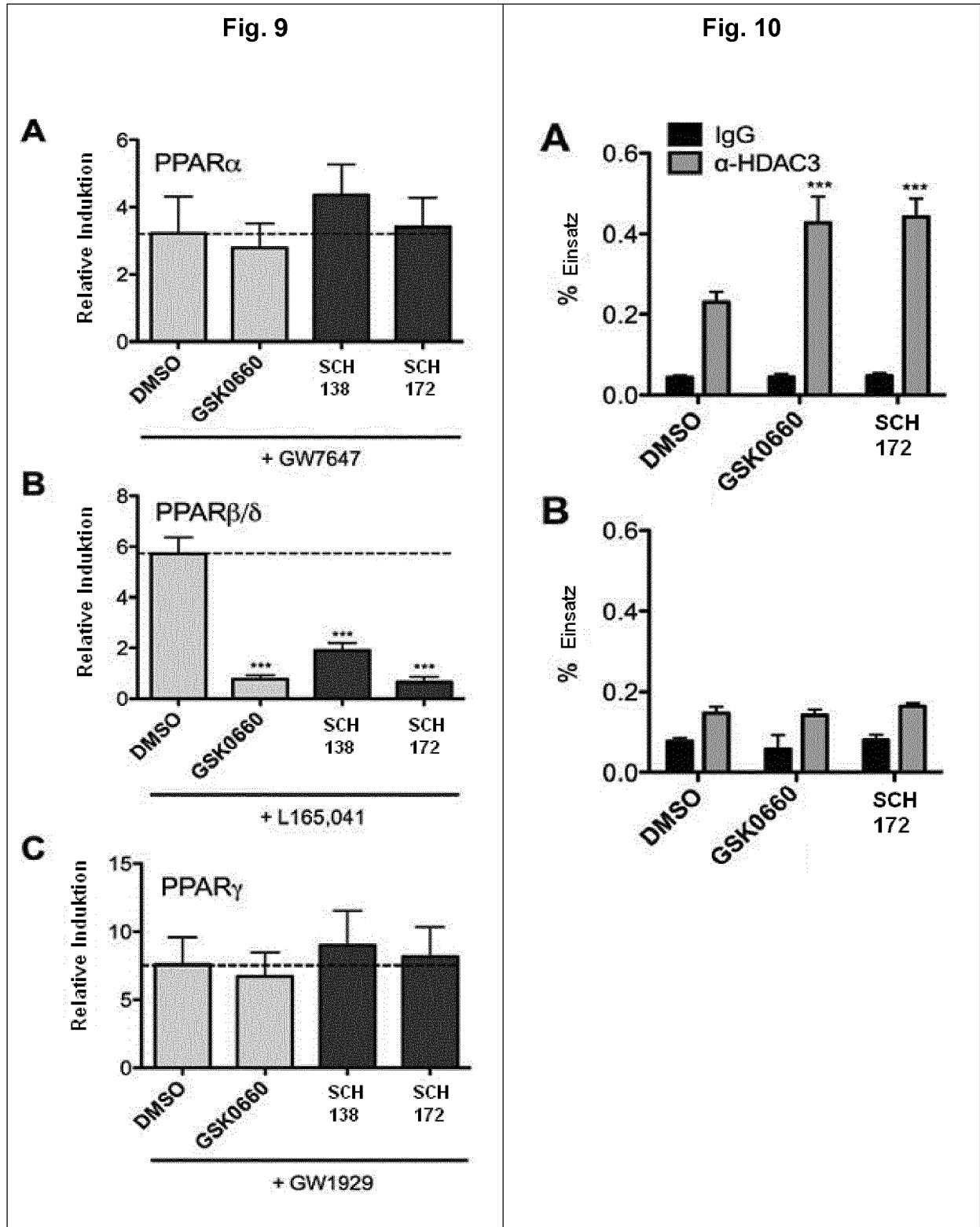


Fig. 11

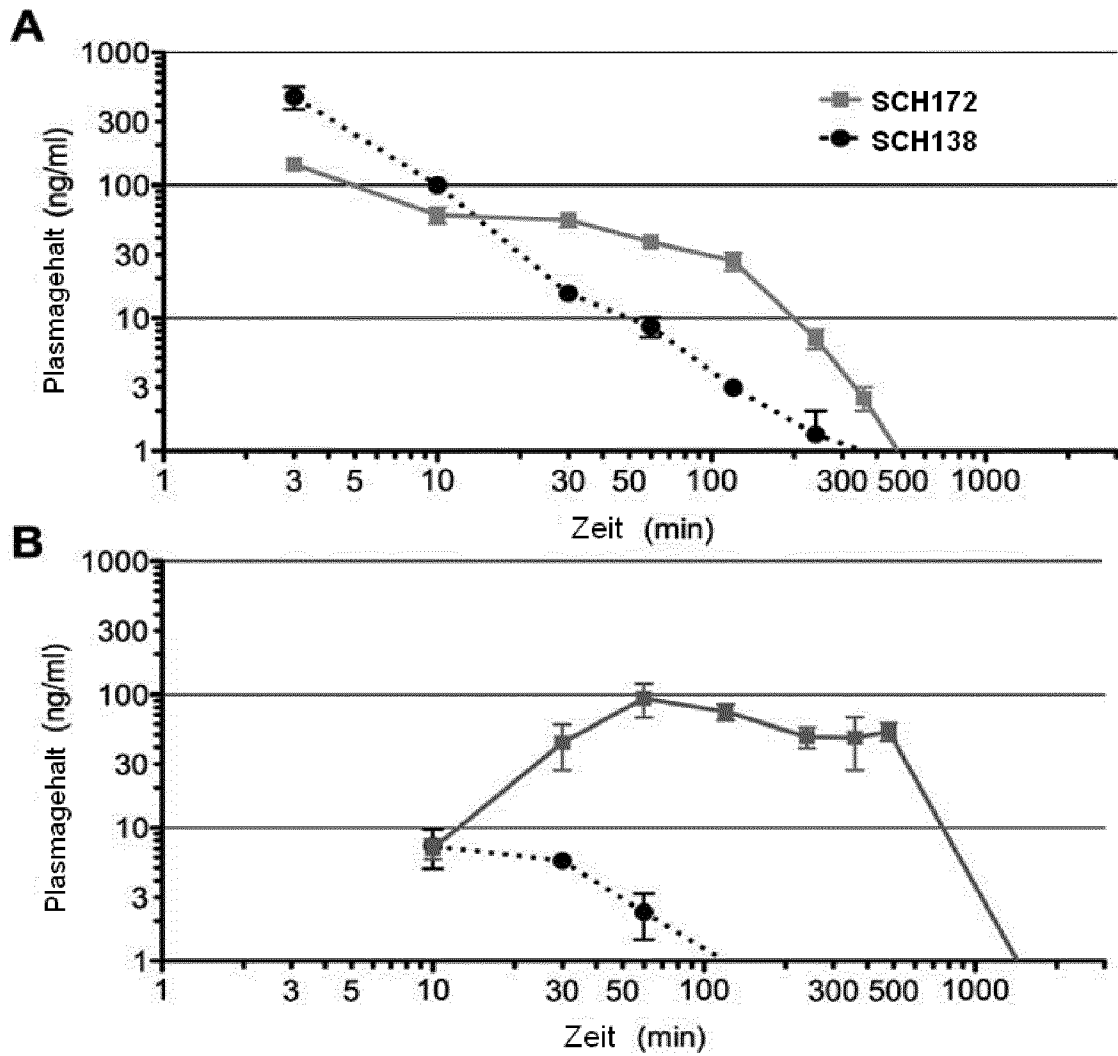


Fig. 12A

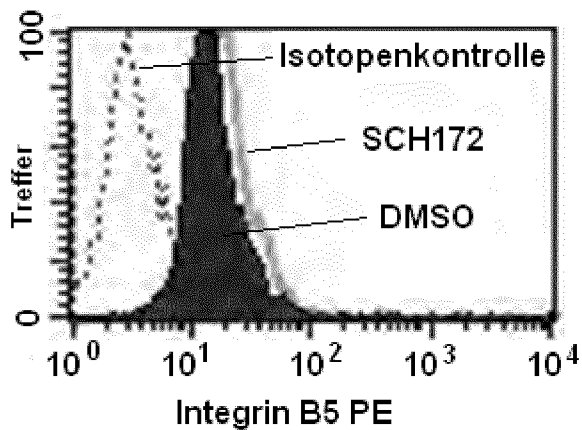


Fig. 12B

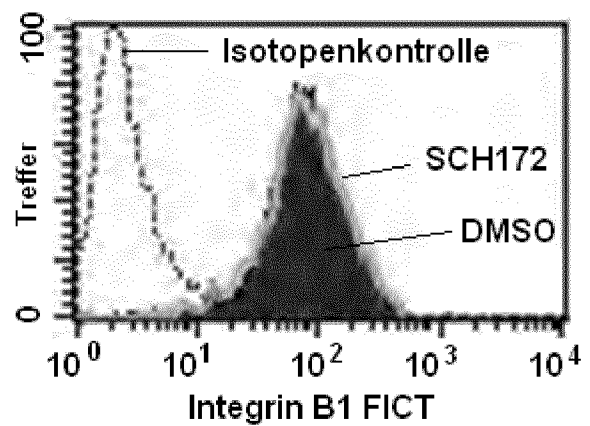


Fig. 13

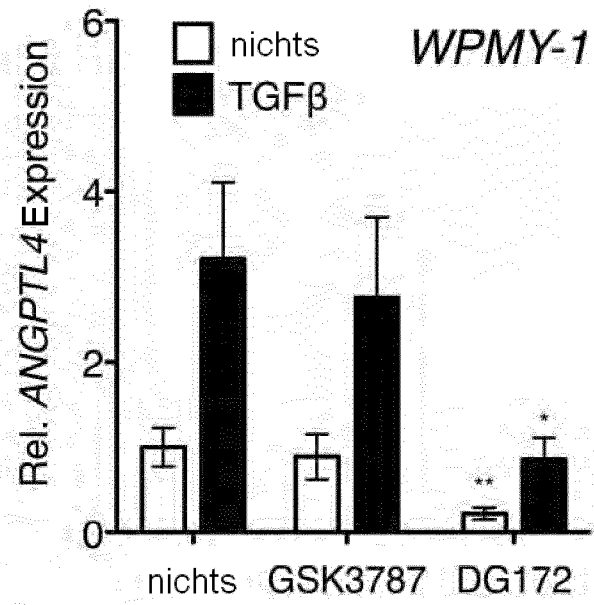


Fig. 14

