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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Januar 2011 (13.01.2011)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/003626 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 487/18 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/004213

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Juli 2010 (09.07.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2009 032 902.1
10. Juli 2009 (10.07.2009) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **UNIVERSITÄT ZU KÖLN** [DE/DE]; Albertus-Magnus-Platz 1, 50923 Köln (DE). **FORSCHUNGSVERBUND BERLIN E. V.** [DE/DE]; Rudower Chaussee 17, 10439 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **SCHMALZ, Hans-Günther** [DE/DE]; Euskirchener Str. 209, 50321 Brühl (DE). **KUHNE, Ronald** [DE/DE]; Gleiwitzerstr.16, 12683 Berlin (DE). **HACK, Verena** [DE/DE]; Remigiusstr. 26, 50937 Köln (DE). **REUTER, Cédric** [DE/DE]; Schillingsrotter Str. 27, 50996 Köln (DE).

(74) Anwälte: **BÜLLE, Jan** et al.; Kutzenberger & Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Cologne (DE).

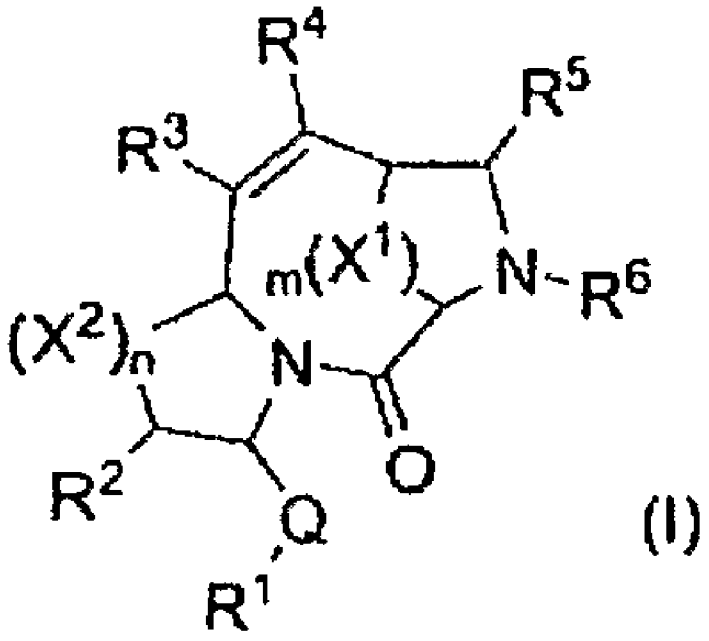
(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, 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: INDUCTION OF α-HELIX CONFORMATIONS IN PROTEINS AND PEPTIDES

(54) Bezeichnung : INDUKTION VON α-HELIX-KONFORMATIONEN IN PROTEINEN UND PEPTIDEN



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to substituted tricyclic diproline analogues of the formula (I), to methods for the production thereof, to the use thereof for the induction of an alpha-helix conformation in peptides and/or proteins, to pharmaceuticals containing said compounds, to the use of said compounds for the production of pharmaceuticals, to methods for the production of a peptide library containing said compounds, and to peptide libraries containing said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte tricyclische Diprolin-Analoga der Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Induktion einer alpha-Helix- Konformation in Peptiden und/oder Proteinen, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, Verfahren zur Herstellung einer Peptid-Bibliothek enthaltend diese Verbindungen und Peptid-Bibliotheken enthaltend diese Verbindungen.

WO 2011/003626 A1

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

Induktion von α-Helix-Konformationen in Proteinen und Peptiden

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte tricyclische Diprolin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Induktion einer α-Helix-Konformation in Peptiden und/oder Proteinen, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, Verfahren zur Herstellung von Peptid-Bibliotheken enthaltend diese Verbindungen und Peptid-Bibliotheken enthaltend diese Verbindungen.

Peptide und Proteine sind essentielle Bestandteile von Organismen mit einer Vielzahl verschiedener Funktionen. Während den Proteinen vor allem biokatalytische Aufgaben (Enzyme) sowie solche als 10 wichtige Gewebebestandteile zukommen, erfüllen die Peptide vor allem als Hormone, Neurotransmitter und Neuromodulatoren wichtige Funktionen im Organismus. Durch Bindung an Rezeptoren (bzw. an Proteinoberflächen oder Proteinkomplexe) beeinflussen Peptide nicht nur Enzymfunktionen, sondern auch spezifische makromolekulare Interaktionen (z.B. die Zell-Zell-Kommunikation oder Protein-Protein-Wechselwirkungen) und dadurch vermittelte zellphysiologische Folgereaktionen. So kontrollieren Peptide eine Vielzahl vitaler Prozesse wie Stoffwechsel, Immunabwehr, Verdauung, Atmung, Schmerzempfinden, Reproduktion, Verhalten, Elektrolythaushalt und mehr.

Die Wechselwirkung von Peptidliganden mit Proteinrezeptoren spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation biologischer Prozesse und hängt in entscheidender Weise von der Peptidgeometrie ab. Unter physiologischen Bedingungen steht die Konformation eines linearen Peptids durch Rotation um einzelne Bindungen in einem dynamischen Gleichgewicht, das vom pH-Wert und von der Temperatur abhängt. Dies führt dazu, dass die biologische Reaktivkonformation nur zu einem geringen Prozentsatz vorliegt.

Die Konformation des Peptidrückgrats wird üblicherweise durch die drei Winkel Φ, Ψ und ω beschrieben. Aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters ist die Peptidbindung in ihrer Rotation gehindert und weist eine planare Geometrie auf, was

zu zwei Vorzugskonformationen führt: der *trans* und der *cis*-Peptidbindung mit ω = 180° bzw. ω = 0°, wobei die trans-Konformation energetisch günstiger ist und deshalb überwiegt. Daher genügen zur Konformationsbeschreibung des Peptidrückgrats in erster Näherung die Torsionswinkel Φ und Ψ der Aminosäurereste. Der Winkel Φ, der die Rotation entlang der N-C_α-Bindung beschreibt, wird durch die vier Atome C(=O)-N-C_αC(=O) definiert. In gleicherweise definieren N-C_αC(=O)-N den Winkel Ψ, der die Rotation um die C_α-C(=O)-Bindung beschreibt. Obwohl theoretisch eine große Anzahl verschiedener Kombinationen aus Φ und Ψ möglich ist, existieren im allgemeinen in Peptiden bestimmte Vorzugskonformationen in Abhängigkeit von Größe, Polarität und Ladung der Seitenketten, was zur Ausbildung der bekannten Sekundärstrukturen wie α-Helix, ß-Faltblatt, ß-Tum etc. führt.

Aus WO 2008/040332 sind Verbindungen bekannt, die als Mimetika für prolinhaltige Peptide eingesetzt werden können, wenn diese eine Poly-Prolin-Helix (PPII-Helix)-Konformation aufweisen.

Solche prolinhaltigen Prolin-Prolin-Dipeptide, insbesondere solche mit einer PPII-Helix-Konformation, können bevorzugt als Liganden für so genannte PRM-Bindungsdomänen fungieren (PRM = proline-rich motifs).

Prolin als einzige sekundäre Aminosäure der 20 natürlichen Aminosäuren weist durch die Cyclisierung der α-Seitenkette an dem Amidstickstoff einen Torsionswinkel von Φ = (-65 ± 15°) als Bestandteil des fünfgliedrigen Ringes auf und ist damit relativ eingeschränkt; das Peptid hat folglich weniger Rotationsfreiheitsgrade. Die zweifache Alkylierung des Stickstoffs hat einerseits zur Folge, dass das sonst übliche Amidproton (im Peptidrückgrat) fehlt und Prolin deshalb als Wasserstoffbrücken-Donor ausscheidet, andererseits ist die Carbonylgruppe besonders elektronenreich und deshalb ein besserer Wasserstoffbrücken-Akzeptor als bei anderen Aminosäuren. Durch diese geometrischen und elektronischen Eigenschaften kann Prolin keine α-Helix stabilisieren und bildet auch keine ß-Faltblattstruktur, sondern ist in anderen typischen Sekundärstrukturen anzutreffen: den sogenannten ß-Tums und der Poly-Prolin-Helix (PPII-Helix).

Natürliche Peptide liegen jedoch oftmals in einer α-Helix-Konformation vor.

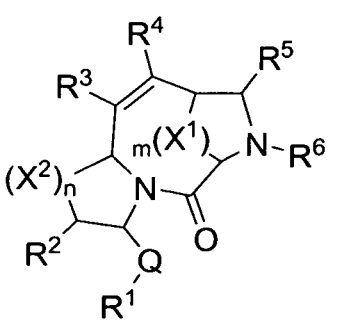
Es besteht daher ein Bedarf an Mimetika, insbesondere an "prolinhaltigen Mimetika" (d.h. Mimetika prolinhaltiger Peptide), die dazu in der Lage sind, die Funktion von Rezeptor-Liganden auszuüben und damit zur Modulation, d.h. zur Stimulation und/oder Hemmung der biologischen Wirkungen eines Peptides und/oder Proteins fähig sind und in einer α-Helix-Konformation vorliegen.

Es war daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die die Bildung einer α-Helix-Konformation in solchen Mimetika, vorzugsweise in prolinhaltigen, besonders bevorzugt in prolinreichen Mimetika induzieren, wodurch diese Mimetika zur Modulation, d.h. zur Stimulation und/oder Hemmung der biologischen Wirkungen von in α-Helix-Konformation vorliegenden Peptiden und/oder Proteinen fähig sind, d.h. eine agonistische oder antagonistische Wirkung ausüben.

Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die substituierten Verbindungen der nachstehend angegebenen allgemeinen Formel (I) die Bildung einer α-Helix-Konformation in Peptiden und/oder Proteinen induzieren und sich daher insbesondere in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen oder Krankheiten eignen, welche zumindest teilweise mit der Induktion einer α-Helix-Konformation in wenigstens einem Protein und/oder wenigstens einem Peptid assoziiert sind.

Ein Gegenstand der Erfindung sind substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

worin

Q für C(=O) oder $S(=O)_2$ steht;

X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander für O, S, CH_2 oder CHR^7 stehen,

wobei R^7 für C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

m für 1, 2 oder 3 steht;

n für 0, 1, 2 oder 3 steht;

R^1 für C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; OR^8; NR^8R^9; $NHC(=O)R^8$; NR^8R^9; oder $NH\text{-}S(=O)_2R^8$; steht,

wobei R^8 und R^9 jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils

unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; stehen;

oder R^1 für $-NHCHR^aC(=O)-R^b$ steht, wobei

R^a ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2-C_6H_4-OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^b ausgewählt ist aus -OH und -Peptidyl, wobei das Peptidyl, über seinen N-Terminus kovalent gebunden ist;

R^2 und R^5 jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen;

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; stehen;

R^6 für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach

oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; $C(=O)R^{10}$; $C(=O)OR^{10}$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; $S(=O)_2$-R^{10}; $S(=O)_2OR^{10}$; oder $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$; steht,

wobei R^{10} und R^{11} jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen; über C_{1-8}-Alkyl verbrücktes C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; stehen;

oder R^6 für $-C(=O)-CHR^yNHR^z$ steht, wobei

R^y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$,

$-CH_2-C_6H_4-OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^z ausgewählt ist aus -H und $-C(=O)-C_{1-8}$-Alkyl;

worin "Alkyl substituiert", "Heterocyclyl substituiert" und "Cycloalkyl substituiert" an den entsprechenden Resten für die Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome jeweils unabhängig voneinander durch F; Cl; Br; I; NO_2; CN; CF_3; C_{1-8}-Alkyl; Phenyl ; $C(=O)OH$; $C(=O)O-C_{1-8}$-Alkyl; $C(=O)O$-Phenyl; $C(=O)NH_2$; $C(=O)NH-C_{1-8}$-Alkyl; $C(=O)NH$-Phenyl; $C(=O)N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; OH; =O; OCF_3; $O-C_{1-8}$-Alkyl; $O-C(=O)-C_{1-8}$-Alkyl; SH; SCF_3; $S-C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2O-C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2NH-C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; NH_2; $NH-C_{1-8}$-Alkyl; NH-Phenyl; $N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; $NH-C(=O)-C_{1-8}$-Alkyl; $NH-S(=O)_2-C_{1-8}$-Alkyl, steht;

worin "Aryl substituiert" und "Heteroaryl substituiert" an den entsprechenden Resten für die Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome jeweils unabhängig voneinander durch F; Cl; Br; I; NO_2; CN; CF_3; C_{1-8}-Alkyl; Phenyl ; $C(=O)OH$; $C(=O)O-C_{1-8}$-Alkyl; $C(=O)O$-Phenyl; $C(=O)NH_2$; $C(=O)NH-C_{1-8}$-Alkyl; $C(=O)NH$-Phenyl; $C(=O)N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; OH; OCF_3; $O-C_{1-8}$-Alkyl; $O-C(=O)-C_{1-8}$-Alkyl; SH; SCF_3; $S-C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2O-C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2NH-C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; NH_2; $NH-C_{1-8}$-Alkyl; NH-Phenyl; $N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; $NH-C(=O)-C_{1-8}$-Alkyl; $NH-S(=O)_2-C_{1-8}$-Alkyl, steht;

jeweils in Form der freien Verbindungen; der Racemate; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; oder in Form der Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Basen; oder ggf. in Form von Solvaten.

Unter "Peptidyl" im Sinne der Erfindung ist ein Peptid-Rest zu verstehen, welcher peptidisch verknüpfte proteinogene Aminosäure-Reste umfasst, vorzugsweise der L-Konfiguration, wobei die Gesamtanzahl der Aminosäure-Reste vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 beträgt.

Bevorzugt ist "Peptidyl" folgender Rest:

$-NR^{c'}-CHR^{c}-C(=O)-[NR^{d'}-CHR^{d}-C(=O)]_{d}-[NR^{e'}-CHR^{e}-C(=O)]_{e}-[NR^{f'}-CHR^{f}-C(=O)]_{f}-[NR^{g'}-CHR^{g}-C(=O)]_{g}-[NR^{h'}-CHR^{h}-C(=O)]_{h}-[NR^{i'}-CHR^{i}-C(=O)]_{i}-[NR^{j'}-CHR^{j}-C(=O)]_{j}-[NR^{k'}-CHR^{k}-C(=O)]_{k}-[NR^{l'}-CHR^{l}-C(=O)]_{l}-[NR^{m'}-CHR^{m}-C(=O)]_{m}-[NR^{n'}-CHR^{n}-C(=O)]_{n}-[NR^{o'}-CHR^{o}-C(=O)]_{o}-[NR^{p'}-CHR^{p}-C(=O)]_{p}-[NR^{q'}-CHR^{q}-C(=O)]_{q}-[NR^{r'}-CHR^{r}-C(=O)]_{r}-[NR^{s'}-CHR^{s}-C(=O)]_{s}-[NR^{t'}-CHR^{t}-C(=O)]_{t}-[NR^{u'}-CHR^{u}-C(=O)]_{u}-[NR^{v'}-CHR^{v}-C(=O)]_{v}-OH,$

wobei

R^{c}, R^{d}, R^{e}, R^{f}, R^{g}, R^{h}, R^{i}, R^{j}, R^{k}, R^{l}, R^{m}, R^{n}, R^{o}, R^{p}, R^{q}, R^{r}, R^{s}, R^{t}, R^{u} und R^{v} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2-C_6H_4-OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$;

$R^{c'}$, $R^{d'}$, $R^{e'}$, $R^{f'}$, $R^{g'}$, $R^{h'}$, $R^{i'}$, $R^{j'}$, $R^{k'}$, $R^{l'}$, $R^{m'}$, $R^{n'}$, $R^{o'}$, $R^{p'}$, $R^{q'}$, $R^{r'}$, $R^{s'}$, $R^{t'}$, $R^{u'}$ und $R^{v'}$ jeweils -H ist;

oder

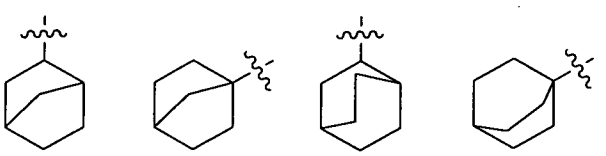
R^{c} und $R^{c'}$, R^{d} und $R^{d'}$, R^{e} und $R^{e'}$, R^{f} und $R^{f'}$, R^{g} und $R^{g'}$, R^{h} und $R^{h'}$, R^{i} und $R^{i'}$, R^{j} und $R^{j'}$, R^{k} und $R^{k'}$, R^{l} und $R^{l'}$, R^{m} und $R^{m'}$, R^{n} und $R^{n'}$, R^{o} und $R^{o'}$, R^{p} und $R^{p'}$, R^{q} und $R^{q'}$, R^{r} und $R^{r'}$, R^{s} und $R^{s'}$, R^{t} und $R^{t'}$, R^{u} und $R^{u'}$, oder R^{v} und $R^{v'}$, jeweils gemeinsam $-CH_2CH_2CH_2-$ sind und einen fünfgliedrigen Ring bilden; und

die Indices d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u und v jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1 sind.

Die Ausdrücke "Alkyl" bzw. "C_{1-10}-Alkyl", "C_{1-8}-Alkyl", "C_{1-4}-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffreste, d.h. C_{1-10}-aliphatische Reste, C_{1-8}-aliphatische Reste und C_{1-4}-aliphatische Reste, die jeweils verzweigt oder unverzweigt sowie unsubstituiert oder ein- oder

mehrfach substituiert sein können, mit 1 bis 10 bzw. 1 bis 8 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, d.h. C_{1-10}-Alkanyle, C_{2-10}-Alkenyle und C_{2-10}-Alkinyle bzw. C_{1-8}-Alkanyle, C_{2-8}-Alkenyle und C_{2-8}-Alkinyle bzw. C_{1-4}-Alkanyle, C_{2-4}-Alkenyle und C_{2-4}-Alkinyle. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinyle mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Bevorzugt ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, Ethenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), Propinyl (-CH-C≡CH, $-C\equiv C-CH_3$), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl und Hexinyl, Heptenyl, Heptinyl, Octenyl, Octinyl, Nonenyl, Noninyl, Decenyl und Decinyl umfasst.

Die Ausdrücke "Cycloalkyl" bzw. "C_{3-10}-Cycloalkyl" bedeuten für die Zwecke dieser Erfindung cyclische aliphatische (cycloaliphatische) Kohlenwasserstoffe mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Kohlenstoffatomen, d.h. C_{3-10}-cycloaliphatische Reste, wobei die Kohlenwasserstoffe gesättigt oder ungesättigt (aber nicht aromatisch), unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Die Bindung des Cycloalkyls an die jeweilige übergeordnete allgemeine Struktur kann über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Cycloalkyl-Restes erfolgen. Die Cycloalkyl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten, (hetero)cyclischen, aromatischen oder heteroaromatischen Ringsystemen , d.h. mit Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl kondensiert sein, die wiederum unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können. Die Cycloalkyl-Reste können weiterhin einfach oder mehrfach verbrückt sein wie bspw. im Fall von Adamantyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl oder Bicyclo[2.2.2]octyl. Bevorzugt ist Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl,



Cyclononyl, Cyclodecyl, Adamantyl, , , , , Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl umfasst.

Die Begriffe "Heterocyclyl" bzw. "Heterocycloalkyl" umfassen aliphatische gesättigte oder ungesättigte (aber nicht aromatische) Cycloalkyle mit drei bis zehn, d.h. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Ringgliedern, in denen mindestens ein, ggf. auch zwei oder drei

Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom oder eine Heteroatomgruppe jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, $S(=O)_2$, N, NH und $N(C_{1-8}$-Alkyl), vorzugsweise $N(CH_3)$ ersetzt sind, wobei die Ringglieder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Heterocycle sind damit heterocycloaliphatische Reste. Die Bindung des Heterocyclyls an die übergeordnete allgemeine Struktur kann über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heterocyclyl-Restes erfolgen. Die Heterocyclyl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten (hetero)cyclischen oder aromatischen oder heteroaromatischen Ringsystemen, d.h. mit Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl kondensiert sein, die wiederum unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können. Bevorzugt sind Heterocyclyl-Reste aus der Gruppe umfassend Azetidinyl, Aziridinyl, Azepanyl, Azocanyl, Diazepanyl, Dithiolanyl, Dihydrochinolinyl, Dihydropyrrolyl, Dioxanyl, Dioxolanyl, Dioxepanyl, Dihydroindenyl Dihydropyridinyl, Dihydrofuranyl, Dihydroisochinolinyl, Dihydroindolinyl, Dihydroisoindolyl, Imidazolidinyl, Isoxazolidinyl, Morpholinyl, Oxiranyl, Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, Piperidinyl, Pyrazolidinyl, Pyranyl, Tetrahydropyrrolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydroindolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydro-pyridoindolyl, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrocarbolinyl, Tetrahydroisoxazolo-pyridinyl, Thiazolidinyl und Thiomorpholinyl.

Der Begriff "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe mit bis zu 14 Ringgliedern, u.a. Phenyle und Naphthyle. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls sein können. Die Bindung des Aryls an die übergeordnete allgemeine Struktur kann über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Aryl-Restes erfolgen. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten, (hetero)cyclischen, aromatischen oder heteroaromatischen Ringsystemen kondensiert sein, d.h. mit Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl, die wiederum unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können. Ein Beispiel für einen kondensierten Aryl-Rest ist Fluorenyl. Bevorzugt ist Aryl aus der Gruppe ausgewählt, die Phenyl, Fluorenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl enthält, welche jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Ein

besonders bevorzugtes Aryl ist Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

Der Begriff "Heteroaryl" steht für einen 5- oder 6-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe S, N und O und der Heteroaryl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann; im Falle der Substitution am Heteroaryl können die Substituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls sein. Die Bindung an die übergeordnete allgemeine Struktur kann über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen. Das Heteroaryl kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems mit bis zu 14 Ringgliedern sein, wobei das Ringsystem mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten, (hetero)cyclischen oder aromatischen oder heteroaromatischen Ringen gebildet werden kann, d.h. mit Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl, die wiederum unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können. Es ist bevorzugt, dass der Heteroaryl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Benzofuranyl, Benzoimidazolyl, Benzothienyl, Benzothiadiazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzooxazolyl, Benzooxadiazolyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Carbazolyl, Chinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothienyl, Furyl (Furanyl), Imidazolyl, Imidazothiazolyl, Indazolyl, Indolizinyl, Indolyl, Isochinolinyl, Isoxazoyl, Isothiazolyl, Indolyl, Naphthyridinyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phtalazinyl, Pyrazolyl, Pyridyl (2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl), Pyrrolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Purinyl, Phenazinyl, Tetrazol, Thienyl (Thiophenyl), Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl oder Triazinyl umfasst. Besonders bevorzugt sind Pyridyl und Thienyl.

Die Ausdrücke "über C_{1-4}-Alkyl oder C_{1-8}-Alkyl verbrücktes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Cycloalkyl" bedeuten im Sinne der Erfindung, dass C_{1-4}-Alkyl oder C_{1-8}-Alkyl und Aryl bzw. Heteroaryl bzw. Heterocyclyl bzw. Cycloalkyl die oben definierten Bedeutungen haben und der Aryl- bzw. Heteroaryl- bzw. Heterocyclyl- bzw. Cycloalkyl-Rest über eine C_{1-4}-Alkyl- oder eine C_{1-8}-Alkyl-Gruppe an die jeweilige übergeordnete allgemeine Struktur gebunden ist. Die Alkylkette der Alkyl-Gruppe kann in allen Fällen verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder

mehrfach substituiert sein. Die Alkylkette der Alkyl-Gruppe kann ferner in allen Fällen gesättigt oder ungesättigt sein, d.h. kann eine Alkylengruppe, d.h. eine C_{1-4}-Alkylengruppe oder eine C_{1-8}-Alkylengruppe, eine Alkenylengruppe, d.h. eine C_{2-4}-Alkenylengruppe oder eine C_{2-8}-Alkenylengruppe, oder eine Alkinylengruppe, d.h. eine C_{2-4}-Alkinylengruppe oder eine C_{2-8}-Alkinylengruppe sein. Vorzugsweise ist C_{1-4}-Alkyl ausgewählt aus der Gruppe umfassend $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ und $-C\equiv C-C\equiv C-$ und C_{1-8}-Alkyl ausgewählt aus der Gruppe umfassend $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$, $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_2CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$, $-CH_2-(CH_2)_4-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH_2-CH-CH=CH_2-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-C\equiv C-CH_2-$ und $-C\equiv C-CH_2-C\equiv C-$.

Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Heterocyclyl" und "Cycloalkyl" versteht man unter dem Begriff "ein- oder mehrfach substituiert" im Sinne dieser Erfindung die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome jeweils unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe aus durch F; Cl; Br; I; NO_2; CN; CF_3; C_{1-8}-Alkyl; Phenyl ; C(=O)OH; C(=O)O-C_{1-8}-Alkyl; C(=O)O-Phenyl; $C(=O)NH_2$; C(=O)NH-C_{1-8}-Alkyl;

C(=O)NH-Phenyl; $C(=O)N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; OH; =O; OCF_3; $O\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; $O\text{-}C(=O)\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; SH; SCF_3; $S\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2O\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2NH\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; NH_2; $NH\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; NH-Phenyl; $N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; $NH\text{-}C(=O)\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; $NH\text{-}S(=O)_2\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei-, drei- oder vierfach substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 oder CH_2CF_3 oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von CH(OH)-CH=CH-$CHCl_2$. Ein Substituent kann gegebenenfalls seinerseits wiederum einfach oder mehrfach substituiert sein. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen.

Bevorzugte "Alkyl-", "Heterocyclyl-" und "Cycloalkyl-" Substituenten sind ausgewählt aus der Gruppe aus durch aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl.

Im Zusammenhang mit "Aryl" und "Heteroaryl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems jeweils unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe aus F; Cl; Br; I; NO_2; CN; CF_3; C_{1-8}-Alkyl; Phenyl ; C(=O)OH; $C(=O)O\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; C(=O)O-Phenyl; $C(=O)NH_2$; $C(=O)NH\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; C(=O)NH-Phenyl; $C(=O)N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; OH; OCF_3; $O\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; $O\text{-}C(=O)\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; SH; SCF_3; $S\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2O\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2NH\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; NH_2; $NH\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; NH-Phenyl; $N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; $NH\text{-}C(=O)\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; $NH\text{-}S(=O)_2\text{-}C_{1-8}$-Alkyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen, wobei ein Substituent ggf. seinerseits wiederum einfach oder mehrfach substituiert sein kann. Die Mehrfachsubstitution erfolgt mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten.

Bevorzugte "Aryl-" und "Heteroaryl-" Substituenten sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl,

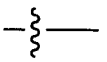
$C(=O)NH$-C_{1-4}-Alkyl, OH, O-C_{1-4}-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind durch Substituenten definiert, beispielsweise durch R^1, R^2 und R^3 (Substituenten der 1. Generation), welche ihrerseits ggf. substituiert sind (Substituenten der 2. Generation). Je nach Definition können diese Substituenten der Substituenten ihrerseits erneut substituiert sein (Substituenten der 3. Generation). Ist beispielsweise R^1 = Aryl (Substituent der 1. Generation), so kann Aryl seinerseits substituiert sein, z.B. mit C_{1-8}-Alkyl (Substituent der 2. Generation). Es ergibt sich daraus die funktionelle Gruppe Aryl-C_{1-8}-Alkyl. C_{1-8}-Alkyl kann dann seinerseits erneut substituiert sein, z.B. mit Cl (Substituent der 3. Generation). Es ergibt sich daraus dann insgesamt die funktionelle Gruppe Aryl-C_{1-8}-Alkyl-Cl.

In einer bevorzugten Ausführungsform können die Substituenten der 3. Generation jedoch nicht erneut substituiert sein, d.h. es gibt dann keine Substituenten der 4. Generation.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform können die Substituenten der 2. Generation nicht erneut substituiert sein, d.h. es gibt dann bereits keine Substituenten der 3. Generation. Mit anderen Worten können in dieser Ausführungsform bspw. im Fall der allgemeinen Formel (I) die funktionellen Gruppen für R^1 bis R^{11} jeweils ggf. substituiert sein, die jeweiligen Substituenten können dann ihrerseits jedoch nicht erneut substituiert sein.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet das in Formeln verwendete Symbol



eine Verknüpfung eines entsprechenden Restes an die jeweilige übergeordnete allgemeine Struktur.

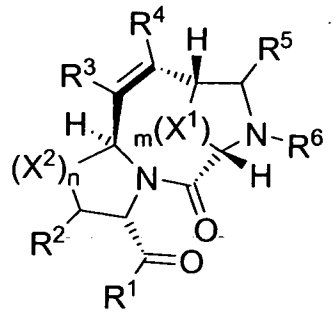
Wenn ein Rest innerhalb eines Moleküls mehrfach vorkommt, wie z.B. der Rest R^7, dann kann dieser Rest für verschiedene Substituenten jeweils unterschiedliche

Bedeutungen haben: sind beispielsweise sowohl $X^1 = CHR^7$ als auch $X^2 = CHR^7$, so kann R^7 für $X^1 = H$ und R^7 für $X^2 = C_{1-10}$-Alkyl bedeuten.

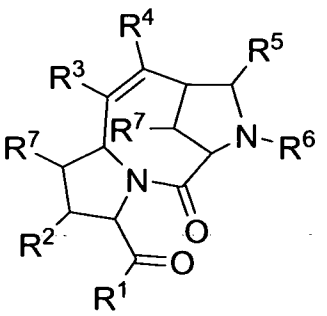
Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Saccharinsäure, Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoesäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoesäure, α-Liponsäure, Acetylglycin, Hippursäure, Phosphorsäure, Asparaginsäure. Besonders bevorzugt sind die Zitronensäure und die Salzsäure.

Physiologisch verträgliche Salze mit Kationen oder Basen sind Salze der jeweiligen Verbindung - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch Ammoniumsalze $[NH_xR_{4-x}]^+$, worin x = 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und R für einen verzweigten oder unverzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_{1-10}-Alkyl-Rest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert oder für einen C_{3-10}-Cycloalkyl-Rest, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert steht oder zwei der Reste R gemeinsam mit dem Stickstoffatom ein Heterocyclyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, vorzugsweise ein Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Morpholinyl bilden. Ganz besonders bevorzugt sind (Mono-) oder (Di-) Lithium-, (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

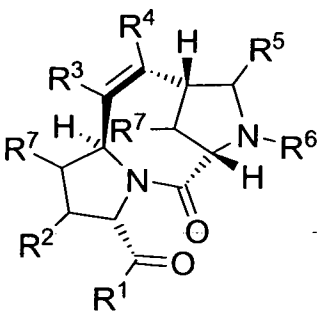
Bevorzugte Ausführungsform der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) haben die allgemeine Formel (Ia), (Ib) und (Ic)



(Ia),



(Ib),



(Ic)

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stehen

X^1 und X^2 jeweils für CH_2.

m für 1 oder 2, vorzugsweise für 1;

n für 0, 1 oder 2, vorzugsweise für 1.

Ein Fachmann erkennt, dass sich die Struktur der Verbindungen gemäß der allgemeinen Formeln (Ia), (Ib) und (Ic) von Prolin bzw. Diprolin ableitet. Vorzugsweise ist die Stereochemie derart, dass sie sich von der L-Konfiguration des Prolins bzw. Diprolins ableitet.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) steht

R^1 für OR^8; NHR^8, R^8 oder $NHC(=O)R^8$; vorzugsweise für OR^8,

wobei R^8 für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; Aryl,

unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert sein kann; steht;

oder R^1 steht für $-NHCHR^aC(=O)\text{-}R^b$,

wobei R^a ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^b ausgewählt ist aus -OH und -Peptidyl, wobei das Peptidyl, über seinen N-Terminus kovalent gebunden ist.

Vorzugsweise steht R^1 für OH

oder R^1 steht für $-NHCHR^aC(=O)\text{-}R^b$,

wobei R^a ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^b ausgewählt ist aus -OH und -Peptidyl, wobei das Peptidyl, über seinen N-Terminus kovalent gebunden ist.

Besonders bevorzugt steht R^1 für OH oder für -$NHCH_2C(=O)$-Peptidyl.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^1 für OH.

In einer anderen einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^1 für -$NHCH_2C(=O)$-Peptidyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stehen

R^2 und R^5 jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert, und

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert.

Vorzugsweise stehen R^2, R^3, R^4 und R^5 jeweils für H.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) steht

R^6 für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH$-C_{1-4}-Alkyl, OH, O-C_{1-4}-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl;

oder für $C(=O)R^{10}$; $C(=O)OR^{10}$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; $S(=O)_2$-R^{10}; $S(=O)_2OR^{10}$; oder $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$,

wobei R^{10} und R^{11} jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, stehen; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert sein kann; stehen;

oder R^6 steht für $-C(=O)\text{-}CHR^yNHR^z$, wobei

R^y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH\text{-}C(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^z ausgewählt ist aus -H und $-C(=O)\text{-}C_{1-8}$-Alkyl.

Vorzugsweise steht

R^6 für $C(=O)R^{10}$ oder $C(=O)OR^{10}$, wobei R^{10} für über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl, unsubstituiert, besonders bevorzugt für über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Fluorenyl steht,

oder R^6 steht für $-C(=O)-CHR^yNHR^z$, wobei

R^y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2-C_6H_4-OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^z ausgewählt ist aus -H und $-C(=O)-C_{1-8}$-Alkyl.

Besonders bevorzugt steht R^6 für eine Fmoc-Gruppe (Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe) oder R^6 steht für $-C(=O)-CH_2NHC(=O)CH_3$.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^6 für eine Fmoc-Gruppe.

In einer anderen besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^6 für $-C(=O)-CH_2NH-C(=O)CH_3$.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stehen

X^1 und X^2 jeweils für CH_2,

m und n jeweils für 1,

R^1 für OR^8,

wobei R^8 für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus

der Gruppe bestehend aus C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert sein kann; steht;

oder R^1 steht für $-NHCHR^aC(=O)\text{-}R^b$,

wobei R^a ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^b ausgewählt ist aus -OH und -Peptidyl, wobei das Peptidyl, über seinen N-Terminus kovalent gebunden ist;

R^2 und R^5 jeweils für H;

R^3 und R^4 jeweils für H;

R^6 für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl und $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl;

oder für $C(=O)R^{10}$; $C(=O)OR^{10}$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; $S(=O)_2\text{-}R^{10}$; $S(=O)_2OR^{10}$; oder $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$,

wobei R^{10} und R^{11} jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, stehen; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert sein kann; stehen,

oder R^6 steht für $-C(=O)\text{-}CHR^yNHR^z$, wobei

R^y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^z ausgewählt ist aus -H und $-C(=O)\text{-}C_{1-8}$-Alkyl.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) für die Induktion einer α-Helix-Konformation in wenigstens einem Protein und/oder Peptid.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel (I), welche vorzugsweise eine α-Helix-Konformation in wenigstens einem Protein und/oder Peptid induziert, jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form eines entsprechenden Salzes, oder jeweils in Form eines entsprechenden Solvates, sowie gegebenenfalls einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe sind beispielsweise Füllmittel, Streckmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Lösungsverzögerer, Sprengmittel, Resorptionsbeschleuniger, Netzmittel, Absorptionsmittel und/oder Gleitmittel.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel wenigstens ein Peptid und/oder Protein, welches eine α-Helix-Konformation aufweist, die durch wenigstens eine in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltene erfindungsgemäße substituierte Verbindung der allgemeinen Formel (I) induziert worden ist.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiform, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, ggf. zu Tabletten verpresst, in Kapseln abgefüllt oder in einer Flüssigkeit suspendiert, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

Diese erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich insbesondere zur Induktion der

Bildung einer α-Helix-Konformation in Peptiden und/oder Proteinen eignen und sich daher insbesondere in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen oder Krankheiten eignen, welche zumindest teilweise mit der Induktion einer α-Helix-Konformation in wenigstens einem Protein und/oder wenigstens einem Peptid assoziiert sind.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung wenigstens einer substituierten Verbindung der allgemeinen Formel (I) 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehrerer Erkrankungen und/oder Störungen, welche zumindest teilweise mit der Induktion einer α-Helix-Konformation in wenigstens einem Protein und/oder wenigstens einem Peptid assoziiert sind.

Bevorzugt eignet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen und/oder Störungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus bakterielle und virale Infektionskrankeiten, neurodegenerative Erkrankungen und Tumorerkrankungen.

Weitere Krankheiten im Sinne der Erfindung, die mit den erfindungsgemäßen Arnzeimitteln behandelt werden können, sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Affenpocken, AIDS, Anthrax (Bacillus anthracis, Milzbrand), Aviäre Influenza (Geflügelpest, Vogelgrippe), Borreliose, Borrelia recurrentis (Läuserückfallfieber), Botulismus (Clostridium botulinum), Brucellose, Campylobacter-Infektionen, Chlamydiose, Cholera (Vibrio cholerae), CreutzfeldWakob-Krankheit, Coxiella bumetii (Q-Fieber), Cryptosporidium parvuum (Kryptosporidiose), Dengue-Fieber, Diphtherie, Ebolavirus-Infektionen, Echinokokkose (Fuchsbandwurm, Hundebandwurm), EHEC-Infektionen (STEC-Infektionen, VTEC-Infektionen), Enteroviren, Fleckfieber (Rickettsia prowazeckii), Francisella tularensis (Tularämie), Frühsommer Meningoenzephalitis (FSME), Gelbfieber, Giardiasis, Gonorrhoe, Grippe (Influenza), Haemophilis influenzae, Hantavirus, Helicobacter pylori, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Hepatitis E, Herpes, HUS (hämolytisch urämisches Syndrom), Keratoconjunctivitis epidemica, Keuchhusten (Pertussis), Kinderlähmung (Poliomyelitis), Kopflausbefall, Krätzemilbenbefall, Krim-Kongo-Fieber, LassaFieber, lebensmittelbedingte Krankheiten, Legionellose, Leishmaniose, Lepra, Leptospirose,

Listeriose, Lyme-Borreliose, Lymphogranuloma venereum, Malaria (Plasmodien-Infektionen), MarburgvirusInfektionen, Masern, Meliodose, Meningokokken-Erkrankungen, MRSA (Staphylokokken), Mumps, Mykosen (Pilzinfektionen), neu und vermehrt auftretende Infektionskrankheiten, Noroviren, Ornithose (Papageienkrankheit), Papillomaviren, Paratyphus, Pest (Yersinia pestis), Pneumokokken-Infektionen (Streptococcus pneumoniae), Pocken, reiseassoziierte Infektionskrankheiten, RinderbandwurmInfektion beim Menschen, Rotaviren, Röteln, RSV-Infektionen, Salmonellose, Scharlach, Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom (SARS), sexuell übertragbare Infektionen, Shigellose, Syphilis, Tetanus, Tollwut, Toxoplasmose, Thrichinellose, Tuberkulose, Typhus, Varizellen (Windpocken), Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, virale hämorrhagische Fieber, West-Nil-Fieber, Yersiniose und/oder Zecken-übertragene Erkrankungen.

Bevorzugt handelt es sich bei den bakteriellen Erkrankungen um Erkrankungen, die durch folgende Bakterien assoziiert, insbesondere vermittelt werden: Legionellen, Streptokokken, Staphylokokken, Klebsiellen, Haemophilis influenzae, Rickettsien (Fleckfieber), Mykobakterien, Mykoplasmen, Ureaplasmen, Neisserien (Meningitis, Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom, Gonorrhoe), Pseudomonaden, Bordetellen (Pertussis), Corynobakterien (Diphtherie), Chlamydien, Campylobacter (Durchfall), Escherichia coli, Proteus, Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Vibrionen, Enterokokken, Clostridien, Borrelien, Treponema pallidum, Brucellen, Francisellen und/oder Leptospira, insbesondere Listerien.

Besonders bevorzugte Erkrankungen sind die, die durch Listerien ausgewählt aus der Gruppe umfassend L. monocytogenes Sv1/2a, L. monocytogenes Sv4b F2365, L. monocytogenes Sv4b H7858, 178 contigs, L. monocytogenes Sv1/2a F6854, 133 contigs, L. monocytogenes Sv4b, L. monocytogenes Sv4a, L. innocua Sv6a, L. welshimeri Sv6b, L. seeligeri Sv1/2b und/oder L. ivanovii Sv5 ausgelöst werden oder auf die genannten bevorzugten Listerien im Wesentlichen zurückgehen.

Die bevorzugten neurodegenerativen Erkrankungen sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Morbus Huntington und/oder amyotrophische Lateralsklerose (ALS). Neurodegenerative Erkrankungen im Sinne der Erfindung sind ausserdem Alexander-Krankheit, AlpersHuttenlocher-Syndrom,

Chorea Huntington, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, extrapyramidales Syndrom, Friedreich-Ataxie, kortikobasale Degeneration, Morbus Krabbe, Leukodystrophie, Lewy-KörperchenDemenz, Maskengesicht, Morbus Pick, Multiple Sklerose, Multisystematrophie, neurodegenerative Eisenablagerungen im Gehirn, progressive supranukleäre Blickparese, Shy-Drager-Syndrom, spinozerebelläre Ataxie, Synuleinopathie und/oder tropische spastische Paraparese.

Die bevorzugten Tumorerkrankungen sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Tumorerkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, der Lunge, des Mediastinums, des Gastrointestinaltraktes, des Urogenital-Systems, des gynäkologischen Systems, der Brust, des endokrinen Systems, der Haut, Knochenund Weichteilsarkomen, Mesotheliomen, Melanomen, Neoplasmen des zentralen Nervensystems, Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen im Kindesalter, Lymphomen, Leukämien, paraneoplastischen Syndromen, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritonealen Karzinomastosen, Immunsuppression-bezogenen Malignitäten und/oder Tumor-Metastasen.

Insbesondere kann es sich bei den Tumoren um folgende Krebsarten handeln: Adenokarzinom der Brust, der Prostata und des Dickdarms; alle Formen von Lungenkrebs, der von den Bronchien ausgeht; Knochenmarkkrebs; das Melanom; das Hepatom; das Neuroblastom; das Papillom; das Apudo;, das Choristom; das Branchiom; das maligne Karzinoid-Syndrom; die Karzinoid-Herzerkrankung; das Karzinom (zum Beispiel Walker-Karzinom, Basalzellen-Karzinom, basosquamöses Karzinom, BrownPearce-Karzinom, duktales Karzinom, Ehrlich-Tumor, in-situ-Karzinom, Krebs-2-Karzinom, MerkelZellen-Karzinom, Schleimkrebs, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Haferzellen-Karzinom, papilläres Karzinom, szirrhöses Karzinom, bronchiolo-alveoläres Karzinom, Bronchial-Karzinom, Plattenepithelkarzinom und Transitionalzell-Karzinom); histiocytische Funktionsstörung; Leukämie (zum Beispiel in Zusammenhang mit B-Zellen-Leukämie, Gemischt-Zellen-Leukämie, Nullzellen-Leukämie, T-ZellenLeukämie, chronische T-Zellen-Leukämie, HTLV-I I-assoziierte Leukämie, akut lymphozytische Leukä- mie, chronisch-lymphozythische Leukämie, Mastzell-Leukämie und myeloische Leukämie); maligne Histiocytose, Hodgkin-Krankheit, non-Hodgkin-Lymphom, solitärer Plasmazelltumor; Reticuloendotheliose, Chondroblastom; Chondrom, Chondrosarkom; Fibrom;

Fibrosarkom; Riesenzell-Tumore; Histiocytom; Lipom; Liposarkom; Leukosarkom; Mesotheliom; Myxom; Myxosarkom; Osteom; Osteosarkom; Ewing-Sarkom; Synoviom; Adenofribrom; Adenolymphom; Karzinosarkom; Chordom; Craniopharyngiom; Dysgerminom; Hamartom; Mesenchymom; Mesonephrom; Myosarkom; Ameloblastom; Cementom; Odontom; Teratom; Thymom; Chorio-blastom; Adenokarzinom; Adenom; Cholangiom; Cholesteatom; Cylindrom; Cystadenocarcinom; Cystadenom; Granulosa-zelltumor; Gynadroblastom; Hidradenom; Inselzelltumor; Leydig-Zelltumor; Papillom; Sertoli-Zell-Tumor; Thekazell-tumor; Leiomyom; Leiomyosarkom; Myoblastom; Myom; Myosarkom; Rhabdomyom; Rhabdomyosarkom; Ependynom; Ganglioneurom; Gliom; Medulloblastom; Meningiom; Neurilemmom; Neuroblastom; Neuroepitheliom; Neurofibrom; Neurom; Paraganglion!; nicht-chromaifines Paragangliom; Angiokeratom; angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie; sclerosierendes Angiom; Angiomatose; Glomangiom; Hemangioendotheliom; Hemangiom; Hemangiopericytom, Hemangiosarkom; Lymphangiom, Lymphangio-myom, Lymphangiosarkom; Pinealom; Cystosarkom phyllodes; Hemangiosarkom; Lymphangiosarkom; Myxosarkom; Ovarialkarzinom; Sarkom (zum Beispiel Ewing-Sarkom, experi-mentell, Kaposi-Sarkom und Mastzell-Sarkom); Neoplasmen (zum Beispiel Knochen-Neoplasmen, Brust-Neoplasmen, Neoplasmendes Verdauungssystems, colorektale Neoplasmen, Leber-Neoplasmen, Pankreas-Neoplasmen, Hirnanhang-Neoplasmen, Hoden-Neoplasmen, Orbita-Neoplasmen, Neoplasmen des Kopfes und Halses, des Zentralnervensystems, Neoplasmen des Hörorgans, des Beckens, des Atmungstrakts und des Urogenitaltrakts); Neuro-fibromatose und zervikale Plattenepitheldysplasie. In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebserkrankung oder der Tumor ausgewählt aus der Gruppe: Tumoren des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs umfassend Tumoren der inneren Nase, der Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, der Lippen, der Mundhöhle, des Oropharynx, des Larynx, des Hypopharynx, des Ohres, der Speicheldrüsen und Paragangliome, Tumoren der Lunge umfassend nicht-kleinzellige Bronchiaikarzinome, kleinzellige Bronchialkarzinome, Tumoren des Mediastinums, Tumoren des Gastrointestinaltraktes umfassend Tumoren des Ösophagus, des Magens, des Pankreas, der Leber, der Gallenblase und der Gallenwege, des Dünndarms, Kolonund Rektumkarzinome und Analkarzinome, Urogenitaltumoren umfassend Tumoren der Nieren, der Harnleiter, der Blase, der Prostata, der Harnröhre, des Penis und der Hoden, gynäkologische Tumoren umfassend Tumoren

des Zervix, der Vagina, der Vulva, Korpuskarzinom, maligne Trophoblasten-erkrankung, Ovarialkarzinom, Tumoren des Eileiters (Tuba Faloppii), Tumoren der Bauchhöhle, Mammakarzinome, Tumoren endokriner Organe umfassend Tumoren der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Nebennierenrinde, endokrine Pankreas-tumoren, Karzinoidtumoren und Karzinoidsyndrom, multiple endokrine Neoplasien, Knochenund Weichteilsarkome, Mesotheliome, Hauttumoren, Melanome umfassend kutane und intraokulare Melanome, Tumoren des zentralen Nervensystems, Tumoren im Kindesalter umfassend Retinoblastom, Wilms Tumor, Neurofibromatose, Neuroblastom, Ewing-Sarkom Tumorfamilie, Rhabdomyosarkom, Lymphome umfassend Non-Hodgkin-Lymphome, kutane T-Zell-Lymphome, primäre Lymphome des zentralen Nervensystems, Morbus Hodgkin, Leukämien umfassend akute Leukämien, chronische myeloische und lymphatische Leukämien, Plasmazell-Neoplasmen, myelodysplastische Syndrome, paraneoplastische Syndrome, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritoneale Karzino-mastose, Immunsuppression-bezogene Malignität umfassend AIDS-bezogene Malignitäten wie Kaposi-Sarkom, AIDS-assoziierte Lymphome, AIDS-assoziierte Lymphome des zentralen Nervensystems, AIDS-assoziierter Morbus Hodgkin und AIDS-assoziierter anogenitale Tumoren, Transplantations-bezogene Malignitäten, metastasierte Tumoren umfassend Gehirnmetastasen, Lungen-metastasen, Lebermetastasen, Knochenmetastasen, pleurale und perikardiale Metastasen und maligne Aszites.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebserkrankung oder der Tumor ausgewählt aus der Gruppe umfassend Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen der Mammakarzinome, der Gastrointestinaltumore, einschliesslich Kolonkarzinome, Magenkarzinome, Pankreaskarziome, Dickdarmkrebs, Dünndarm-krebs, der Ovarialkarzinome, derZervikalkarzinome, Lungen-krebs, Prostatakrebs, Nierenzellkarzinome und/oder Lebermetastasen.

Virale Erkrankungen im Sinne der Erfindung sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Influenza, Schnupfen, Husten, Masern, Mumps, Röteln, Ringelröteln, Drei-Tage-Fieber, Windpocken, Pfeiffersches Drüsenfieber, SARS, Zytomegalie, Durchfall, Hepatitis, Kinderlähmung, Herpes labialis, Warzen, Tollwut, Lassa-Fieber, Ebola, Marburg-Fieber, Hanta-Virus-Fieber, FSME, RSSE, Louping-illEnzephalitis,

Powassan-Enzephalitis, Kyasanur-forest-Fieber, Omsk-hämorrhagisches-Fieber, Colorado-tick-Fieber, Gelbfieber, Dengue-Fieber, Japanische Enzephalitis, West-Nil-Fieber, Chikungunya-Fieber, O'nyong-nyong-Fieber, Rift-Tal-Fieber, Sandmücken-Fieber, Ross-River-Fieber, Sindbis-Fieber, Mayaro-Fieber, Murray-Valley-Enzephalitis, St. Louis-Enzephalitis, Rocio-Enzephalitis, CaliforniaEnzephalitis, Bunyamwera-Fieber, Oropouche-Fieber, AIDS, Herpes genitalis und/oder Herpes Simplex, besonders bevorzugt sind die viralen Hepatitiserkrankungen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Hepatitis E, Hepatitis F, Hepatitis G und/oder autoimmune Hepatitis und/oder asymptomatische oder symptomatische HIV-Infektionen.

Die HIV-Infektionen können zu der Krankheit AIDS führen. Im Sinne der Erfindung ist AIDS charakterisiert bzw. klassifiziert durch ein klinisches Bild, ausgewählt aus der Gruppe umfassend

(a) asymptomatische oder symptomatische HIV-Infektionen, (b) bazilläre Angiomatosen, Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tubenoder Ovarialabszesses, ausgedehnter oder rezidivierender Herpes zoster, thrombozytopene Purpura, lang anhaltendes Fieber oder Diarrhoen, die länger als einen Monat anhalten, Listeriose, orale Harrleukoplakie, oropharyngeale Candidiosen, chronische oder schwer zu therapierende vaginale Candidosen, zervikale Dysplasien, Carcinoma in situ, periphere Neuropathie und/oder (c) Candidosen der Atemwege oder der Speiseröhre, Cytomegalievirus-Infektionen, CMV-Retinitis, HIV-bedingte Enzephalopathie, Herpes Simplex mit chronischen Ulzera (>1 Monat) oder durch Herpes simplex bedingte Bronchitis, Pneumonie oder Ösophagitis, chronische Histoplasmose, itestinale Isosporiasis, Kaposi-Sarkom, disseminierte oder extrapulmonale Kokzidiomykose, extrapulmonale Kryptokokkose, chronisch intestinale Kryptosporidiose, immunoblastisches, primär zerebrales oder Burkitt Lymphom, extrapulmonale Mykobakterien, Pneumocystis-Pneumonie, rezidivierende bakterielle Pneumonie, progressive multifokale Leukenzephalopathie, rezidivierende Salmonellen-Septikämie, Tuberkulose, zerebrale Toxoplasmose, Wasting-Symdrom und/oder invasives Zervixkarzinom. Behandlung im Sinne der Erfindung heisst sowohl Prophylaxe, Therapie, Verlaufskontrolle und/oder Nachbehandlung von Erkrankungen.

Bei der Behandlung der genannten Krankheiten ist es besonders bevorzugt, das erfindungsgemäße Arzneimittel als Gel, Puder, Pulver, Tablette, Retardtablette, Premix, Emulsion, Aufgussformulierung, Tropfen, Konzentrat, Granulat, Sirup, Pellet, Boli, Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat zuzubereiten und/oder anzuwenden.

Bevorzugt liegt das erfindungsgemäße Arzneimittel in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5, bevorzugt von 0,5 bis 95,0, besonders bevorzugt von 20,0 bis 80,0 Gew.-% in einer Zubereitung vor.

Bevorzugt wird diese Zubereitung oral, subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal und/oder topisch gesetzt.

Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Arzneimittel in Gesamtmengen von 0,05 bis 500 mg pro kg, bevorzugt von 5 bis 100 mg pro kg Körpergewicht, je 24 Stunden eingesetzt.

Bevorzugt erfolgt das In-Kontakt-Bringen oral, über Injektion, topisch, vaginal, rektal und/oder nasal.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer substituierten Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung einer Substanzbibliothek α-Helix induzierter Proteine und/oder Peptide.

Eine Substanzbibliothek von Proteinen und/oder Peptiden, welche eine α-Helix-Konformation aufweisen, welche durch wenigstens eine substituierte Verbindung der allgemeinen Formel (I) induziert worden ist, ist daher ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Peptid-Bibliothek umfassend den Schritt:

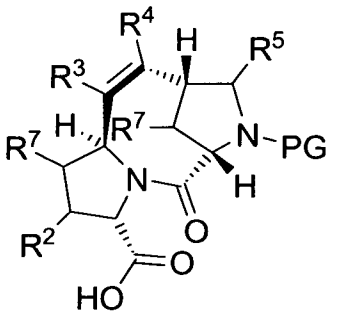
Einbau einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel (I) in eine Peptidsequenz.

Bevorzugt ist ein Verfahren, in dem eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel (I) auf beiden Seiten innerhalb der Sequenz jeweils unmittelbar von einem Glycin-Rest flankiert wird.

Bevorzugt ist ein ebenfalls ein Verfahren, in dem der N-Terminus der Sequenz acyliert wird.

Die zur Herstellung von Peptid-Bibliotheken üblichen Verfahren bzw. die zum Einbau von einzelnen Verbindungen in Peptidsequenzen üblichen Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung von Peptid-Bibliotheken ist die Festphasensynthese. Dazu erfolgt vorzugsweise ein sequentieller Aufbau der Peptide unter Einsatz geeignet geschützter Bausteine, welche kommerziell erhältlich sind. Um eine Kompatibilität der erfindungsgemäßen Verbindungen mit der jeweiligen Chemie der gewählten Festphasensynthese zu gewährleisten, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen dazu vorzugsweise mit kompatiblen Schutzgruppen geschützt. Basiert die Festphasensynthese beispielsweise auf Fmoc-geschützten Aminosäure-Bausteinen, so werden bevorzugt auch die erfindungsgemäßen Verbindungen Fmoc-geschützt.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung hat daher folgende Struktur:



wobei vorzugsweise R^2 bis R^5 und R^7 jeweils -H sind und PG eine geeignete Schutzgruppe ist, vorzugsweise Fmoc.

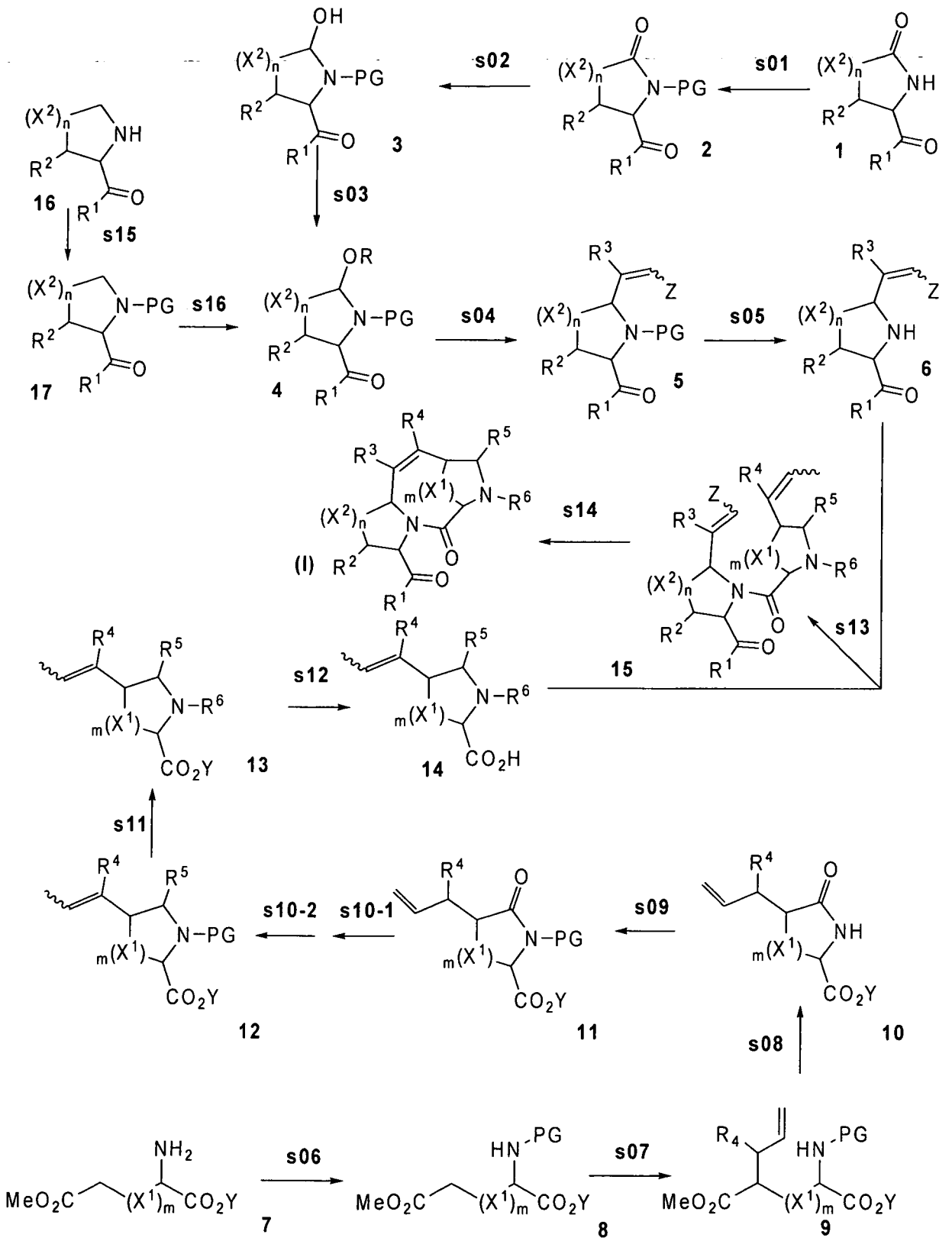
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Peptid-Bibliothek, die nach dem vorstehenden Verfahren erhältlich ist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Die in den nachstehend beschriebenen Umsetzungen zum Einsatz kommenden Chemikalien und Reaktionskomponenten sind käuflich erhältlich oder können jeweils nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

Allgemeines Herstellungsverfahren

Schema 1:



In den Schritten **s01** und **s15** wird die sekundäre Aminofunktion der Verbindungen der allgemeinen Formel **1** bzw. **16** mittels dem Fachmann geläufigen Methoden durch Einführung einer Schutzgruppe (PG, "protecting group") wie bspw. einer Boc- oder einer Moc-Schutzgruppe, ggf. in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder 4-Dimetyhlaminopyridin geschützt.

In Schritt **s02** wird die Keto-Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel **2** mittels dem Fachmann geläufigen Methoden in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diethylether, Ethanol, Essigsäure, Methanol, und Tetrahydrofuran in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, vorzugsweise einem Metallhydrid, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL), Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Wasserstoff, ggf. unter Zusatz eines Katalysators, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Palladium, Platin, Platinoxid oder Raney-Nickel, ggf. unter Zusatz einer organischen Base ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ammoniak, Triethylamin und Diisopropylethylamin zu Alkoholen der allgemeinen Formel **3** reduziert.

Im Schritt **s03** wird die OH-Funktion der Verbindungen der allgemeinen Formel **3** mittels dem Fachmann geläufigen Methoden alkyliert (bzw. gegen eine Alkoxygruppe R substituiert), bspw. durch Umsetzung mit einem Alkohol ROH in Gegenwart einer Säure wie z.B. Pyridin-p-Toluolsulfonat und so zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **4** umgesetzt. Bevorzugte Alkohole ROH sind z.B. Methanol, Ethanol oder andere niedere Alkanole.

Alternativ können Verbindungen der allgemeinen Formel **4** auch mittels dem Fachmann geläufigen Methoden mittels einer zweistufigen Synthese ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel **16** dargestellt werden, in denen zunächst die Aminofunktion in einem Schritt **s15** analog **s01** geschützt wird. Im Anschluss werden die Verbindungen der allgemeinen Formel **17** in einem Schritt **s16** elektrochemisch ggf. in Gegenwart einer Base, mit einem Alkohol ROH zu Verbindungen der allgemeinen Formel **4** umgesetzt.

Im Schritt **s04** werden Verbindungen der allgemeinen Formel **4** mittels dem Fachmann geläufigen Methoden zu Verbindungen der allgemeinen Formel **5** umgesetzt. Dabei wird bspw. ein Grignard-Reagenz $Mg(CR^3=CH-Z)Hal$ (mit Z = H oder Alkyl und Hal = Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom), in Gegenwart eines Übergangsmetallions, vorzugsweise einer Kupfer(I)-Verbindung, ggf. in Gegenwart einer Base eingesetzt.

Im Schritt **s05** wird die zuvor eingeführte Schutzgruppe der sekundären Aminofunktion der Verbindungen der allgemeinen Formel **5** mittels dem Fachmann geläufigen Methoden wie in Gegenwart von Trialkylsilylhalogeniden oder ggf. in Gegenwart einer Säure abgespalten und so Verbindungen der allgemeinen Formel **6** erhalten.

Im Schritt **s06** wird die primäre Aminofunktion der Verbindungen der allgemeinen Formel **7** mit Y = Alkyl mittels dem Fachmann geläufigen Methoden analog zu den Schritten **s01** und **s15** mit einer geeigneten Aminschutzgruppe geschützt.

Im Schritt **s07** werden die Verbindungen der allgemeinen Formel **8** mittels dem Fachmann geläufigen Methoden am Kohlenstoffatom in α-Stellung zur COOMe-Gruppe zunächst selektiv in Gegenwart einer geeigneten Base wie z.B. Lithiumhexamethyldisilazid deprotoniert und dann mit einem Allylhalogenid $Hal-CHR^4-CH=CH_2$, vorzugsweise einem Allylbromid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **9** allyliert.

Im Schritt **s08** werden die Verbindungen der allgemeinen Formel **9** mittels dem Fachmann geläufigen Methoden in Gegenwart einer Säure wie z.B. wässriger Phosphorsäure unter Abspaltung der Aminschutzgruppe unter Ringschluss zu Verbindungen der allgemeinen Formel **10** umgesetzt.

Im Schritt **s09** wird die sekundäre Aminofunktion der cyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel **10** mittels dem Fachmann geläufigen Methoden analog zu den Schritten **s01**, **s06** und **s15** mit einer geeigneten Aminschutzgruppe geschützt. Eine besonders bevorzugte Aminschutzgruppe ist eine Boc-Gruppe.

Im Schritt **s10-1** wird die Keto-Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel **11** mittels dem Fachmann geläufigen Methoden in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, vorzugsweise einem Metallhydrid, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diisobutyl-aluminiumhydrid (DIBAL), Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid und Lithium-triethylborhydrid zum entsprechenden Alkohol reduziert und dieser im Anschluss in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels zur entsprechenden Alkyl-Verbindung (R^5 = H) hydriert. Alternativ kann die nach der Reduktion der Keto-Gruppe entstandene Alkoholfunktion auch in eine bessere Abgangsgruppe überführt werden, bspw. durch Protonierung oder durch eine Überführung nach dem Fachmann bekannten Methoden in eine bessere Abgangsgruppe wie z.B. eine Triflat-Gruppe und dann in einer Substitutionsreaktion, bspw. durch eine metallkatalysierte Kupplungsreaktion mit R^5-Hal mit Hal = Cl, Br, I, vorzugsweise I, durch R^5 ($R^5 \neq H$) substituiert werden.

In Schritt **s10-2** wird die Doppelbindung in der Allylseitenkette isomerisiert, wozu bevorzugt dem Fachmann bekannte metallbasierte Katalysatoren, insbesondere auf Basis von Ru, Rh und Pd herangezogen werden.

In Schritt **s11** wird die Aminschutzgruppe von **12** analog zu **s05** abgespalten und die resultierende freie Aminofunktion mittels dem Fachmann bekannten Methoden in N-Stellung substituiert, bspw. unter Einsatz eines Halogenids R^6-Hal, ggf. in Gegenwart einer Base, wobei Hal vorzugsweise Cl, Br oder I ist oder durch Verwendung einer Boronsäure $B(OH)_2R^6$ oder eines entsprechenden Boronsäuresters, ggf. in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes und/oder einer Base und so die Verbindung **13** gewonnen. Alternativ kann die Schutzgruppe PG aber auch nicht abgespalten werden, wenn sie selbst bereits einen erwünschten Rest R^6 darstellt.

Im Schritt **s12** werden die Ester der allgemeinen Formel **13** mit der Gruppe CO_2Y mittels dem Fachmann geläufigen Methoden in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethanol, Methanol, MeCN, THF oder Wasser oder beliebigen Mischungen daraus, ggf. unter Zusatz einer anorganischen Base, vorzugsweise Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid bei Temperatur von 0 °C bis 120 °C zu Säuren der allgemeinen Formel **14** gespalten.

Im Schritt **s13** wird das Amin **6** in das Amid **15** überführt. Dies kann bspw. zunächst durch Überführung der Säure **14** in ein Säurehalogenid, vorzugsweise eines Säurechlorids mittels dem Fachmann geläufigen Methoden wie bspw. durch Erhitzen von **14** in Gegenwart eines geeigneten Chlorierungsmittels beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe $(COCl)_2$, PCl_3, $POCl_3$ oder $SOCl_2$ in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Toluol, DMF, DCM, oder Pyridin bei Temperaturen von -70°C bis 100°C, ggf. in Gegenwart von Mikrowellenstrahlung und sich anschließender Reaktion des Säurechlorids mit **6**, in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ether, THF, MeCN, MeOH, EtOH, DMF und DCM, mit oder ohne Zusatz wenigstens einer organischen oder anorganischen Base, beispielsweise NEt_3, DMAP, Pyridin oder DIPEA, ggf. in Gegenwart wenigstens einer organischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NEt_3, DMAP, Pyridin und DIPEA, oder einer anorganischen Base bei Temperaturen von vorzugsweise -70°C bis 100°C, ggf. in Gegenwart von Mikrowellenstrahlung, erreicht werden, oder durch Reaktion von **6** mit der Säure **14**, in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diethylether, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und Dichlormethan, ggf. in Gegenwart wenigstens eines Kupplungsreagenzes, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphat (BOP), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimied (DIC), N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI), N-[(Dimethyamino)-1H-1, 2, 3-triazolo[4, 5-b]pyridino-1-ylmethylen]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphat N-oxid (HATU), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniom hexafluorophosphat (HBTU) und 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt), ggf. in Gegenwart wenigstens einer anorganischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kaliumcarbonat und Cäsiumcarbonat, oder einer organischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin und Diisopropylethylamin vorzugsweise bei Temperaturen von -70°C bis 150°C, erreicht werden.

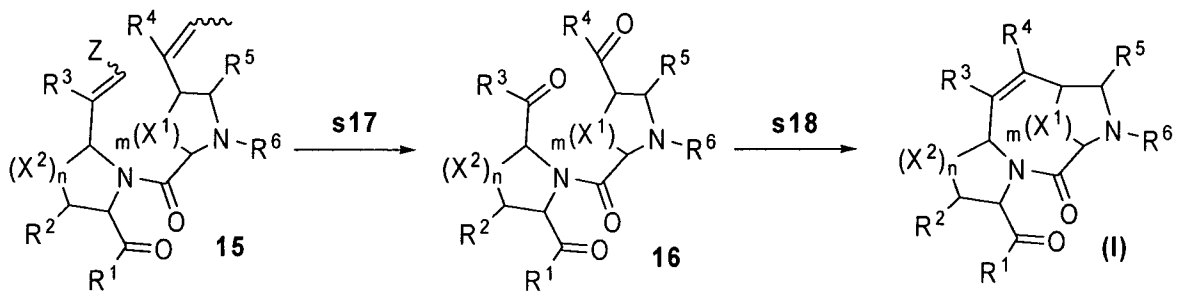
Im Schritt **s14** wird die Verbindung der allgemeinen Formel **15** im Zuge einer Ringschlussmetathese mittels dem Fachmann bekannten Methoden wie bspw. unter

Verwendung von Grubbs- oder Schrock-Katalysatoren, vorzugsweise von Grubbs-I- oder Grubbs-II-Katalysatoren zur Verbindung der allgemeinen Formel **(I)** umgesetzt.

Alternativ zu Schritt **s14** wird die Verbindung der allgemeinen Formel **15** in Schritt **s17** zum Dialdehyd **16** umgesetzt und anschließend im Schritt **s18** einer intramolekularen McMurry-Kupplung unterzogen (siehe Schema 2). Die Synthese des Dialdehyds erfolgt vorzugsweise durch Ozonolyse und anschließender reduktiver Aufarbeitung mit beispielsweise Zn/Essigsäure, Pt/H_2, Triphenylphosphin oder Dimethylsulfid. Die McMurry-Kupplung wird mittels dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt. Vorzugsweise wird die McMurry-Kupplung mit niedervalentem Titan durchgeführt, welches in situ durch Reduktion von Titan(III)-chlorid oder Titan(IV)-chlorid mit z. B. Lithiumaluminiumhydrid, Zink, Mg oder Kupfer/Zink hergestellt wird.

*Zweistufige Alternative zu Schritt **s14** des allgemeines Herstellungsverfahrens*

Schema 2:



Die dem Fachmann geläufigen Methoden zur Durchführung der Reaktionsschritte **s01** bis **s18** sind den Standardwerken der Organischen Chemie zu entnehmen wie bspw. J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley & Sons, 6th edition, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Parts A and B, Springer, 5th edition, 2007); Autorenkollektiv, Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley & Sons. Darüber hinaus können weitere Methoden sowie Literaturverweise von den gängigen Datenbanken wie bspw. der Reaxys® Datenbank der Firma Elsevier, Amsterdam, NL oder der SciFinder® Datenbank der American Chemical Society, Washington, US, ausgegeben werden.

Die vorstehend beschriebenen Umsetzungen können jeweils unter den üblichen dem Fachmann geläufigen Bedingungen, beispielsweise in Hinblick auf Druck oder Reihenfolge der Zugabe der Komponenten durchgeführt werden. Ggf. kann die unter den jeweiligen Bedingungen optimale Verfahrensführung vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden. Die nach den vorstehend beschriebenen Umsetzungen erhaltenen Zwischen- und Endprodukte können jeweils, falls gewünscht und/oder erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden gereinigt und/oder isoliert werden. Geeignete Reinigungsverfahren sind beispielsweise Extraktionsverfahren und chromatographische Verfahren wie Säulenchromatographie oder präparative Chromatographie. Sämtliche der vorstehend beschriebenen Verfahrensschritte sowie jeweils auch die Reinigung und/oder Isolierung von Zwischen- oder Endprodukten können teilweise oder vollständig unter einer Inertgasatmosphäre, vorzugsweise unter Schutzgas-atmosphäre, durchgeführt werden.

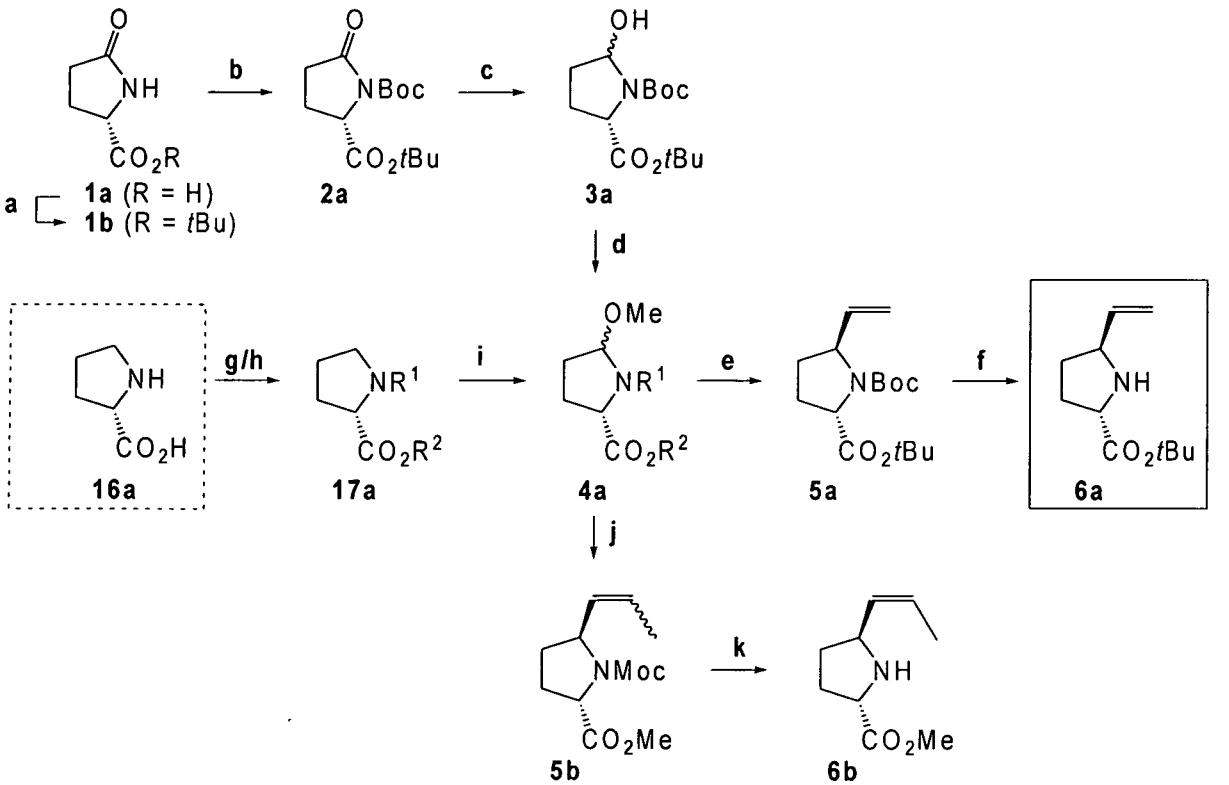
Sofern die erfindungsgemäßen substituierten Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel **(I)** bzw. die Verbindungen **1-15** nach ihrer Herstellung in Form einer Mischung ihrer Stereoisomeren, vorzugsweise in Form ihrer Racemate oder anderer Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereo-meren erhalten werden, können diese nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt und ggf. isoliert werden. Beispielhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder unter erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler stationärer Phase oder mittels Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander getrennt werden

Beispiel:

Die Synthese der Zielstruktur (**I''**) erfolgte durch Kupplung der Vinylprolinderivate **6a** und **14a** und einer nachfolgenden Ringschlussmetathese zum Aufbau des charakteristischen Ringsystems.

Die Synthese des Vinylprolinderivats **6a** wurde ausgehend von L-Pyroglutaminsäure (**1a**) in sechs Schritten durchgeführt (Schema 3). Als Alternative wurde die Synthese von **6a** fünfstufig ausgehend von L-Prolin (**16a**) mit Hilfe einer elektrochemischen Oxidation von **17a** als Schlüsselschritt (Schritt **p**) entwickelt. Als ein weiteres geeignetes Intermediat wurde die Verbindung **6b** durch Cu-katalysierte Substititution der Methoxygruppe in **4a** synthetisiert (Schema 3).

Schema 3



a) $HClO_4$, *t*BuOAc, RT, 61%;

b) Boc_2O, (NEt_3), DMAP, CH_3CN, 0 °C-RT, 86%;

c) DIBAL-H, THF, -78 °C, 86%;

d) PPTS, MeOH, RT, 85%;

e) 1. $CuBrMe_2S$ + Vinyl-MgBr, −50 °C to −40 °C, 60 min; 2. $BF_3{*}Et_2O$ −78 °C, 15 min, dann 10 °C 5h, Et_2O, 60%, *trans:cis* 3:1 up to 28:1, Diastereomerentrennung

f) TMSOTf, DCM, 0 °C, 81%;

g) R^1=Boc, R^2=*t*Bu: 1. Boc_2O, NEt_3; 2.DMAP, *t*BuOH, RT, 99%;

h) R^1=Moc, R^2=Me: MeOCOCl, NEt_3, MeOH, RT, 88%;

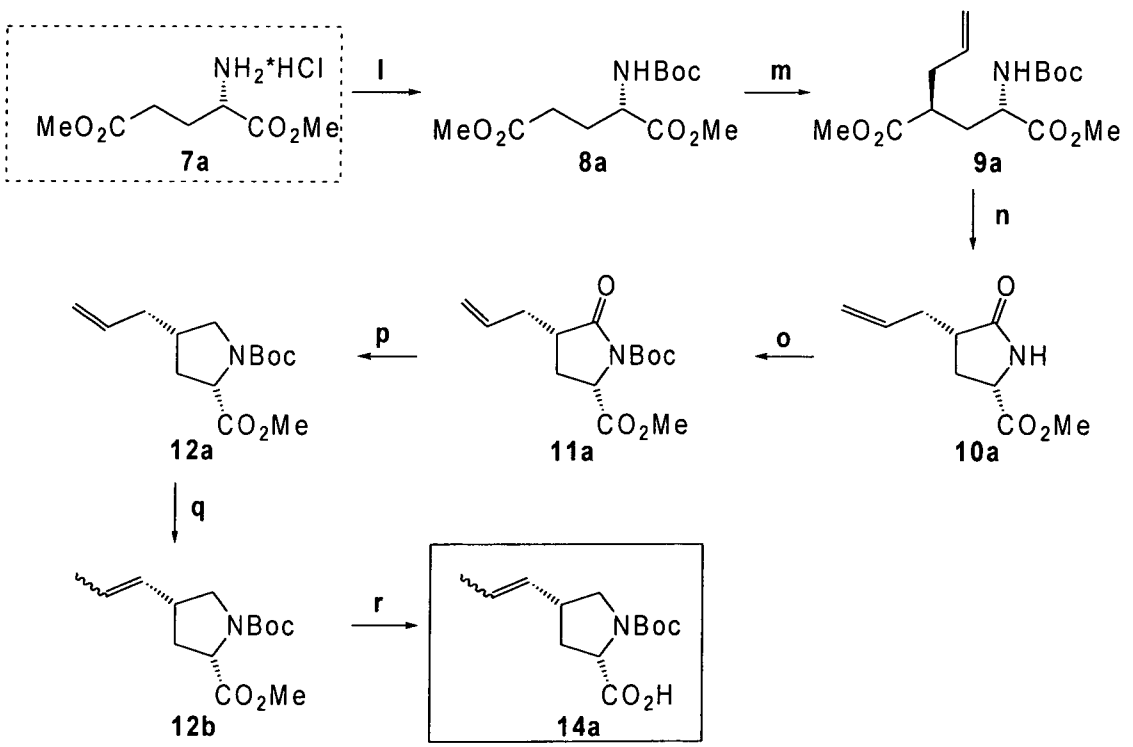
i) Bu_4NBF_4, Elektrolyse ($-2e^-$), MeOH, RT, R^1=Boc, R^2=*t*Bu: 80%, R^1=Moc, R^2=Me: 98%;

j) 1. $CuBrMe_2S$ + *cis*-Propenyl-MgBr, −50 °C - −40 °C, 60 min 2. $BF_3{*}Et_2O$ −78 °C, 15 min. erwärmen auf 10°C über 5h, Et_2O, 57% reines *trans*-Diastereomer

k) TMSI, DCM, RT, 67%;

Ausgehend von L-Glutaminsäuremethylesterhydrochlorid (**7a**) wurde das Vinylprolinderivat **14a** in sieben Schritten hergestellt (Schema 4). Schlüsselschritte waren zum einen die diastereoselektive Allylierung von **8a** zu **9a** und die Isomerisierung der Doppelbindung (**12a** nach **12b**).

Schema 4



l) DMAP, (NEt_3), Boc_2O, DCM, 0 °C-RT, 68%;

m) 1. LiHMDS, THF, -78 °C; 2. Allyl-Br, THF, -78 °C, 80% (*syn:anti 1:30*);

n) H_3PO_4, THF, RT, 70-91%;

o) Boc_2O, (NEt_3), DMAP, DCM, 0 °C-RT, 90%, *cis:trans 6:1*, Diastereomerentrennung

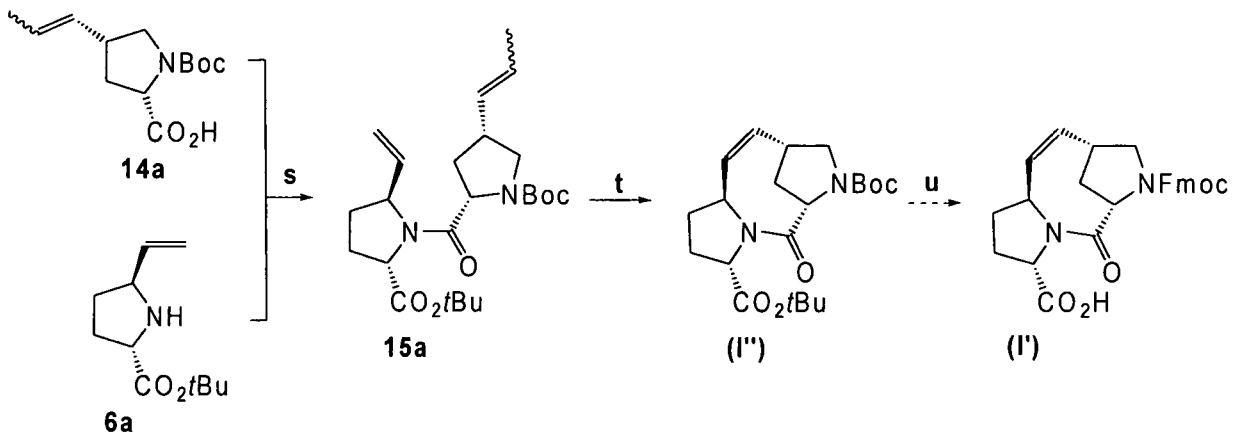
p) 1. $LiEt_3BH$, THF,-78 °C; 2. Et_3SiH, $BF_3{*}Et_2O$, DCM, -78 °C, 78%;

q) 5 mol% $[Ir(PPh_3)_{2\text{-}3}Sol_{1\text{-}2}]SbF_6$, DCM/Aceton 50/1, RT, 50-84%;

r) $LiOH{*}H_2O$, MeOH, H_2O, THF, RT, 78 to 99%;

Die Kupplung der Vinylprolinderivate **6a** und **14a** zum Dipeptid **15a** gelang mit schwankenden Ausbeuten (20-76%). Die anschließende Metathese zu **(I')**, d.h. der erwartungsgemäß schwierige Ringschluss unter Bildung des 8-gliedrigen Ringes, konnte mit befriedigender Ausbeute (57%) realisiert werden, zumindest wenn relativ hohe Ladungen (30 mol%) des Grubbs II-Katalysators eingesetzt wurden. Anhaftende Ru-Rückstände und die damit verbundene Instabilität des Metatheseproduktes **(I')** bedingten allerdings, dass das eigentliche Zielprodukt **(I'')** bislang nur in verunreinigter Form (und schlechter Ausbeute) erhalten wurde (Schema 5).

Schema 5



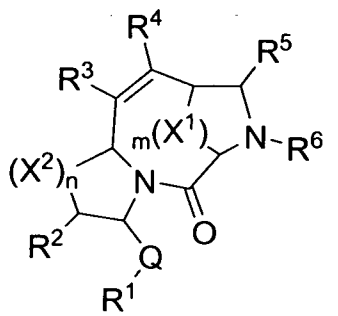
s) DIPEA, PyBOP, MeCN, RT, 20-76%;

t) 30mol% Grubbs-II, DCM, Δ, 57%;

u) 1. TFA, DCM, 0 °C – RT; 2. K_2CO_3, Fmoc-Cl, THF, H_2O, RT, 10%.

Patentansprüche:

1. Substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

worin

Q für C(=O) oder $S(=O)_2$ steht;

X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander für O, S, CH_2 oder CHR^7 stehen,

wobei R^7 für C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

m für 1, 2 oder 3 steht;

n für 0, 1, 2 oder 3 steht;

R^1 für C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt,

unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; OR^8; NR^8R^9; $NHC(=O)R^8$; NR^8R^9; oder $NH\text{-}S(=O)_2R^8$; steht,

wobei R^8 und R^9 jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; stehen;

oder R^1 für $-NHCHR^aC(=O)-R^b$ steht, wobei

R^a ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2-C_6H_4-OH$, $-CH_2SH$,

$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^b ausgewählt ist aus -OH und -Peptidyl, wobei das Peptidyl, über seinen N-Terminus kovalent gebunden ist;

R^2 und R^5 jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen;

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; stehen;

R^6 für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; $C(=O)R^{10}$; $C(=O)OR^{10}$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; $S(=O)_2$-R^{10}; $S(=O)_2OR^{10}$; oder $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$; steht,

wobei R^{10} und R^{11} jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,

unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen; über C_{1-8}-Alkyl verbrücktes C_{3-10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert, einfach oder mehrfach substituiert sein kann; stehen;

oder R^6 für $-C(=O)-CHR^yNHR^z$ steht, wobei

R^y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2-C_6H_4-OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^z ausgewählt ist aus -H und $-C(=O)-C_{1-8}$-Alkyl;

worin "Alkyl substituiert", "Heterocyclyl substituiert" und "Cycloalkyl substituiert" an den entsprechenden Resten für die Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome jeweils unabhängig voneinander durch F; Cl; Br; I; NO_2; CN; CF_3; C_{1-8}-Alkyl; Phenyl ; C(=O)OH; $C(=O)O-C_{1-8}$-Alkyl; C(=O)O-Phenyl; $C(=O)NH_2$; $C(=O)NH-C_{1-8}$-Alkyl; C(=O)NH-Phenyl; $C(=O)N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$; OH; =O; OCF_3; $O-C_{1-8}$-Alkyl; $O-C(=O)-C_{1-8}$-Alkyl; SH; SCF_3; $S-C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2O-C_{1-8}$-Alkyl;

$S(=O)_2NH$-C_{1-8}-Alkyl; $S(=O)_2N(C_{1-8}$-Alkyl$)_2$; NH_2; NH-C_{1-8}-Alkyl; NH-Phenyl; $N(C_{1-8}$-Alkyl$)_2$; NH-C(=O)-C_{1-8}-Alkyl; NH-$S(=O)_2$-C_{1-8}-Alkyl, steht;

worin "Aryl substituiert" und "Heteroaryl substituiert" an den entsprechenden Resten für die Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome jeweils unabhängig voneinander durch F; Cl; Br; I; NO_2; CN; CF_3; C_{1-8}-Alkyl; Phenyl ; C(=O)OH; C(=O)O-C_{1-8}-Alkyl; C(=O)O-Phenyl; $C(=O)NH_2$; C(=O)NH-C_{1-8}-Alkyl; C(=O)NH-Phenyl; C(=O)N(C_{1-8}-Alkyl$)_2$; OH; OCF_3; O-C_{1-8}-Alkyl; O-C(=O)-C_{1-8}-Alkyl; SH; SCF_3; S-C_{1-8}-Alkyl; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2C_{1-8}$-Alkyl; $S(=O)_2O$-C_{1-8}-Alkyl; $S(=O)_2NH$-C_{1-8}-Alkyl; $S(=O)_2N(C_{1-8}$-Alkyl$)_2$; NH_2; NH-C_{1-8}-Alkyl; NH-Phenyl; $N(C_{1-8}$-Alkyl$)_2$; NH-C(=O)-C_{1-8}-Alkyl; NH-$S(=O)_2$-C_{1-8}-Alkyl, steht;

jeweils in Form der freien Verbindungen; der Racemate; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; oder in Form der Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Basen; oder ggf. in Form von Solvaten.

2. Substituierte Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

X^1 und X^2 jeweils für CH_2 stehen;

m für 1 oder 2, vorzugsweise für 1 steht;

n für 0, 1 oder 2, vorzugsweise für 1steht.

3. Substituierte Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für OR^8; NHR^8 oder $NHC(=O)R^8$; steht,

wobei R^8 für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach

substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH$-C_{1-4}-Alkyl, OH, O-C_{1-4}-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH$-C_{1-4}-Alkyl, OH, O-C_{1-4}-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH$-C_{1-4}-Alkyl, OH, O-C_{1-4}-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert sein kann; steht;

oder R^1 für $-NHCHR^aC(=O)-R^b$ steht, wobei

R^a ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2-C_6H_4-OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^b ausgewählt ist aus -OH und -Peptidyl, wobei das Peptidyl, über seinen N-Terminus kovalent gebunden ist.

4. Substituierte Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 und R^5 jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert, stehen;

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert; stehen.

5. Substituierte Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass

R^6 für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl;

oder für $C(=O)R^{10}$; $C(=O)OR^{10}$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; $S(=O)_2\text{-}R^{10}$; $S(=O)_2OR^{10}$; oder $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ steht,

wobei R^{10} und R^{11} jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH,

$C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH$-C_{1-4}-Alkyl, OH, O-C_{1-4}-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, stehen; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, $C(=O)OH$, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH$-C_{1-4}-Alkyl, OH, O-C_{1-4}-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert sein kann; stehen;

oder R^6 für $-C(=O)-CHR^yNHR^z$ steht, wobei

R^y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2-C_6H_4$-OH, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^z ausgewählt ist aus -H und $-C(=O)-C_{1-8}$-Alkyl.

6. Substituierte Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass

X^1 und X^2 jeweils für CH_2 stehen;

m und n jeweils für 1 stehen;

R^1 für OR^8 steht,

wobei R^8 für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OC_{1-4}$-Alkyl und $S(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert sein kann; steht;

oder R^1 für $-NHCHR^aC(=O)\text{-}R^b$ steht, wobei

R^a ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2$-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^b ausgewählt ist aus -OH und -Peptidyl, wobei das Peptidyl, über seinen N-Terminus kovalent gebunden ist;

R^2 und R^5 jeweils für H stehen;

R^3 und R^4 jeweils für H stehen;

R^6 für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl und $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl;

oder für $C(=O)R^{10}$; $C(=O)OR^{10}$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; $S(=O)_2\text{-}R^{10}$; $S(=O)_2OR^{10}$; oder $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ steht,

wobei R^{10} und R^{11} jeweils unabhängig voneinander für H; C_{1-10}-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, =O, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl; Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, stehen; oder über C_{1-8}-Alkyl-verbrücktes Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit einem oder mehreren Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $C(=O)NH\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, OH, $O\text{-}C_{1-4}$-Alkyl, NH_2, $NHC(=O)C_{1-4}$-Alkyl, $NHS(=O)_2C_{1-4}$-Alkyl, wobei die Alkylkette jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert sein kann; stehen;

oder R^6 für $-C(=O)\text{-}CHR^yNHR^z$ steht, wobei

R^y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2C_6H_5$, -CH_2-Indolyl, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2-C_6H_4-OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-Imidazolyl, $-CH_2CO_2H$, und $-CH_2CH_2CO_2H$; und

R^z ausgewählt ist aus -H und $-C(=O)-C_{1-8}$-Alkyl.

7. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1-6 für die Induktion einer α-Helix-Konformation in wenigstens einem Protein und/oder Peptid.

8. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1-6

sowie gegebenenfalls einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

9. Verwendung wenigstens einer substituierten Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1-6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehrerer Erkrankungen und/oder Störungen, welche zumindest teilweise mit der Induktion einer α-Helix-Konformation in wenigstens einem Protein und/oder wenigstens einem Peptid assoziiert sind.

10. Verwendung wenigstens einer substituierten Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1-6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehrerer Erkrankungen und/oder Störungen, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus bakteriellen und viralen Infektionskrankeiten, neurodegenerativen Erkrankungen und Tumorerkrankungen.

11. Verwendung wenigstens einer substituierten Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1-6 zur Herstellung einer Substanzbibliothek α-Helix induzierter Proteine und/oder Peptide.

12. Substanzbibliothek α-Helix induzierter Proteine und/oder Peptide enthaltend wenigstens eine substituierte Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1-6.

13. Verfahren zur Herstellung einer Peptid-Bibliothek umfassend den Schritt:

Einbringen einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-6 in eine Peptidsequenz.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung nach einem der Ansprüche 1-6 auf beiden Seiten innerhalb der Sequenz jeweils unmittelbar von einem Glycin-Rest flankiert wird.

15. Eine Peptid-Bibliothek erhältlich nach Anspruch 13 oder 14.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/004213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/18 A61K31/407 A61P25/28 A61P31/00 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/040332 A1 (FORSCHUNGSVERBUND BERLIN EV [DE]; KUEHNE RONALD [DE]; OSCHKINAT HARTMU) 10 April 2008 (2008-04-10) cited in the application claim 1	1-15
A	KEMP D S ET AL: "Studies of N-terminal templates for .alpha.-helix formation. Synthesis and conformational analysis of (2S,5S,8S,11S)-1-acetyl-1,4-diaza-3-keto-5 -carboxy-10-thiatricyclo[2.8.1.04,8]tridec ane (Ac-Hell-OH)" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 56, no. 23, 1991, pages 6672-6682, XP002603314 ISSN: 0022-3263 page 6672 - page 6673	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 October 2010	14/10/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Duval, Eric

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/004213

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	ZAMINER JAN ET AL: "Addressing protein-protein interactions with small molecules: a Pro-Pro dipeptide mimic with a PPII helix conformation as a module for the synthesis of PRD-binding ligands." ANGEWANDTE CHEMIE (INTERNATIONAL ED. IN ENGLISH), vol. 49, no. 39, 17 September 2010 (2010-09-17), pages 7111-7115, XP002603315 ISSN: 1521-3773 the whole document	1-15

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/004213

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008040332 A1	10-04-2008	EP 2094711 A1	02-09-2009
		JP 2010520851 T	17-06-2010

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/004213

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D487/18 A61K31/407 A61P25/28 A61P31/00 A61P35/00
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61P A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2008/040332 A1 (FORSCHUNGSVERBUND BERLIN EV [DE]; KUEHNE RONALD [DE]; OSCHKINAT HARTMU) 10. April 2008 (2008-04-10) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-15
A	KEMP D S ET AL: "Studies of N-terminal templates for .alpha.-helix formation. Synthesis and conformational analysis of (2S,5S,8S,11S)-1-acetyl-1,4-diaza-3-keto-5-carboxy-10-thiatricyclo[2.8.1.04,8]tridecane (Ac-Hel1-OH)" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 56, Nr. 23, 1991, Seiten 6672-6682, XP002603314 ISSN: 0022-3263 Seite 6672 - Seite 6673	1-15

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. Oktober 2010	14/10/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Duval, Eric

1

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/004213

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	ZAMINER JAN ET AL: "Addressing protein-protein interactions with small molecules: a Pro-Pro dipeptide mimic with a PPII helix conformation as a module for the synthesis of PRD-binding ligands." ANGEWANDTE CHEMIE (INTERNATIONAL ED. IN ENGLISH), Bd. 49, Nr. 39, 17. September 2010 (2010-09-17), Seiten 7111-7115, XP002603315 ISSN: 1521-3773 das ganze Dokument	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/004213

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2008040332 A1	10-04-2008	EP 2094711 A1	02-09-2009
		JP 2010520851 T	17-06-2010