



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 24 401 T2 2009.01.02

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 414 797 B1

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 209/00 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 24 401.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/CA02/01128

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 752 904.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/010141

(86) PCT-Anmeldetag: 18.07.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 06.02.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 06.05.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 02.01.2008

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 02.01.2009

(30) Unionspriorität:

307674 P 25.07.2001 US  
338061 P 07.12.2001 US

(73) Patentinhaber:

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., Laval,  
Quebec, CA

(74) Vertreter:

Kompter, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,  
64560 Riedstadt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

BEAULIEU, Pierre Louis, Laval, Quebec H7S 2G5,  
CA; FAZAL, Gulrez, Laval, Quebec H7S 2G5, CA;  
GOULET, Sylvie, Laval, Quebec H7S 2G5, CA;  
KUKOLJ, George, Laval, Quebec H7S 2G5, CA;  
POIRIER, Martin, Laval, Quebec H7S 2G5, CA;  
TSANTRIZOS, Youla S., Laval, Quebec H7S 2G5,  
CA; JOLICOEUR, Eric, Laval, Quebec H7S 2G5,  
CA; GILLARD, James, Laval, Quebec H7S 2G5,  
CA; POUPART, Marc-Andre, Laval, Quebec H7S  
2G5, CA; RANCOURT, Jean, Laval, Quebec H7S  
2G5, CA

(54) Bezeichnung: HEPATITIS C VIRUS POLYMERASE INHIBITOREN MIT HETEROBICYLISCHER STRUKTUR

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

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

**Beschreibung****TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die Erfindung bezieht sich auf Inhibitoren von RNA-abhängigen RNA-Polymerasen, insbesondere auf jene viralen Polymerasen in der Flaviviridae-Familie, noch spezieller auf HCV-Polymerase.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** In den Vereinigten Staaten wird geschätzt, dass jedes Jahr etwa 30.000 neue Fälle von Hepatitis C-Virus(HCV)-Infektionen auftreten (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol. 74: 2046–2051\*). HCV wird nicht einfach durch die immunologische Abwehr des Wirts erledigt; 85% der mit HCV infizierten Menschen werden chronisch infiziert. Viele dieser persistenten Infektionen führen zu chronischen Lebererkrankungen, einschließlich Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom (Hoofnagle, J.H.; 1997; Hepatology 26: 15S–20S). Es gibt weltweit geschätzt 170 Millionen HCV-Träger, und HCV-assoziierte Lebererkrankungen im Endstadium sind nunmehr eine der führenden Ursachen für Lebertransplantation. Allein in den Vereinigten Staaten ist Hepatitis C für 8.000 bis 10.000 Tote jährlich verantwortlich. Ohne effektive Intervention wird von der Anzahl erwartet, dass sie sich in den nächsten 10 bis 20 Jahren verdreifacht. Es gibt kein Vakzin, um eine HCV-Infektion zu verhindern. Verlängerte Behandlung von chronisch infizierten Patienten mit Interferon oder Interferon und Ribavirin ist die einzige zur Zeit anerkannte Therapie, aber diese erreicht eine verzögerte Reaktion in weniger als 50% der Fälle (Lindsay, K.L.; 1997; Hepatology 26: 71S–77S\*; und Reichard, O.; Schvarcz, R.; Weiland, O.; 1997, Hepatology 26: 108S–111S\*).

**[0003]** HCV gehört zur Familie Flaviviridae, Gattung Hepacivirus, die drei Gattungen kleiner umhüllter Positiv-Strang-RNA-Viren umfasst (Rice, C.M.; 1996; "Flaviviridae: the viruses and their replication"; S. 931-960 in Fields Virology, Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. (Hg.); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Pa\*). Das 9,6 kb-Genom von HCV besteht aus einem langen offenen Leseraster (ORF, open reading frame), flankiert von 5'- und 3'-nicht-translatierten Regionen (NTRs). Die HCV-5'-NTR ist 341 Nucleotide lang und fungiert als interne Ribosomen-Eintrittsstelle für die Obergrenzen-unabhängige Translationsinitiation (Lemon, S.H.; Honda, M.; 1997; Semin. Virol. 8, 274–288). Das HCV-Polyprotein wird co- und posttranslational in mindestens 10 individuelle Polypeptide gespalten (Reed, K.E.; Rice, C.M.; 1999; Curr. Top. Microbiol. Immunol. 242: 55–84\*). Die Strukturproteine resultieren aus Signalpeptidasen im N-Endbereich des Polyproteins. Zwei virale Proteasen vermitteln stromabwärtige Spaltungen, um nicht-strukturelle (NS) (non-structural) Proteine zu erzeugen, die als Komponenten der HCV-RNA-Replikase fungieren. Die NS2-3-Protease umfasst die C-terminale Hälfte des NS2 und das N-terminale erste Drittel von NS3 und katalysiert die cis-Spaltung der NS2/3-Stelle. Derselbe Bereich von NS3 kodiert ebenfalls die katalytische Domäne der NS3-4A-Serinprotease, die an vier stromabwärtigen Stellen spaltet. Die C-terminalen zwei Drittel von NS3 sind unter den HCV-Isolaten hochgradig konserviert, mit RNA-Bindung, RNA-stimulierter NTPase und RNA-Abwicklungsaktivitäten. Obwohl NS4B und das NS5A-Phosphoprotein wahrscheinlich ebenfalls Komponenten der Replikase darstellen, ist ihre spezifische Rolle unbekannt. Das C-terminale Polyprotein-Spaltungsprodukt, NS5B, ist die Elongations-Untereinheit der HCV-Replikase, die RNA-abhängige RNA-Polymerase(RdRp)-Aktivität besitzt (Behrens, S.E.; Tomei, L.; De-Francesco, R.; 1996; EMBO J. 15: 12–22\*; und Lohmann, V.; Körner, F.; Herian, U.; Gartenschlager, R.; 1997; J. Virol. 71: 8416–8428\*). Es wurde jüngst gezeigt, dass Mutationen, die die NS5B-Aktivität zerstören, die Infektivität von RNA in einem Schimpanse-Modell beseitigen (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol. 74: 2046–2051\*).

**[0004]** Die Entwicklung von neuen und spezifischen Anti-HCV-Behandlungen hat eine hohe Priorität, und Virus-spezifische Funktionen, die für die Replikation wesentlich sind, sind die attraktivsten Ziele für die Arzneimittelentwicklung. Das Fehlen von RNA-abhängigen RNA-Polymerasen in Säugern und die Tatsache, dass dieses Enzym für die virale Replikation wesentlich zu sein scheint, würde nahe legen, dass NS5B-Polymerase ein ideales Ziel für Anti-HCV-Therapeutika darstellt.

**[0005]** Die WO 00/08529 berichtet über Inhibitoren von NS5B, die  $\alpha,\gamma$ -Diketosäuren darstellen. Die WO 00/13708, die WO 00/10573, die WO 00/18231 und die WO 01/47883 berichten über Inhibitoren von NS5B, vorgeschlagen zur Behandlung von HCV.

**[0006]** Die WO 01/47883, die der EP 1 162 196 A1 entspricht, bezieht sich auf heterobicyclische Verbindungen, die anti-Hepatitis C-Virusaktivität zeigen. Die bevorzugtesten Verbindungen, die hier beschrieben sind, sind Benzimidazol-Derivate. Die Beispiele 501, 502 und 503 beziehen sich auf Indole, die an der 5-Position mit einer Carboxy- oder Methylcarboxylatgruppe substituiert sind.

**[0007]** Die US 5 059 621 bezieht sich auf aromatische heterocyclische Verbindungen und ihre Verwendung bei der Behandlung von dermatologischen Beschwerden, verbunden mit einer Keratinisierungsstörung.

**[0008]** Die US 6 069 156 bezieht sich auf Inhibitoren von cyclischen Guanosinmonophosphatphosphodiesterase (cGMP-PDE) und beschreibt Derivate von Indolen.

**[0009]** Die WO 97/48697 bezieht sich auf substituierte azabicyclische Verbindungen und ihre Verwendung als Inhibitoren der Produktion von TNF und cyclischer AMP-Phosphodiesterase.

**[0010]** Die JP 10 067682 bezieht sich auf cyclische Nucleotidphosphodiesterase(PDE)-Inhibitoren zur Vorbeugung und Behandlung von Lupus erythematoses und Nephritis und Indolen als cGMP-PDE-Inhibitoren.

**[0011]** Die JP 10 114654 bezieht sich auf therapeutische Verwendungen und Formulierungen von Blutzucker-senkenden Indolen.

**[0012]** Die JP 09 124632 bezieht sich auf Zubereitungen von Benzoheterocyclus-Derivaten als Reduktase-Inhibitoren.

**[0013]** Die WO 01/32653 bezieht sich auf heterocyclisch substituierte Pyrazolone und ihre Verwendung als Kinase-Inhibitoren.

**[0014]** Die US 3 565 912 bezieht sich auf 5-Niederalkanoyl-2,3-bis(p-methoxyphenyl)indole und ihre Verwendung bei der Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen.

**[0015]** Die JP 2001 122855 bezieht sich auf Zubereitungen und den Aktivierungseffekt von Indolen für den Östrogen-Rezeptor.

**[0016]** Die WO 01/30774 bezieht sich substituierte Indole und ihre Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen, in deren Verlauf zunehmende NFkB-Aktivität involviert ist.

**[0017]** Die US 5 912 260 bezieht sich auf Indol- und Benzimidazol-Derivate, die an der 5- und 6-Position jeweils eine substituierte Amidgruppe zeigen. Diese Verbindungen werden als potente Gastrin- und/oder CCK-Antagonisten beschrieben.

**[0018]** Die US 4 740 519 bezieht sich auf aromatische heterocyclische Derivate und ihre Verwendung in tiermedizinischer oder Humantherapie und in kosmetischen Formulierungen.

**[0019]** Die EP 0 987 250 bezieht sich auf Indoldicarbonsäure-Derivate, die an der 3-Position des Indolgerüsts eine Aminocarbonylcarbonylgruppe besitzen. Die Verbindungen sind als sPLA<sub>2</sub>-Inhibitoren beschrieben.

**[0020]** Die WO 99/28297 bezieht sich auf substituierte Indole, die einen Thrombininhibierenden Effekt zeigen.

**[0021]** Die EP 0 242 167 bezieht sich auf substituierte heterocyclische Carboxamide und ihre Aktivität als Leukotrien-Antagonisten. Darin werden Indol-Derivate beschrieben (siehe z. B. Formeln Ia, II und V).

**[0022]** Die WO 01/47922 bezieht sich auf Azaindol-Derivate und ihre Aktivität als Inhibitoren von Proteinkinasen.

**[0023]** Das Dokument Hishmat et al., Boll. Chem. Farmaceutico (1999), 138(6), 259–266, bezieht sich auf die Synthese von pharmakologisch aktiven 2,6-Diphenyl-1H-indolen. Die biologische Aktivität dieser Verbindungen wurde auf anti-inflammatorische, ulcerogene und antispasmolytische Aktivitäten getestet.

**[0024]** Das Dokument Fürstner et al., Angew. Chem. Int. Hg. Engl. 1995, 34(6), 678–681, mit dem Titel "Titanium induced zipper reactions" bezieht sich unter anderen auf die Synthese von substituierten Indolen. Die hier offenbarten Indole sind mit Phenyl an der 3-Position des Indolgerüsts substituiert.

**[0025]** Das Dokument Roth und Lepke, Arch. Pharmaz., 1972, 305(3), 159–171, bezieht sich auf die Synthese von Indol- und Carbazol-Derivaten aus  $\alpha$ -Hydroxyketonen und aromatischen Aminen. Die 3-Position der dort offenbarten Indol-Derivate ist unsubstituiert oder trägt eine Methyl- oder Phenylgruppe.

**[0026]** Das Dokument Youngdale et al., J. Med. Chem. 1969, 12, 948–949, bezieht sich auf die Synthese und die anti-inflammatorische Aktivität von 5-substituierten 2,3-Bis(p-methoxyphenyl)indolen.

**[0027]** Das Dokument Hulme et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998), 1867–1872, beschreibt die Synthese und biologische Beurteilung einer neuen Reihe von Indol-PDE4-Inhibitoren.

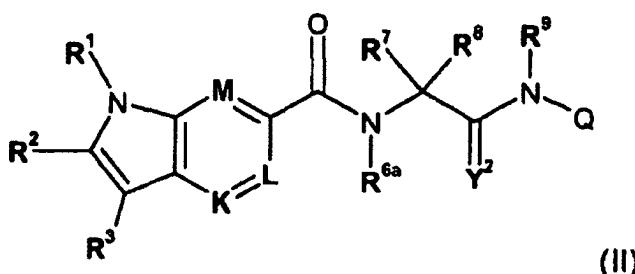
**[0028]** Die WO 02/04425 und die US 2002/0065418 beschreiben Benzimidazol-Derivate. Basierend auf ihrer viralen Polymerase-inhibitorischen Aktivität sind diese Verbindungen bei der Behandlung und Vorbeugung von Hepatitis C-Virusinfektion nützlich.

**[0029]** Die US 6 358 992 beschreibt Indol-Derivate und ein Verfahren zur Inhibierung von Neoplasie, insbesondere Krebs- und Vorkrebsläsionen, indem die befallenen Zellen den Indol-Derivaten ausgesetzt werden.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0030]** Es ist daher ein Ziel der Erfindung, eine neue Reihe an Verbindungen mit verbesserter inhibitorischer Aktivität gegen HCV-Polymerase bereitzustellen.

**[0031]** In einem ersten Aspekt der Erfindung wird ein Enantiomer, Diastereoisomer oder Tautomer einer Verbindung, dargestellt durch die Formel II, bereitgestellt:



worin:

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit:

-Halogen, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup> oder N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>11</sup> und jedes R<sup>12</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het, wobei das Aryl oder Het gegebenenfalls mit R<sup>10</sup> substituiert ist; oder

beide R<sup>12</sup> werden kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie beide gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

R<sup>2</sup> ist ausgewählt aus: Halogen, R<sup>21</sup>, OR<sup>21</sup>, SR<sup>21</sup>, COOR<sup>21</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>22</sup>C(O)R<sup>22</sup> oder NR<sup>22</sup>C(O)NR<sup>22</sup>, worin R<sup>21</sup> und jedes R<sup>22</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Haloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>5-7</sub>)-Cycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het, wobei R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> gegebenenfalls mit R<sup>20</sup> substituiert sind;

oder beide R<sup>22</sup> sind miteinander und an den Stickstoff, an den sie beide gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

R<sup>3</sup> ist ausgewählt aus (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>5-7</sub>)-Cycloalkenyl, (C<sub>6-10</sub>)-Bicycloalkyl, (C<sub>6-10</sub>)-Bicycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Aryl, Het, Alkylaryl und Alkyl-Het gegebenenfalls mit 1 bis 4 Substituenten substituiert sind, ausgewählt aus: Halogen oder

a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit:

-OR<sup>31</sup> oder SR<sup>31</sup>, worin R<sup>31</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het; oder

-N(R<sup>32</sup>)<sub>2</sub>, worin jedes R<sup>32</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het; oder beide R<sup>32</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

b) OR<sup>33</sup>, worin R<sup>33</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het;

c) SR<sup>34</sup>, worin R<sup>34</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het; und

d) N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, worin jedes R<sup>35</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het; oder beide R<sup>35</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

K ist N oder CR<sup>4</sup>, worin R<sup>4</sup> ist: H, Halogen, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, oder R<sup>4</sup> ist OR<sup>41</sup> oder SR<sup>41</sup>, COR<sup>41</sup> oder NR<sup>41</sup>COR<sup>41</sup>, worin jedes R<sup>41</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl; oder R<sup>4</sup> ist NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, worin R<sup>42</sup> und R<sup>43</sup> unabhängig sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, oder beide R<sup>42</sup> und R<sup>43</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

L ist N oder CR<sup>5</sup>, worin R<sup>5</sup> dieselbe Definition wie das oben definierte R<sup>4</sup> aufweist;

M ist N oder CR<sup>7</sup>, worin R<sup>7</sup> dieselbe Definition wie das oben definierte R<sup>4</sup> aufweist;

R<sup>6a</sup> ist H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl;

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> sind jeweils unabhängig H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het, worin das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het gegebenenfalls mit R<sup>70</sup> substituiert sind;

oder

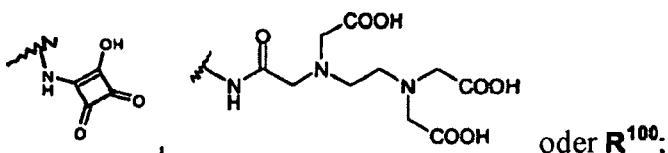
R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> sind kovalent miteinander gebunden, um ein zweites (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, zu bilden; oder eines von R<sup>7</sup> oder R<sup>8</sup> ist kovalent an R<sup>6a</sup> gebunden, um einen stickstoffhaltigen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus zu bilden;

Y<sup>2</sup> ist O oder S;

R<sup>9</sup> ist H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het, wovon sämtliche gegebenenfalls mit R<sup>90</sup> substituiert sind; oder

R<sup>9</sup> ist kovalent an entweder R<sup>7</sup> oder R<sup>8</sup> gebunden, um einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus zu bilden;

Q ist ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-CONH-aryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-CONH-Het, wovon sämtliche gegebenenfalls substituiert sind mit:



oder ein Salz oder ein Derivat hiervon;

worin Het definiert ist als 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, oder ein 9- oder 10-gliedriger Heterobicyclus mit 1 bis 5 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S; und worin R<sup>70</sup> ausgewählt ist aus:

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano, Azido; oder

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind;

b) OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup>, worin jedes R<sup>108</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder beide R<sup>108</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin R<sup>111</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, und R<sup>112</sup> ist: H, CN, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, COOR<sup>115</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup>, worin R<sup>115</sup> ist: (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup>, worin R<sup>116</sup> und R<sup>117</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, worin R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder R<sup>118</sup> ist kovalent an R<sup>119</sup> und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind,

gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

- h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist; und  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist; H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $R^{124}$  ist OH oder  $O(C_{1-6}$ -Alkyl) oder beide  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;
- i)  $COR^{127}$ , worin  $R^{127}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;
- j)  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl und ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;
- k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;
- l) Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert sind, worin  $R^{150}$  ausgewählt ist aus:

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen,  $NO_2$ , Cyano, Azido; oder

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

- a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{2-8}$ )-Alkinyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert sind;
- b)  $OR^{104}$ , worin  $R^{104}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- d)  $SR^{108}$ ,  $SO_2N(R^{108})_2$ , worin  $R^{108}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das Alkyl oder Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin  $R^{111}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, und  $R^{112}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het,  $COOR^{115}$  oder  $SO_2R^{115}$ , worin  $R^{115}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- f)  $NR^{116}COR^{117}$ , worin  $R^{116}$  und  $R^{117}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- g)  $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ , worin  $R^{118}$ ,  $R^{119}$  und  $R^{120}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl; oder  $R^{119}$  und  $R^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das Alkyl oder Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; oder  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder  $R^{124}$  ist OH oder  $O(C_{1-6}$ -Alkyl) oder beide  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- j) Tetrazol,  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl und ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; und
- k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

worin  $R^{160}$  definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus:

Tetrazol, Halogen, CN,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Haloalkyl,  $COOR^{161}$ ,  $OR^{161}$ ,  $N(R^{162})_2$  oder  $CON(R^{162})_2$ , worin  $R^{161}$  und jedes

$R^{162}$  unabhängig ist: H oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl;

$R^{10}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{90}$  und  $R^{100}$  jeweils definiert sind als:

- 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen,  $OPO_3H$ ,  $NO_2$ , Cyano, Azido,  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NH)NH(C_{1-6})$ -Alkyl oder  $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ -Alkyl; oder

- 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{2-8}$ )-Alkinyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, von denen sämtliche mit  $R^{150}$  substituiert sind;

b)  $OR^{104}$ , worin  $R^{104}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

c)  $OCOR^{105}$ , worin  $R^{105}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

d)  $SR^{108}$ ,  $SO_2N(R^{108})_2$  oder  $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ , worin jedes  $R^{108}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder  $C_{1-6}$ -Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, oder beide  $R^{108}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin  $R^{111}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, und  $R^{112}$  ist: H, CN, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het,  $COOR^{115}$  oder  $SO_2R^{115}$ , worin  $R^{115}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

f)  $NR^{116}COR^{117}$ , worin  $R^{116}$  und  $R^{117}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

g) worin  $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$  und  $R^{118}$ ,  $R^{119}$  und  $R^{120}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het,  $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het; oder  $R^{118}$  ist kovalent an  $R^{119}$  und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder  $R^{119}$  und  $R^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  und  $R^{122}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist; oder  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist; H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het; oder  $R^{124}$  ist OH oder  $O(C_{1-6}$ -Alkyl) oder beide  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

i)  $COR^{127}$ , worin  $R^{127}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

j)  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl und ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

l) Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, die sämtlich gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert sind, und wobei  $R^{150}$  definiert ist als:

- 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen,  $OPO_3H$ ,  $NO_2$ , Cyano, Azido,  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NH)NH(C_{1-6})$ -Alkyl oder  $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ -Alkyl; oder

- 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

- a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{2-8}$ )-Alkinyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert sind;
- b)  $OR^{104}$ , worin  $R^{104}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- c)  $OCOR^{105}$ , worin  $R^{105}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- d)  $SR^{108}$ ,  $SO_2N(R^{108})_2$  oder  $SO_2(R^{108})C(O)R^{108}$ , worin jedes  $R^{108}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{108}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin  $R^{111}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, und  $R^{112}$  ist: H, CN, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het,  $COOR^{115}$  oder  $SO_2R^{115}$ , worin  $R^{115}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- f)  $NR^{116}COR^{117}$ , worin  $R^{116}$  und  $R^{117}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- g)  $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ , worin  $R^{118}$ ,  $R^{119}$  und  $R^{120}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $R^{118}$  ist kovalent an  $R^{119}$  und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder  $R^{119}$  und  $R^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  und  $R^{122}$  jeweils ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; oder  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist; H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $R^{124}$  ist OH oder  $O(C_{1-6}$ -Alkyl) oder beide  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- i)  $COR^{127}$ , worin  $R^{127}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- j) Tetrazol,  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl und ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; und
- k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; und

worin  $R^{160}$  definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus:

Tetrazol, Halogen, CN,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Haloalkyl,  $COOR^{161}$ ,  $SO_3H$ ,  $SR^{161}$ ,  $SO_2R^{161}$ ,  $OR^{161}$ ,  $N(R^{162})_2$ ,  $SO_2N(R^{162})_2$ ,  $NR^{162}COR^{162}$  oder  $CON(R^{162})_2$ , worin  $R^{161}$  und jedes  $R^{162}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl; oder beide  $R^{162}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder ein Salz hiervon.

[0032] Alternativ wird in einem ersten Aspekt der Erfindung eine Verbindung, wie aufgelistet in Anspruch 37, bereitgestellt.

[0033] In einem dritten Aspekt der Erfindung wird eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon als ein Inhibitor von RNA-abhängiger RNA-Polymerase-Aktivität des Enzyms NS5B, kodiert durch HCV, bereitgestellt.

[0034] In einem vierten Aspekt der Erfindung wird eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon als ein Inhibitor der HCV-Replikation bereitgestellt.

[0035] In einem fünften Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Vorbeugung der HCV-Infektion bereitgestellt, umfassend eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon sowie einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

[0036] Gemäß einer spezifischen Ausführungsform umfassen die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung ein zusätzliches immunmodulatorisches Mittel. Beispiele von zusätzlichen immunmodulatorischen Mitteln umfassen, sind aber nicht beschränkt auf α-, β-, δ-, γ- und ω-Interferone.

[0037] Gemäß einer alternativen Ausführungsform können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung zusätzlich ein antivirales Mittel umfassen. Beispiele von antiviralen Mitteln umfassen Ribavirin und Amantadin.

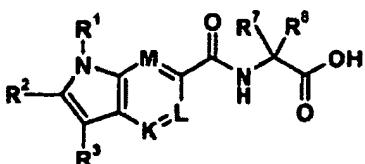
[0038] Gemäß einer weiteren alternativen Ausführungsform können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung zusätzlich andere Inhibitoren von HCV-Protease umfassen.

[0039] Gemäß noch einer alternativen Ausführungsform können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung zusätzlich einen Inhibitor von anderen Zielen im HCV-Lebenszyklus umfassen, wie Helikase, Polymerase, Metalloprotease oder IRES.

[0040] In einem sechsten Aspekt der Erfindung wird eine Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von HCV-Infektion bereitgestellt.

[0041] In einem siebten Aspekt der Erfindung wird die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung als HCV-Polymerase-Inhibitor bereitgestellt.

[0042] In einem achten Aspekt der Erfindung wird eine Zwischenproduktverbindung, dargestellt durch Formel 1c, bereitgestellt:

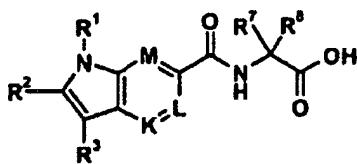


1c

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, K, L, M, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>, wie hierin definiert sind, oder ein Salz oder ein Derivat hiervon.

[0043] In einem neunten Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen bereitgestellt, umfassend:

a) Koppeln eines Kopplungsmittels in einer Mischung, enthaltend ein aprotisches Lösungsmittel oder kein Lösungsmittel, und Zwischenprodukt 1c, bei einer Temperatur von etwa 20 bis etwa 170°C:



1c

mit dem Amin Q-NH<sub>2</sub>, um erfindungsgemäße Verbindungen herzustellen, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, Q, K, L

und M wie hier definiert sind.

**[0044]** In einem zehnten Aspekt der Erfindung wird die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer HCV-Infektion in einem Säuger bereitgestellt, umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge der Verbindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon in Kombination mit einem weiteren anti-HCV-Mittel an den Säuger.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

##### Definitionen

**[0045]** Die nachfolgenden Definitionen gelten, sofern nicht anders angegeben:

Wie hier verwendet, sollen die Begriffe "(C<sub>1-3</sub>)-Alkyl", "(C<sub>1-4</sub>)-Alkyl" oder "(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl", entweder allein oder in Kombination mit einem anderen Rest, alicyclische geradkettige oder verzweigte Alkyl-Reste, jeweils enthaltend bis zu 3, 4 und 6 Kohlenstoffatome, bedeuten. Beispiele derartiger Rest umfassen Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Hexyl, 1-Methylethyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl.

**[0046]** Wie hier verwendet, soll der Begriff "(C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl", entweder allein oder in Kombination mit einem anderen Rest, einen ungesättigten alicyclischen geradkettigen Rest, enthaltend 2 bis 6 Kohlenstoffatome, bedeuten.

**[0047]** Wie hier verwendet, soll der Begriff "(C<sub>2-6</sub>)-Alkinyl" entweder allein oder in Kombination mit einer weiteren Gruppe, einen ungesättigten acyclischen geradkettigen sp-hybridisierten Rest, enthaltend 2 bis 6 Kohlenstoffatome, bedeuten.

**[0048]** Wie hier verwendet, soll der Begriff "(C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl", entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren Rest, einen Cycloalkyl-Rest, enthaltend 3 bis 7 Kohlenstoffatome, bedeuten und umfasst Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

**[0049]** Wie hier verwendet, soll der Begriff "(C<sub>5-7</sub>)-Cycloalkenyl", entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren Rest, einen ungesättigten cyclischen Rest, enthaltend 5 bis 7 Kohlenstoffatome, bedeuten.

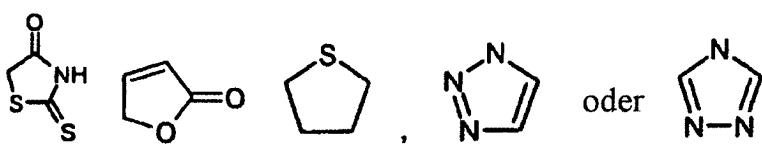
**[0050]** Wie hier verwendet, definiert der Begriff "Carboxy-Schutzgruppe" Schutzgruppen, die während dem Koppeln verwendet werden können und aufgelistet sind in Greene "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981), und "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Bd. 3, Academic Press, New York (1981).

**[0051]** Die α-Carboxylgruppe des C-endständigen Rests wird im Allgemeinen als Ester (CPG) geschützt, der gespalten werden kann, um die Carbonsäure zu ergeben. Schutzgruppen, die verwendet werden, können umfassen: 1) Alkylester, wie Methyl, Trimethylsilylethyl und t-Butyl, 2) Aralkylester, wie Benzyl und substituiertes Benzyl oder 3) Ester, die durch milde Basenbehandlung oder milde reduktive Mittel gespalten werden können, wie Trichlorethyl und Phenacylester.

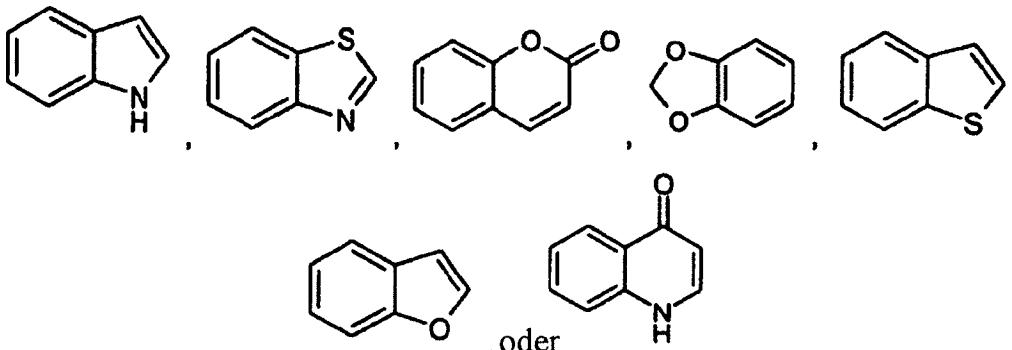
**[0052]** Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "Aryl" oder "6- oder 10-gliedriges Aryl", entweder allein oder in Kombination mit einem anderen Rest, einen aromatischen Rest, enthaltend 6 oder 10 Kohlenstoffatome, beispielsweise Phenyl oder Naphthyl.

**[0053]** Wie hier verwendet, bedeutet der Ausdruck Heteroatom O, S oder N.

**[0054]** Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "Heterocyclus", entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren Rest, einen einwertigen Rest, abgeleitet durch Entfernen eines Wasserstoffs aus einem 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten (einschließlich aromatischen) Heterocyclus, enthaltend 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Weiterhin bedeutet "heterobicyclisch", wie hier verwendet, einen Heterocyclus, wie oben definiert, kondensiert an einen oder mehrere andere Cyclen, ob ein Heterocyclus oder irgendein anderer Cyclus. Beispiele derartiger Heterocyclen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Thiazolidin, Pyrrol, Thiophen, Cumarin, Hydantoin, Diazepin, 1H-Imidazol, Isoxazol, Thiazol, Tetrazol, Piperidin, 1,4-Dioxan, 4-Morpholin, Pyridin, Pyridin-N-oxid, Pyrimidin, Thiazolo[4,5-b]pyridin, Chinolin oder Indol, oder die folgenden Heterocyclen:



**[0055]** Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "9- oder 10-gliedriger Heterobicyclus" oder "Heterobicyclus", entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren Rest, einen Heterocyclus, wie oben definiert, kondensiert mit einem oder mehreren anderen Cyclen, sei es ein Heterocyclus oder irgendein anderer Cyclus. Beispiele von derartigen Heterobicyclen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Thiazolo[4,5-b]pyridin, Chinolin oder Indol, oder die folgenden:



**[0056]** Wie hier verwendet, definiert der Begriff "Het" einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, oder einen 9- oder 10-gliedrigen Heterobicyclus mit 1 bis 5 Heteroatomen, wo immer möglich, ausgewählt aus O, N und S.

**[0057]** Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "Halo" bzw. "Halogen" ein Halogenatom und umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod.

**[0058]** Wie hier verwendet, soll der Begriff "Haloalkyl" ein Alkyl bedeuten, das oben beschrieben ist, in dem jedes Wasserstoffatom nacheinander durch ein Halogenatom ersetzt sein kann, beispielsweise  $\text{CH}_2\text{Br}$  oder  $\text{CF}_3$ .

**[0059]** Wie hier verwendet, soll der Begriff "Metallhalogenid" irgendein Metall bedeuten, das an ein Halogenatom gebunden ist, zur Verwendung in einer metallkatalysierten Kreuzkopplungsreaktion. Beispiele von derartigen Metallhalogeniden umfassen, sind aber nicht beschränkt auf -MgCl, -CuCl oder -ZnCl und dergleichen.

**[0060]** Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "OH" auf eine Hydroxylgruppe. Es ist dem Fachmann im Stand der Technik gut bekannt, dass Hydroxylgruppen durch funktionelle Gruppen-Äquivalente substituiert sein können. Beispiele derartiger funktioneller Gruppen-Äquivalente, die von der Erfindung vorgesehen sind, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Ether, Sulphydryle und primäre, sekundäre oder tertiäre Amine.

**[0061]** Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "SH" auf eine Sulphydrylgruppe. Es soll im Umfang der vorliegenden Erfindung sein, dass, wo immer eine "SH"- oder "SR"-Gruppe vorliegt, diese ebenfalls durch irgendeinen geeigneten Oxidationszustand, wie  $\text{SOR}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$  oder  $\text{SO}_3\text{R}$ , substituiert sein kann.

**[0062]** Es ist beabsichtigt, dass der Begriff "substituiert", wenn im Zusammenhang mit einem Rest mit mehr als einer Gruppierung, wie  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-aryl oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-Het verwendet wird, eine derartige Substitution sich auf beide Gruppierungen bezieht, d. h. sowohl die Alkyl- und Aryl- oder Het-Gruppierungen können mit den definierten Substituenten substituiert sein.

**[0063]** Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "COOH" auf eine Carbonsäuregruppe. Es ist dem Fachmann im Stand der Technik gut bekannt, dass Carbonsäuregruppen durch funktionelle Gruppen-Äquivalente substituiert sein können. Beispiele derartiger funktioneller Gruppen-Äquivalente, die von dieser Erfindung vorgesehen sind, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Ester, Amide, Borsäuren oder Tetrazol.

**[0064]** Wie hier verwendet, soll der Begriff "funktionelles Gruppen-Äquivalent" ein Element oder ein substituiertes Derivat hiervon bedeuten, das mit irgendeinem anderen Element, das ähnliche elektronische, Hybridisierungs- oder Bindungseigenschaften aufweist, ersetzbar ist.

**[0065]** Wie hier verwendet, soll der Begriff "Metallkatalysator" ein Metall, wie Palladium(0) oder Palladium(2) bedeuten, das an eine Abgangsgruppe gebunden ist, zur Verwendung in einer Kreuzkopplungsreaktion. Beispiele derartiger Palladiumkatalysatoren umfassen, sind aber nicht beschränkt auf  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{Pd(OAc)}_2$ ,  $\text{PdCl}_2$  und dergleichen. Alternative Metalle, die Kreuzkopplungsreaktionen katalysieren können, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf  $\text{Ni(acac)}_2$ ,  $\text{Ni(OAc)}_2$  oder  $\text{NiCl}_2$ .

**[0066]** Wie hier verwendet, soll der Begriff "Derivat" einen "detektierbaren Marker", "Affinitäts-Tag" bzw. „Affinitäts-Anhang“ oder "photoreaktive Gruppe" bedeuten. Der Begriff "detektierbarer Marker" bezieht sich auf irgendeine Gruppe, die an die Polymerase oder eine Verbindung der vorliegenden Erfindung gebunden sein kann, derart, dass, wenn die Verbindung mit dem Polymerase-Ziel assoziiert wird, eine derartige Markierung eine Erkennung, entweder direkt oder indirekt, der Verbindung ermöglicht, derart, dass diese detektiert, gemessen und quantifiziert werden kann. Beispiele von derartigen "Marker" sollen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Fluoreszenzmarker, Chemilumineszenzmarker, kolorimeterische Marker, enzymatische Marker, radioaktive Isotope und Affinitäts-Tags, wie Biotin. Derartige Marker werden an die Verbindung oder die Polymerase durch gut bekannte Verfahren gebunden. Der Begriff "Affinitäts-Tag" „Affinitäts-Anhang“ bedeutet einen Ligand (der an die Polymerase oder eine Verbindung der vorliegenden Erfindung gebunden wird), dessen starke Affinität für einen Rezeptor verwendet werden kann, um aus einer Lösung die Einheit, an die der Ligand gebunden ist, zu extrahieren. Beispiele derartiger Liganden umfassen Biotin oder ein Derivat hiervon, ein Histidinpolypeptid, ein Polyarginin, eine Amylose-Zuckergruppierung oder ein definiertes Epitop, erkennbar durch einen spezifischen Antikörper. Derartige Affinitäts-Tags werden an die Verbindung oder die Polymerase durch gut bekannte Verfahren gebunden.

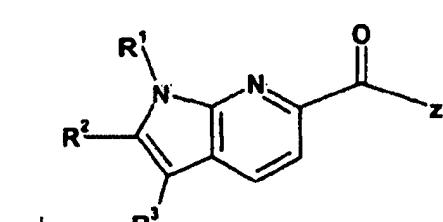
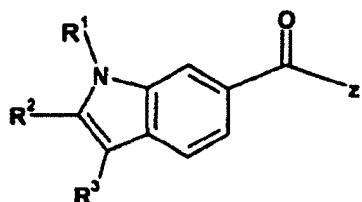
**[0067]** Der Begriff "photoreaktive Gruppe" bedeutet eine Gruppe, die bei Aktivierung durch Licht von einer internen Gruppe in eine reaktive Spezies, wie ein freies Radikal, umgewandelt wird. Beispiele derartiger Gruppen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Benzophenone, Azide und dergleichen.

**[0068]** Wie hier verwendet, umfasst der Begriff "pharmazeutisch akzeptables Salz" jene, abgeleitet von pharmazeutisch akzeptablen Basen, und ist nicht toxisch. Beispiele von geeigneten Basen umfassen Chinolin, Ethanolamin und Ethylendiamin.  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ - und  $\text{Ca}^{++}$ -Salze sollen ebenfalls im Rahmen der Erfindung berücksichtigt werden (siehe ebenfalls Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci. (1977), 66, 1-19).

#### Bevorzugte Ausführungsformen

Kern:

**[0069]** Bevorzugt sind M, K und L CH oder N. Bevorzugter sind M, K und L CH. Noch bevorzugter weisen Verbindungen der vorliegenden Erfindung die nachfolgenden Formeln auf:



$\text{R}^1$ :

**[0070]** Bevorzugt wird  $\text{R}^1$  ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: H oder ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl. Noch bevorzugter ist  $\text{R}^1$  H,  $\text{CH}_3$ , Isopropyl oder Isobutyl. Sogar noch bevorzugter ist  $\text{R}^1$  H oder  $\text{CH}_3$ . Am meisten bevorzugt ist  $\text{R}^1$

CH<sub>3</sub>.R<sup>2</sup>:

**[0071]** Bevorzugt ist R<sup>2</sup> CON(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, worin jedes R<sup>22</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>5-7</sub>)-Cycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het, oder beide R<sup>22</sup> sind miteinander verbunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, zu bilden; oder R<sup>2</sup> ist ausgewählt aus: H, Halogen, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Haloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>5-7</sub>)-Cycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het, worin jedes Alkyl, Haloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>5-7</sub>)-Cycloalkenyl, Aryl oder Het gegebenenfalls mit R<sup>20</sup> substituiert ist, worin R<sup>20</sup> definiert ist als:

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano, Azido, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder C(=NH)NHCO(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl; oder

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind;

b) OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

c) OCOR<sup>105</sup>, worin R<sup>105</sup> ist: (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup>, worin jedes R<sup>108</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder beide R<sup>108</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin R<sup>111</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, und R<sup>112</sup> ist: H, CN, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, COOR<sup>115</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup>, worin R<sup>115</sup> ist: (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup>, worin R<sup>116</sup> und R<sup>117</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, worin R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder R<sup>118</sup> ist kovalent an R<sup>119</sup> und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup>, worin R<sup>121</sup> und R<sup>122</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist; oder R<sup>122</sup> ist OR<sup>123</sup> oder N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>123</sup> und jedes R<sup>124</sup> unabhängig ist; H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder R<sup>124</sup> ist OH oder O(C<sub>1-6</sub>-Alkyl) oder beide R<sup>124</sup> sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

i) COR<sup>127</sup>, worin R<sup>127</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

j) COOR<sup>128</sup>, worin R<sup>128</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl und (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup>, worin R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> unabhängig sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder beide R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> sind kovalent miteinander

und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

I) Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert sind, worin  $R^{150}$  bevorzugt ist:

- 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen,  $NO_2$ , Cyano oder Azido; oder
  - 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:
    - a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{2-8}$ )-Alkinyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert sind;
    - b)  $OR^{104}$ , worin  $R^{104}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das Alkyl oder Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
    - d)  $SR^{108}$ ,  $SO_3H$ ,  $SO_2N(R^{108})_2$  oder  $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ , worin jedes  $R^{108}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, oder beide  $R^{108}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
    - e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin  $R^{111}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, und  $R^{112}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl,  $COOR^{115}$  oder  $SO_2R^{115}$ , worin  $R^{115}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
    - f)  $NR^{116}COR^{117}$ , worin  $R^{116}$  und  $R^{117}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl und ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
    - g)  $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ , worin  $R^{118}$ ,  $R^{119}$  und  $R^{120}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl; oder  $R^{118}$  kovalent an  $R^{119}$  und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden ist, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder  $R^{119}$  und  $R^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
    - h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- oder  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder beide  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- i)  $COR^{127}$ , worin  $R^{127}$  H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl ist, wobei das Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
  - j)  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl und ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; und
  - k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- worin  $R^{160}$  definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus:  
 Halogen, CN,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Haloalkyl,  $COOR^{161}$ ,  $OR^{161}$ ,  $N(R^{162})_2$ ,  $SO_2N(R^{162})_2$ ,  $NR^{162}COR^{162}$  oder  $CON(R^{162})_2$ , worin  $R^{161}$  und jedes  $R^{162}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl; oder beide  $R^{162}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden.

**[0072]** Noch bevorzugter wird  $R^2$  ausgewählt aus: Aryl oder Het, jedes gegebenenfalls monosubstituiert oder disubstituiert mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Haloalkyl,  $N_3$  oder

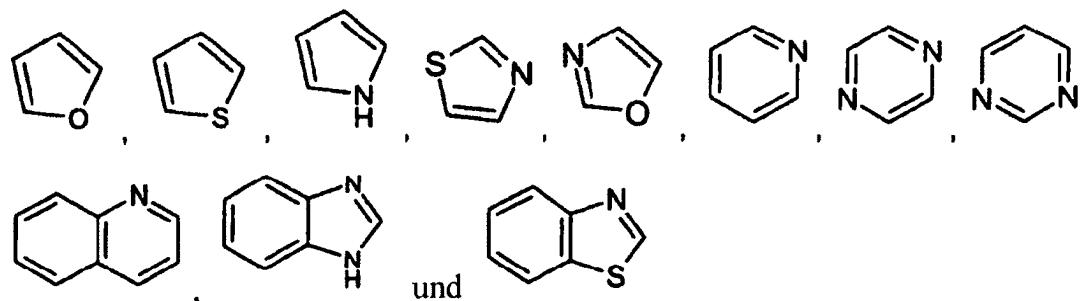
- a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH,  $O(C_{1-6})$ -alkyl oder  $SO_2-(C_{1-6}$ -Alkyl);
- b) ( $C_{1-6}$ )-Alkoxy;
- e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder  $R^{112}$  ist ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het; oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden, wobei jedes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, Alkylaryl oder Alkyl-Het gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder:  
 -  $OR^{2h}$  oder  $N(R^{2h})_2$ , worin jedes  $R^{2h}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, oder beide  $R^{2h}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus

zu bilden;

- f)  $\text{NHCOR}^{117}$ , worin  $R^{117}$  ist:  $(\text{C}_{1-6})\text{-Alkyl}$ ,  $\text{O}(\text{C}_{1-6})\text{-Alkyl}$  oder  $\text{O}(\text{C}_{3-7})\text{-Cycloalkyl}$ ;
- i)  $\text{CO-Aryl}$ ; und
- k)  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONH}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})$ ,  $\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{CONH-Aryl}$  oder  $\text{CONHC}_{1-6}\text{-Alkylaryl}$ .

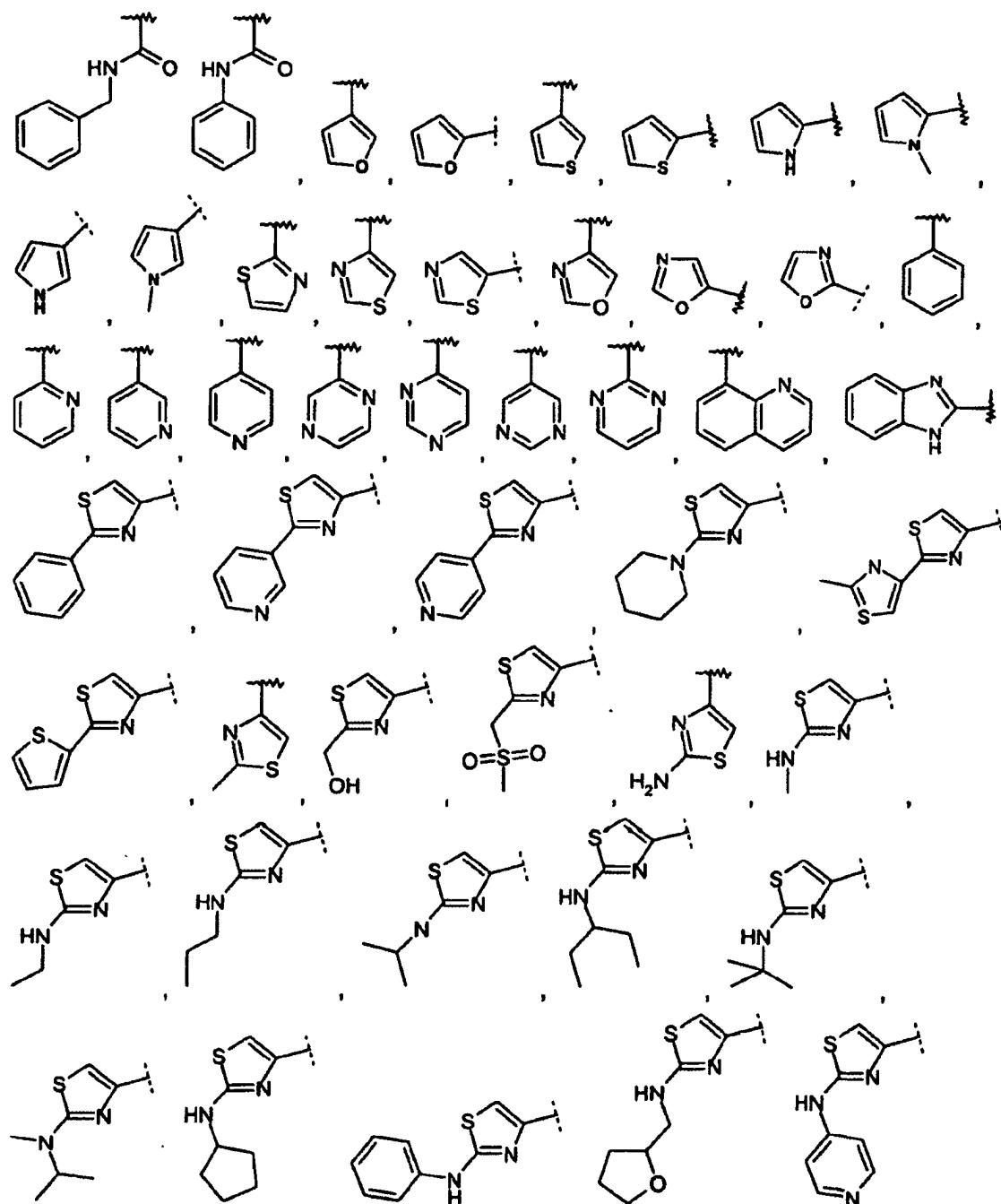
**[0073]** Noch bevorzugter ist  $R^2$  Aryl oder Het, jedes gegebenenfalls monosubstituiert oder disubstituiert mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Haloalkyl oder

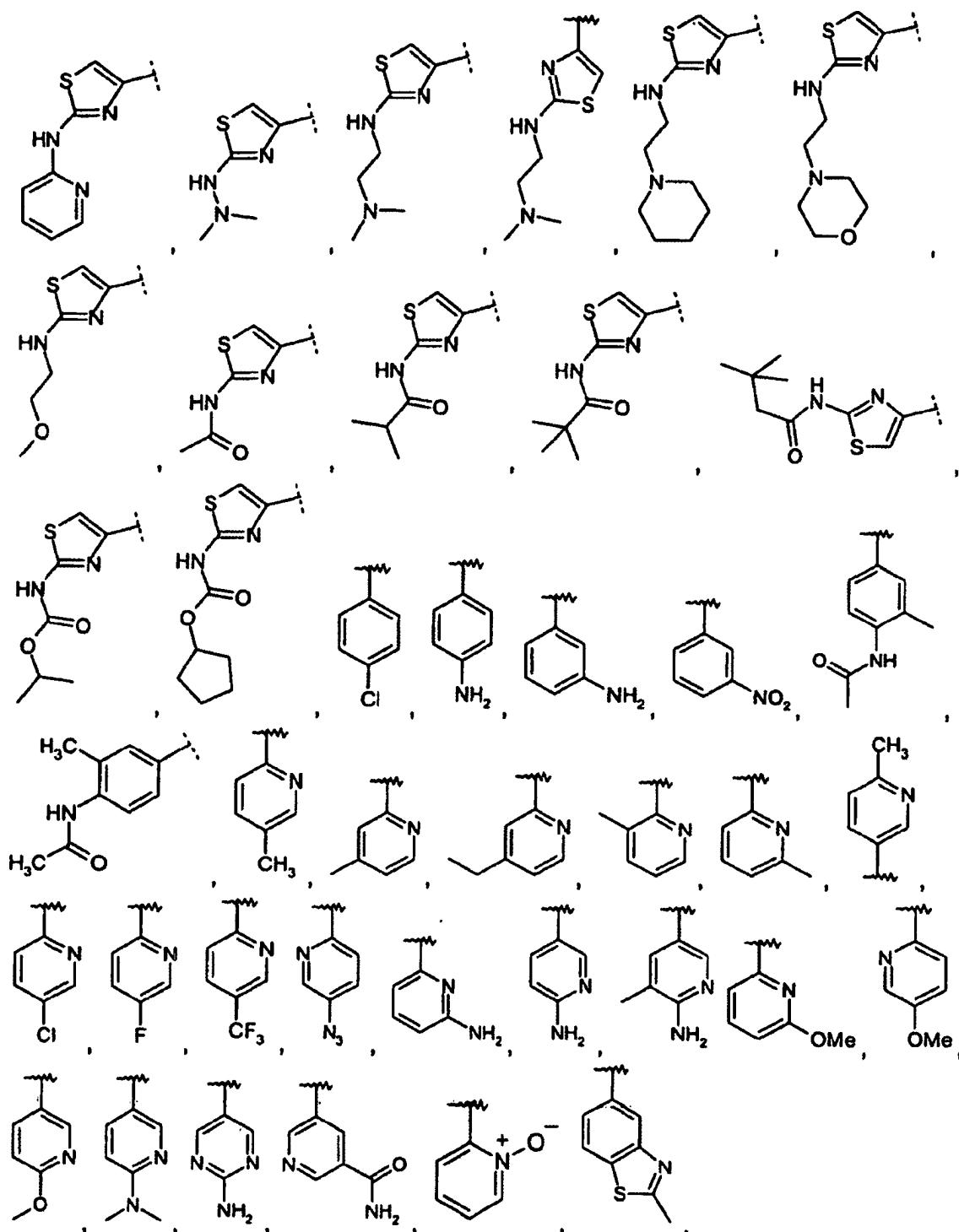
- a)  $(\text{C}_{1-6})\text{-Alkyl}$ , gegebenenfalls substituiert mit  $\text{OH}$ ,  $\text{O}(\text{C}_{1-6})\text{-Alkyl}$  oder  $\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})$ ;
- b)  $(\text{C}_{1-6})\text{-Alkoxy}$ ; und
- e)  $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ , worin beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  unabhängig sind:  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_{1-6})\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_{3-7})\text{-Cycloalkyl}$  oder  $R^{112}$  ist ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het,  $(\text{C}_{1-6})\text{-Alkylaryl}$  oder  $(\text{C}_{1-6})\text{Alkyl-Het}$ ; oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden, wobei jedes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, Alkylaryl oder Alkyl-Het gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder:  
–  $\text{OR}^{2h}$  oder  $\text{N}(\text{R}^{2h})_2$ , worin jedes  $R^{2h}$  unabhängig ist:  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_{1-6})\text{-Alkyl}$ , oder beide  $R^{2h}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden. Sogar noch bevorzugter ist  $R^2$  Phenyl oder ein Heterocyclus, ausgewählt aus:

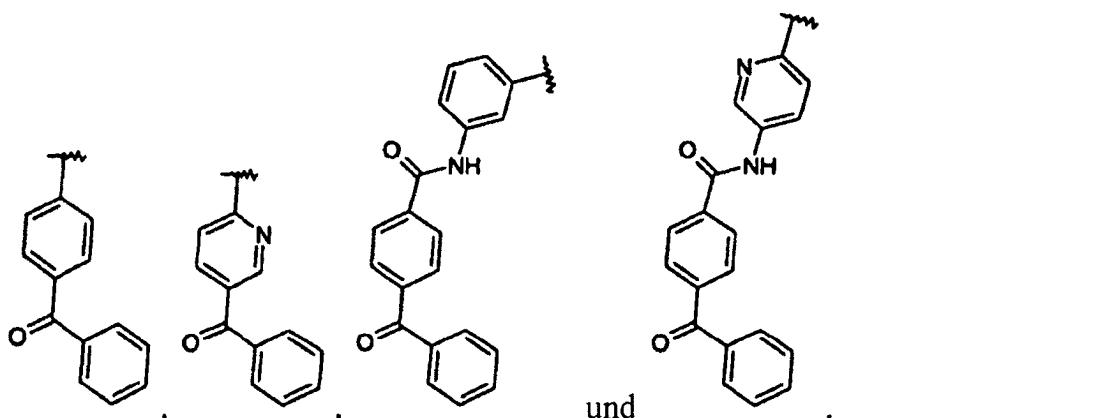


wovon sämtliche gegebenenfalls wie oben substituiert sind.

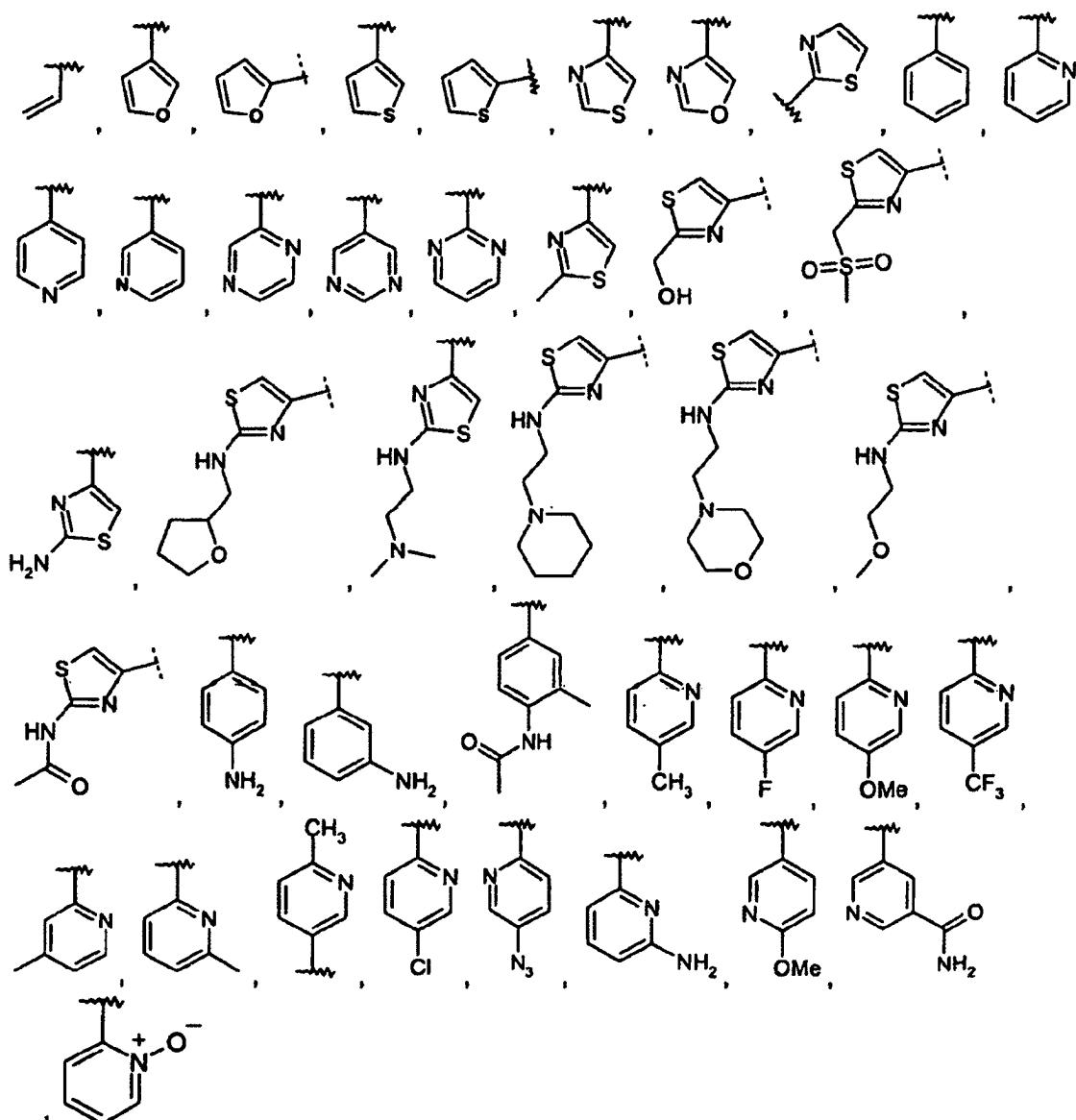
**[0074]** Noch bevorzugter ist  $R^2$  ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:  $\text{H}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{CONHCH}_3$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,



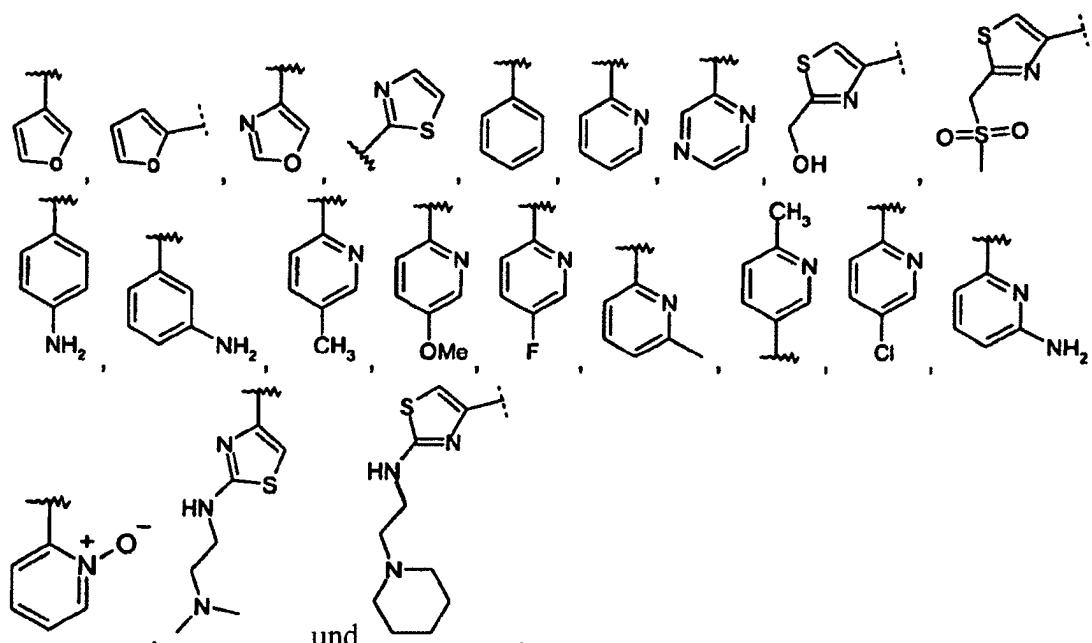




Noch bevorzugter wird  $\mathbf{R}^2$  ausgewählt aus



Am meisten bevorzugt wird  $\mathbf{R}^2$  ausgewählt aus:

 $R^3:$ 

**[0075]** Bevorzugt ist  $R^3$  ausgewählt aus: ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkenyl, ( $C_{6-10}$ )-Bicycloalkyl, ( $C_{6-10}$ )-Bicycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het. Noch bevorzugter ist  $R^3$  ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl. Am meisten bevorzugt ist  $R^3$  Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

**[0076]** Bevorzugt ist  $R^{6a}$  H oder  $C_{1-6}$ -Alkyl. Bevorzugter ist  $R^{6a}$  H.

**[0077]** Bevorzugt sind  $R^7$  und  $R^8$  jeweils unabhängig H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het, von denen sämtliche gegebenenfalls mit 1 bis 4 Substituenten substituiert sind, ausgewählt aus Halogen oder:

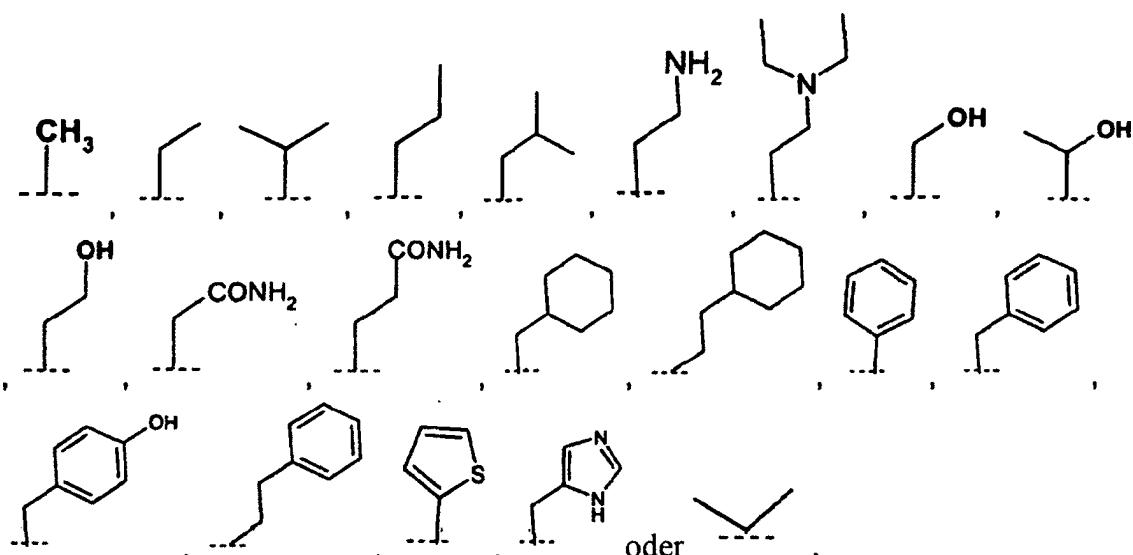
- a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl; und
- b)  $N(R^{8a})_2$ ,  $COR^{8a}$  oder  $SO_2R^{8a''}$ ,  $COOR^{8a}$ ,  $COCOOR^{8a}$ ,  $CON(R^{8a'})_2$ ,  $COCON(R^{8a'})_2$ , worin jedes  $R^{8a}$  oder  $R^{8a'}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, oder jedes  $R^{8a''}$  ist unabhängig kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder  $R^{8a''}$  ist unabhängig: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl;
- oder  $R^7$  und  $R^8$  sind kovalent miteinander gebunden, um ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, zu bilden.

**[0078]** Noch bevorzugter sind  $R^7$  und  $R^8$  jeweils unabhängig H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het, oder  $R^7$  oder  $R^8$  sind kovalent miteinander gebunden, um Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Pyrrolidin, Piperidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran oder Pentamethylensulfid zu bilden;

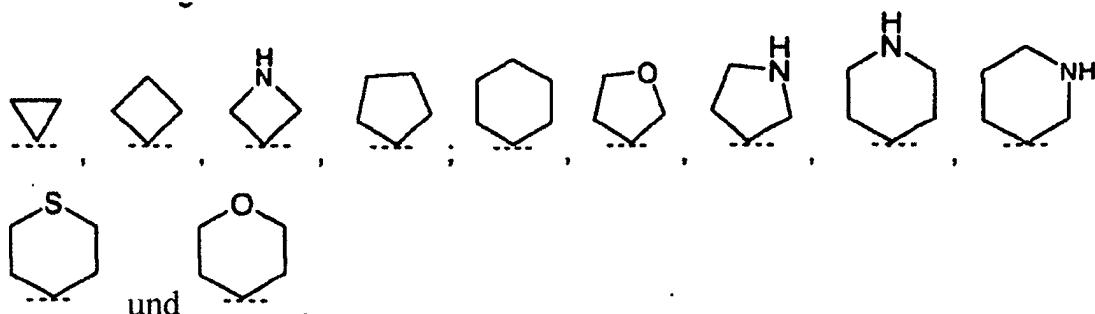
worin das Alkyl, Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Substituenten, ausgewählt aus:

- a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl; und
- b)  $NH_2$ ,  $N(CH_2CH)_2$ ,  $COCH_3$  oder  $SO_2CH_3$ .

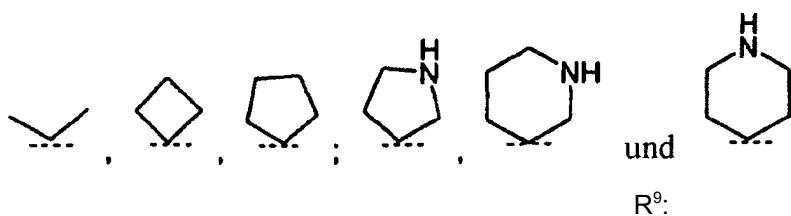
**[0079]** Noch bevorzugter werden  $R^7$  und  $R^8$  ausgewählt aus:



**R<sup>7</sup>** und **R<sup>8</sup>** bilden zusammen:



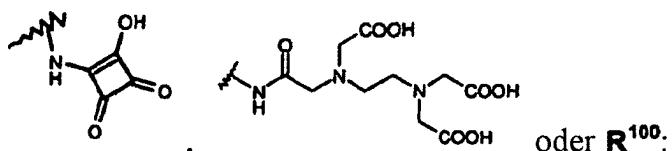
**[0080]** Am meisten bevorzugt werden R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



**[0081]** Bevorzugt ist R<sup>9</sup> H; oder R<sup>9</sup> ist kovalent gebunden, entweder an R<sup>7</sup> oder R<sup>8</sup>, um einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus zu bilden. Bevorzugter ist R<sup>9</sup> H.

Q:

**[0082]** Bevorzugt ist Q ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, von denen sämtliche gegebenenfalls substituiert sind mit:



worin R<sup>100</sup> darstellt:

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano oder Azido; oder

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind;

- b) OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- d) SR<sup>108</sup>, worin R<sup>108</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, die sämtlich gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind;
- e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin jedes R<sup>111</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, und R<sup>112</sup> ist: H, CN, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, COOR<sup>115</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup>, worin R<sup>115</sup> ist: (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup>, worin R<sup>116</sup> und R<sup>117</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, worin R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder R<sup>118</sup> ist kovalent an R<sup>119</sup> und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;
- wobei das Alkyl, Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup>, worin R<sup>121</sup> und R<sup>122</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist; oder R<sup>122</sup> ist OR<sup>123</sup> oder N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>123</sup> und jedes R<sup>124</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het; oder R<sup>124</sup> ist OH oder O(C<sub>1-6</sub>-Alkyl) oder beide R<sup>124</sup> sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- j) COOR<sup>128</sup>, worin R<sup>128</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl und (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup>, worin R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> unabhängig sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder beide R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- l) Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, die sämtlich gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind, wobei R<sup>150</sup> ausgewählt ist aus:
- 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano oder Azido; oder
  - 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

- a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert sind;
- b) OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist;
- d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup>, worin jedes R<sup>108</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder beide R<sup>108</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist;
- e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin jedes R<sup>111</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, und R<sup>112</sup> ist: H, CN, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup>, worin R<sup>115</sup> ist: (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het,

(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist;  
f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup>, worin R<sup>116</sup> und R<sup>117</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist;  
g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, worin R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder R<sup>118</sup> ist kovalent an R<sup>119</sup> und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist;  
h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup>, worin R<sup>121</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert, und R<sup>122</sup> ist OR<sup>123</sup> oder N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>123</sup> und jedes R<sup>124</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder R<sup>124</sup> ist OH oder O(C<sub>1-6</sub>-Alkyl) oder beide R<sup>124</sup> sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist;  
j) Tetrazol, COOR<sup>128</sup>, worin R<sup>128</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl und (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist; und  
k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup>, worin R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> unabhängig sind: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder beide R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist;  
worin R<sup>160</sup> definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus:  
Tetrazol, Halogen, CN, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Haloalkyl, COOR<sup>161</sup>, SO<sub>3</sub>H, SR<sup>161</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>161</sup>, OR<sup>161</sup>, N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>162</sup>COR<sup>162</sup> oder CON(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>161</sup> und jedes R<sup>162</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl; oder beide R<sup>162</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus zu bilden.

**[0083]** Bevorzugter ist Q ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, von denen sämtliche gegebenenfalls substituiert sind mit:

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano oder Azido; oder

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

- a) (C<sub>1-6</sub>-Alkyl) oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind;
- b) OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup>, worin jedes R<sup>108</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder beide R<sup>108</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin R<sup>111</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, und R<sup>112</sup> ist: H, CN, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, COOR<sup>115</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup>, worin R<sup>115</sup> ist: (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup>, worin R<sup>116</sup> und R<sup>117</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, worin R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl), (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

- kyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;
- h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert und  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $R^{124}$  ist OH oder  $O(C_{1-6}$ -Alkyl) oder beide  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;
- j)  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl und ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;
- k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;
- l) Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, die sämtlich gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert sind, worin  $R^{150}$  bevorzugt ausgewählt ist aus:
- 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen,  $NO_2$ , Cyano, Azido; oder
  - 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:
- a) ( $C_{1-6}$ -Alkyl) oder Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{2-8}$ )-Alkenyl, ( $C_{2-8}$ )-Alkinyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert sind;
- b)  $OR^{104}$ , worin  $R^{104}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- c)  $OCOR^{105}$ , worin  $R^{105}$  ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- d)  $SR^{108}$ ,  $SO_2N(R^{108})_2$  oder  $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ , worin jedes  $R^{108}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder beide  $R^{108}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin  $R^{111}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl und  $R^{112}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl,  $COOR^{115}$  oder  $SO_2R^{115}$ , worin  $R^{115}$  ist: ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- f)  $NR^{116}COR^{117}$ , worin  $R^{116}$  und  $R^{117}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- g)  $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ , worin  $R^{118}$ ,  $R^{119}$  und  $R^{120}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl; oder  $R^{119}$  und  $R^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert, und  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl) oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder  $R^{124}$  ist OH oder  $O(C_{1-6}$ -Alkyl) oder beide  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- j) Tetrazol,  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl) oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei ( $C_{1-6}$ -Alkyl) und ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; und
- k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl) oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- worin  $R^{160}$  definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus:
- Tetrazol, Halogen, CN,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Haloalkyl,  $COOR^{161}$ ,  $SO_3H$ ,  $SO_2R^{161}$ ,  $OR^{161}$ ,  $N(R^{162})_2$ ,  $SO_2N(R^{162})_2$ ,  $NR^{162}COR^{162}$  oder  $CON(R^{162})_2$ , worin  $R^{161}$  und jedes  $R^{162}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl; oder beide  $R^{162}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden.

**[0084]** Am meisten bevorzugt ist Q ein 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het, beide gegebenenfalls substituiert mit:

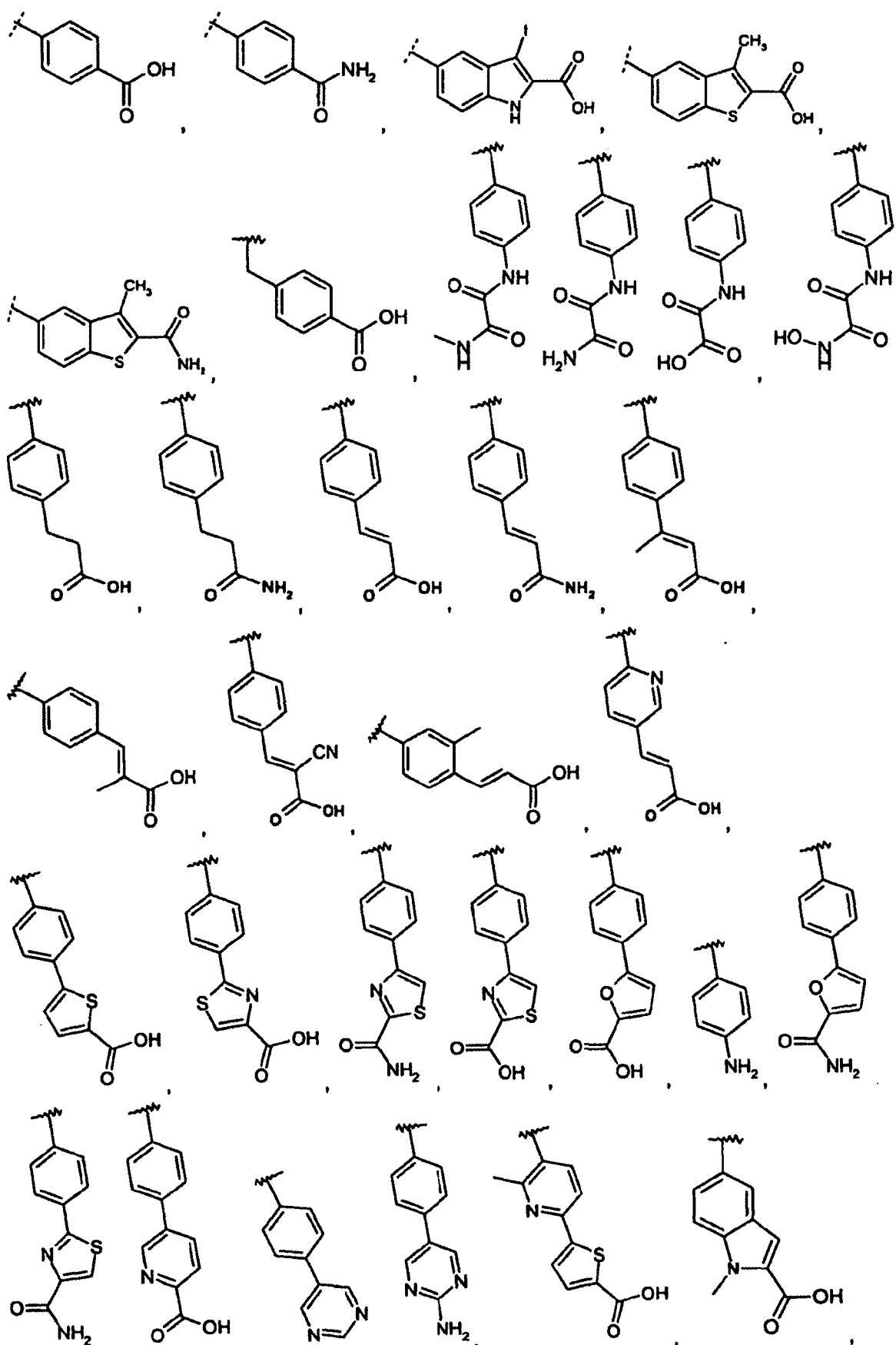
- 1 bis 3 Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano, Azido; oder
- 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

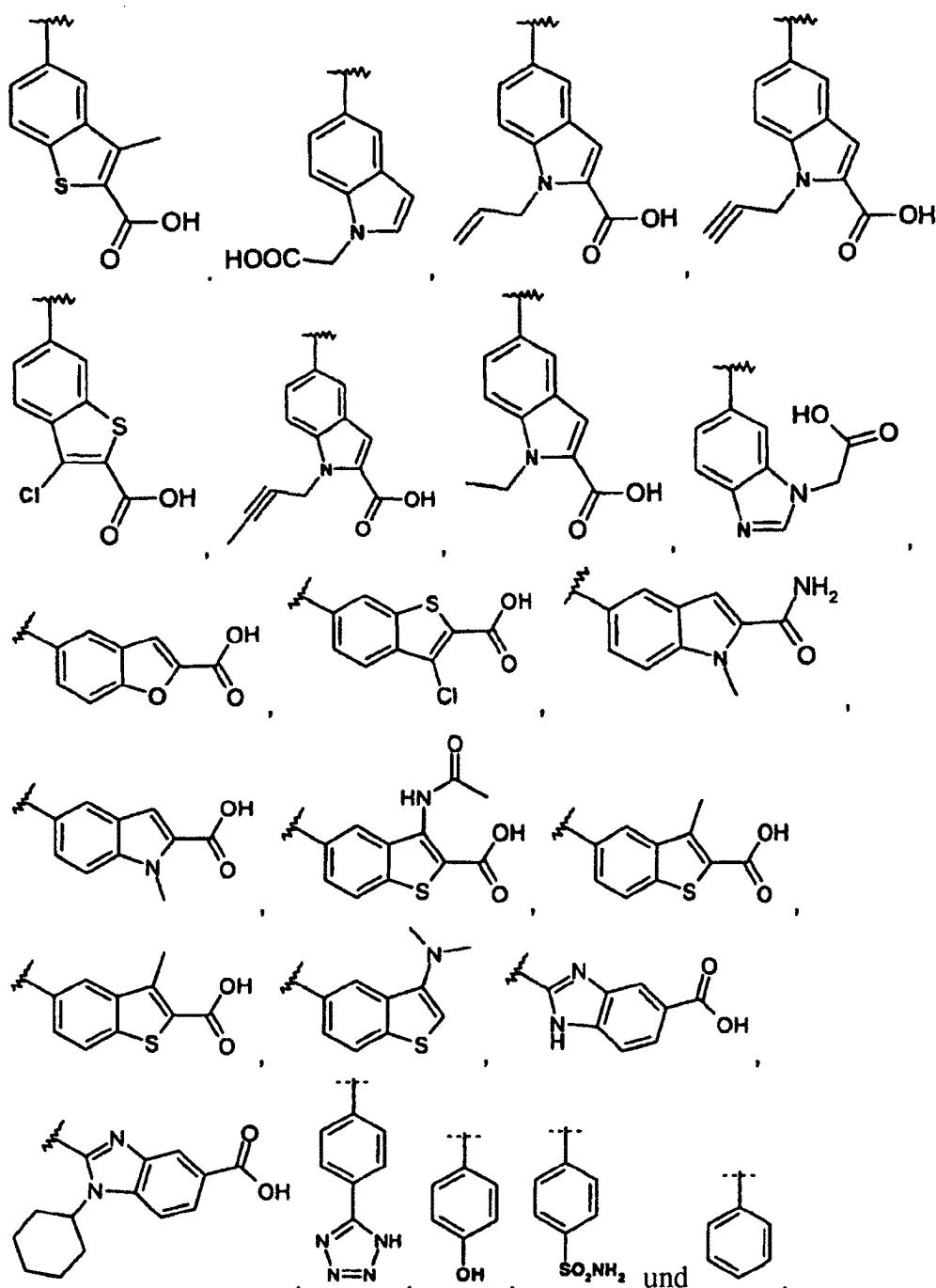
- a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, die sämtlich gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind; OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl) ist;
- d) SO<sub>2</sub>NHR<sup>108</sup>, worin R<sup>108</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
- e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> unabhängig H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl sind;
- f) NHCOR<sup>117</sup>, worin R<sup>116</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist; NHCONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, worin R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> jeweils unabhängig H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl sind;
- h) NHCOCOR<sup>122</sup>, worin R<sup>122</sup> OR<sup>123</sup> oder N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub> ist, worin R<sup>123</sup> und jedes R<sup>124</sup> unabhängig H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
- j) COOR<sup>128</sup>, worin R<sup>128</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
- k) CONHR<sup>130</sup>, worin R<sup>130</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
- l) 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist; worin R<sup>150</sup> bevorzugt ausgewählt ist aus:

- 1 bis 3 Halogenen; oder
- 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

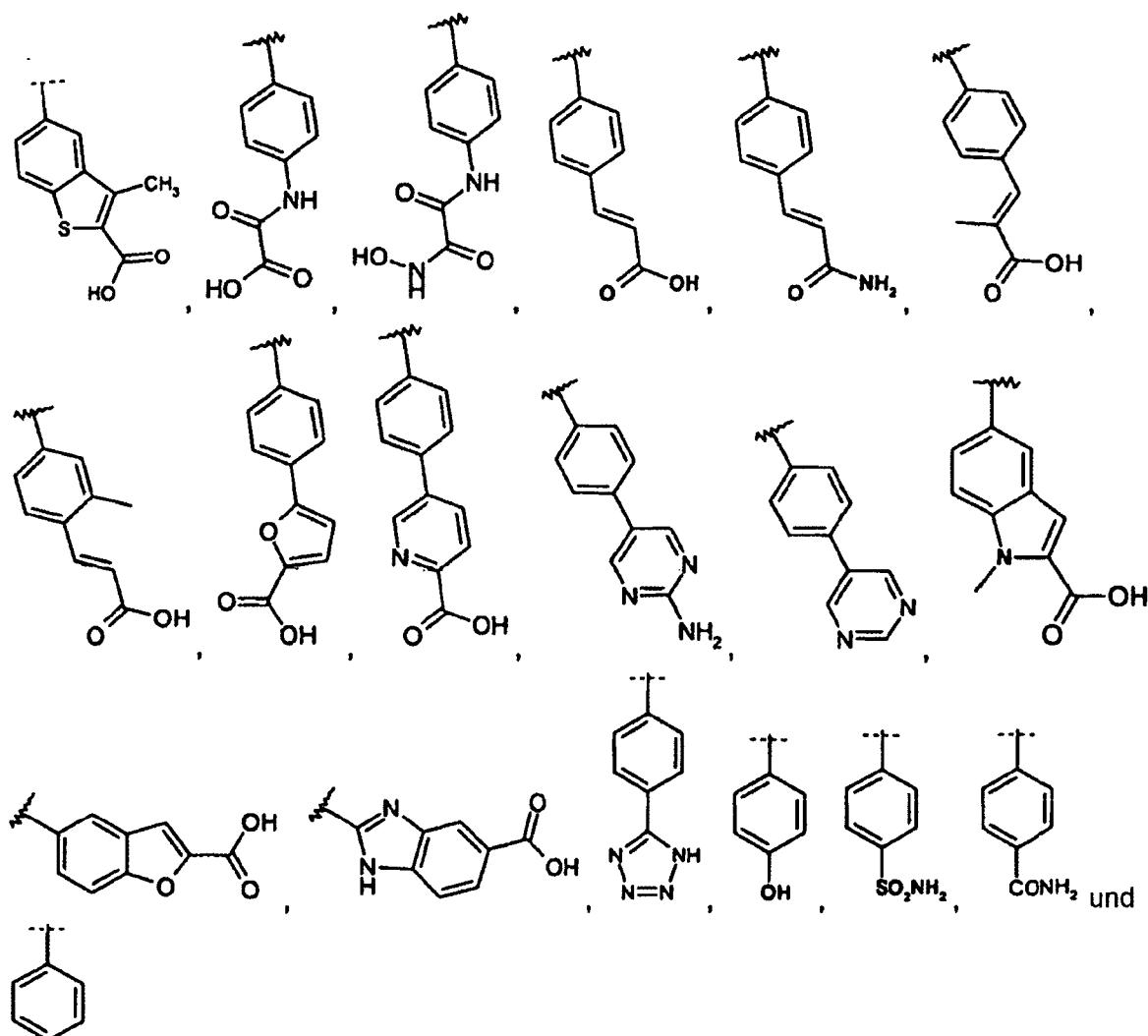
- a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, die sämtlich gegebenenfalls mit Tetrazol, OR<sup>102</sup>, COOR<sup>102</sup> substituiert sind, worin R<sup>102</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl darstellt;
- b) OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> H, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl) ist;
- d) SO<sub>2</sub>NHR<sup>108</sup>, worin R<sup>108</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
- e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> unabhängig H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl darstellen;
- f) NHCOR<sup>117</sup>, worin R<sup>117</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
- h) NHCOCOR<sup>122</sup>, worin R<sup>122</sup> OR<sup>123</sup> oder N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub> ist, worin R<sup>123</sup> und jedes R<sup>124</sup> unabhängig H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl sind;
- j) COOR<sup>128</sup>, worin R<sup>128</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
- k) CONHR<sup>130</sup>, worin R<sup>130</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist.

**[0085]** Bevorzugter wird Q ausgewählt aus





[0086] Am meisten bevorzugt wird Q ausgewählt aus:



## Spezifische Ausführungsformen

**[0087]** Im Umfang dieser Erfindung sind sämtliche Verbindungen wie dargestellt in den Tabellen 1 bis 3 und 5 bis 9 enthalten.

## Polymerase-Aktivität

**[0088]** Die Fähigkeit der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, RNA-Synthese durch RNA-abhängige RNA-Polymerase von HCV zu inhibieren, kann durch irgendeinen Test gezeigt werden, der in der Lage ist, RNA-abhängige RNA-Polymerase-Aktivität zu messen. Ein geeigneter Test wird in den Beispielen beschrieben.

## Spezifität für RNA-abhängige RNA-Polymerase-Aktivität

**[0089]** Um zu zeigen, dass die Verbindungen der Erfindung durch spezifische Inhibierung von HCV-Polymerase wirken, können die Verbindungen auf inhibitorische Aktivität in einem DNA-abhängigen RNA-Polymerase-Test getestet werden.

**[0090]** Wenn eine Verbindung der vorliegenden Erfindung oder eines ihrer therapeutisch akzeptablen Salze als antivirales Mittel eingesetzt wird, wird dieses oral, topisch oder systemisch an den Säuger, z. B. Mensch, Kaninchen oder Maus, in einem Träger, umfassend einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Träger, verabreicht, wobei die Menge durch die Löslichkeit und die chemische Natur der Verbindung, den gewählten Verabreichungsweg und die biologische Standard-Praxis bestimmt wird.

**[0091]** Zur oralen Verabreichung kann die Verbindung oder ein therapeutisch akzeptables Salz hiervon in Einheitsdosierungsformen, wie Kapseln oder Tabletten, formuliert werden, die jeweils eine vorbestimmte Menge

des Wirkstoffs im Bereich von etwa 25 bis 500 mg in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger enthalten.

**[0092]** Zur topischen Verabreichung kann die Verbindung in pharmazeutisch akzeptablen Vehikeln, enthaltend 0,1 bis 5%, bevorzugt 0,5 bis 5%, des Wirkstoffs formuliert werden. Derartige Formulierungen können in Form einer Lösung, Creme oder Lotion sein.

**[0093]** Zur parenteralen Verabreichung wird die Verbindung der vorliegenden Erfindung entweder durch intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Injektion in Zusammensetzungen mit pharmazeutisch akzeptablen Vehikeln oder Trägern verabreicht. Für die Verabreichung durch Injektion ist es bevorzugt, die Verbindungen in Lösung in einem sterilen wässrigen Vehikel zu verwenden, das ebenfalls andere lösliche Bestandteile, wie Puffer oder Konservierungsmittel, genauso wie ausreichende Mengen an pharmazeutisch akzeptablen Salzen oder Glucose enthält, um die Lösung isotonisch zu machen.

**[0094]** Geeignete Vehikel oder Träger der oben angegebenen Formulierungen werden in pharmazeutischen Texten beschrieben, z. B. in "Remington's The Science and Practice of Pharmacy", 19. Ausgabe, Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995, oder in "Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems", 6. Ausgabe, H.C. Ansel et al., Hg., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995.

**[0095]** Die Dosierung der Verbindung variiert mit der Verabreichungsform und dem speziell ausgewählten Wirkstoff. Weiterhin variiert diese mit dem speziellen Wirt, der unter Behandlung steht. Im Allgemeinen wird die Behandlung mit kleinen Steigerungsraten begonnen, bis die optimale Wirkung unter den Bedingungen erreicht ist. Im Allgemeinen wird die Verbindung der vorliegenden Verbindung am erwünschtesten bei einem Konzentrationslevel verabreicht, der im Allgemeinen antiviral wirksame Ergebnisse ohne Verursachung irgendwelcher schädlicher oder nachteiliger Nebenwirkungen gestattet.

**[0096]** Zur oralen Verabreichung wird die Verbindung oder ein therapeutisch akzeptables Salz im Bereich von 10 bis 200 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag mit einem bevorzugten Bereich von 25 bis 150 mg pro Kilogramm verabreicht.

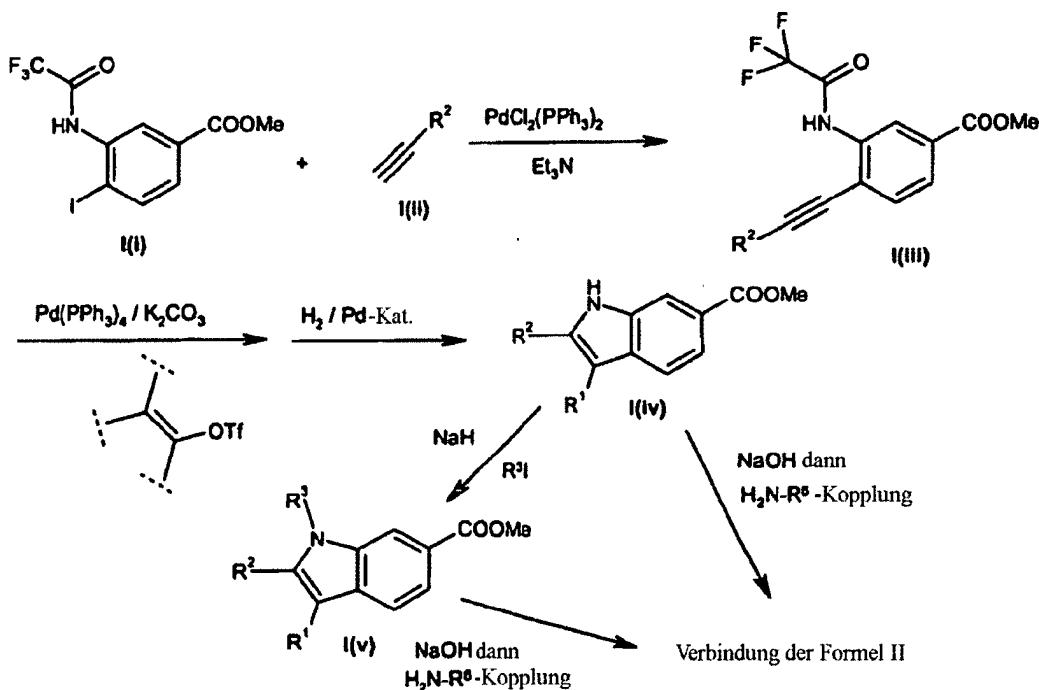
**[0097]** Zur systemischen Verabreichung wird die Verbindung der vorliegenden Erfindung bei einer Dosierung von 10 bis 150 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag verabreicht, obwohl die zuvor erwähnten Variationen auftreten werden. Ein Dosierungsniveau, das im Bereich von etwa 10 bis 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag liegt, wird in erwünschtester Weise verwendet, um wirksame Ergebnisse zu erreichen.

**[0098]** Wenn die Zusammensetzungen dieser Erfindung eine Kombination einer Verbindung der vorliegenden Erfindung und ein oder mehrere zusätzliche therapeutische oder prophylaktische Mittel umfassen, sollte sowohl die Verbindung als auch das zusätzliche Mittel bei Dosierungsniveaus zwischen etwa 10 und 100% und bevorzugter zwischen etwa 10 und 80% der Dosierung, die normalerweise in einer Monotherapieverordnung verabreicht wird, vorliegen. Wenn diese Verbindungen oder ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger formuliert werden, kann die resultierende Zusammensetzung in vivo an den Säuger, wie einen Menschen, verabreicht werden, um HCV-Polymerase zu inhibieren oder eine HCV-Virusinfektion zu behandeln oder dieser vorzubeugen. Eine derartige Behandlung kann ebenfalls unter Verwendung der Verbindungen dieser Erfindung in Kombination mit Mitteln erreicht werden, die umfassen, aber nicht beschränkt sind auf: immunmodulatorische Mittel, wie α-, β- oder γ-Interferone; andere antivirale Mittel, wie Ribavirin, Amantadin; andere Inhibitoren der HCV NS5B-Polymerase; und Inhibitoren von anderen Zielen im HCV-Lebenszyklus, die umfassen, aber nicht beschränkt sind auf Helikase, NS2/3-Protease, NS3-Protease oder interne Ribosomen-Eintrittsstelle (IRES) oder Kombinationen hiervon. Die zusätzlichen Mittel können mit den Verbindungen dieser Erfindung kombiniert werden, um eine Einzel-Dosierungsform zu schaffen. Alternativ können diese zusätzlichen Mittel separat an einen Säuger als Teil einer multiplen Dosierungsform verabreicht werden.

#### Methodologie und Synthese

**[0099]** Indol-Derivate oder Analoge gemäß der vorliegenden Erfindung können aus bekannten monocyclischen aromatischen Verbindungen durch Anpassen bekannter Literaturabfolgen hergestellt werden, wie jene beschrieben in J.W. Ellingboe et al. (Tet. Lett., 1997, 38, 7963) und S. Cacchi et al. (Tet. Lett. 1992, 33, 3915). Schema 1, das nachfolgend gezeigt ist, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, K, L und M wie hier beschrieben sind, veranschaulichen, wie diese Verfahren an die Synthese von Verbindungen der Formel II dieser Erfindung angepasst werden können.

Schema 1

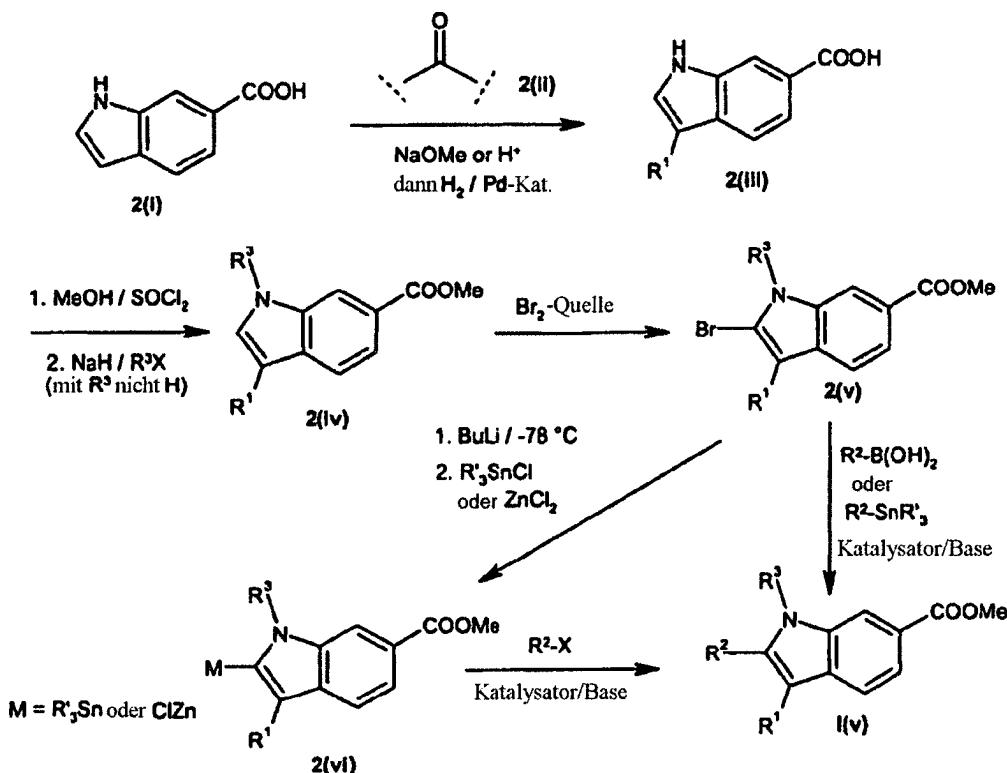


**[0100]** Bei Durchführung des in Schema 1 veranschaulichten Wegs wird eine geeignet geschützte Form von 3-Trifluoracetamido-4-iodbenzoësäure I(i) mit einem Alkin I(ii) in Gegenwart eines Metallkatalysators (z. B. eines Palladiummetallkomplexes, wie  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und dergleichen), einer Base ( $\text{Et}_3\text{N}$ , DIEA und dergleichen oder einem anorganischen basischen Salz, einschließlich Metallcarbonaten, -fluoriden und -phosphaten) und gegebenenfalls in Gegenwart eines zusätzlichen Phosphinliganden (Triaryl- oder Heteroarylphosphin, dppe, dppf, dppp und dergleichen) umgesetzt. Geeignete Lösungsmittel für diese Umsetzung umfassen DMF, Dioxan, THF, DME, Toluol, MeCN, DMA und dergleichen bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 170°C, oder alternativ ohne Lösungsmittel durch Erhitzen der Komponenten miteinander. Alternativ kann die Kreuzkopplungsumsetzung mit einer geeignet geschützten Form von 3-Amino-4-iodbenzoat durchgeführt werden, und die Aminogruppe kann im nachfolgenden Schritt trifluoracetyliert werden, wie beschrieben von J.W. Ellingboe et al. (Tet. Lett. 1997, 38, 7963). Die Umsetzung der obigen Diarylalkine I(iii) mit einem Enoltriflat unter Kreuzkopplungsbedingungen, ähnlich zu den oben beschriebenen, ergibt nach Hydrierung der Doppelbindung die Indol-Derivate I(iv). Enoltriflate sind bekannt und können aus entsprechenden Ketonen durch die folgenden bekannten Literaturverfahren hergestellt werden (beispielsweise kann Cyclohexentriflat aus Cyclohexanon, Triflinanhdyrid und einer gehinderten organischen Base, wie 2,6-Di-tert-butyl-4-methylpyridin hergestellt werden). Die Hydrierung der Doppelbindung, die ursprünglich in  $\text{R}^1$  vorliegt, kann mit Wasserstoffgas oder einem Wasserstoffdonor (Ammoniumformiat, Ameisensäure und dergleichen) in Gegenwart eines Metallkatalysators (bevorzugt Pd) in einem geeigneten Lösungsmittel (Niederalkylalkohole, THF etc.) durchgeführt werden.

**[0101]** Schließlich, nach Hydrolyse der Ether-Schutzgruppe in I(iv) wird das resultierende 6-Carboxyindol-Derivat I(v) in Verbindungen der Formel II durch Koppeln mit dem geeigneten Amin der Formel  $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^6$  umgewandelt. Eine Kondensation der 6-Indolcarbonsäure mit Aminen  $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^6$  kann unter Verwendung von Standard-Amidbindungsreagenzien mit TBTU, HATU, BOP, BroP, EDAC, Isobutylchlorformiat und dergleichen erreicht werden oder durch Aktivierung der Carboxylgruppe durch Umwandlung des entsprechenden Säurechlorids vor der Kondensation mit einem Amin. Jede verbleibende Schutzgruppe wird nach diesem Schritt entfernt, um Verbindungen der Formel II zu ergeben.

**[0102]** Alternativ können Verbindungen der Formel II durch Aufarbeitung aus vorexistierenden Indolkernen durch nachfolgende Anpassung von Literaturverfahren hergestellt werden, wie beispielsweise beschrieben durch P. Gharagozloo et al. (Tetrahedron 1996, 52, 10185) oder K. Fréter (J. Org. Chem. 1975, 40, 2525). Eine derartige Methodologie ist in Schema 2 veranschaulicht:

Schema 2



**[0103]** Bei Durchführung des in Schema 2 veranschaulichten Wegs wird kommerziell erhältliche 6-Indolcarbonsäure 2(i), die ebenfalls gemäß dem Verfahren von S. Kamiya et al. (Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 1692) hergestellt werden kann, als Ausgangsmaterial verwendet. Das Indol 2(i) wird mit einem Keton 2(ii) unter basischen oder sauren Aldol-Bedingungen umgesetzt. Geeignete Bedingungen, um diese Kondensation zu beeinflussen, umfassen starke Basen, wie Alkalimetallhydroxide, Alkoxide und Hydride, in Lösungsmitteln, wie Niederalkylalkoholen (MeOH, EtOH, tertBuOH etc.), THF, Dioxan, DMF, DMSO, DMA und dergleichen, bei einer Reaktionstemperatur im Bereich von –20 bis 120°C. Alternativ kann die Kondensation unter sauren Bedingungen unter Verwendung von organischen oder Mineralsäuren oder beiden durchgeführt werden. Geeignete Bedingungen umfassen Mischungen von AcOH und wässriger Phosphorsäure bei Temperaturen im Bereich von 15 bis 120°C. Nach Schützen der Carbonsäuregruppe in Form eines Esters (in der Regel Niederalkyl) unter Verwendung bekannter Verfahren kann der Indol-Stickstoff mit R<sup>3</sup>, wenn gewünscht, alkyliert werden. Die Reaktionsbedingungen, um den Stickstoff eines Indol-Derivats zu alkylieren, sind dem Fachmann im Stand der Technik gut bekannt und umfassen die Verwendung von starken Basen, wie Alkalimetallhydride, -hydroxide, -amide, -alkoxide und Alkylmetalle in einem geeigneten Lösungsmittel (wie THF, Dioxan, DME, DMF, MeCN, DMSO, Alkohole und dergleichen) bei Temperaturen von –78 bis 140°C. Eine elektrophile Form von R<sup>3</sup> wird zur Alkylierung des Indolanions verwendet. Solche elektrophilen Spezies umfassen Iodide, Bromide, Chloride und Sulfonatester (Mesylate, Tosylat, Brosylat oder Triflat). Die Halogenierung (in der Regel Bromierung, aber auch Iodierung) der 2-Position des Indols 2(iv) ergibt 2(v). Geeignete Halogenierungsmittel umfassen beispielsweise elementares Brom, N-Bromsuccinimid, Pyridintribromid, Dibromhydantoin und die entsprechenden Iod-Derivate. Geeignete Lösungsmittel für diese Umsetzung sind inerte bis reaktive Halogenierungsmittel und umfassen beispielsweise Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe (DCM, CCl<sub>4</sub>, CHCl<sub>3</sub>), Ether (THF, DME, Dioxan), Essigsäure, Ethylacetat, IPA, und Mischungen dieser Lösungsmittel. Die Reaktionstemperatur reicht von –40 bis 100°C. Ein Verfahren der Wahl, um die Bromierung von Indolen durchzuführen, wie in Schema 2 gezeigt, wurde von L. Chu (Tel. Lett. 1997, 38, 3871) beschrieben.

**[0104]** Die 2-Bromindol-Derivate 2(v) können durch eine Kreuzkopplungsreaktion mit Aryl oder Heteroarylbor-säuren, Borester oder Trialkylzinn-Derivaten direkt zu den vollständig substituierten Schlüssel-Zwischenprodukten I(v) umgewandelt werden. Diese Bor- oder Zinn-organischen Spezies stammen aus kommerziellen Quellen oder können durch Standard-Literaturverfahren hergestellt werden. Eine Kreuzkopplung mit Organobor-Reagenzien kann durch irgendeine Variation der Suzuki-Kreuzkopplungsreaktion, beschrieben in der Literatur, durchgeführt werden. Dies umfasst in der Regel die Verwendung eines Übergangsmetallkatalysators (in der Regel Pd<sup>0</sup>), Triaryl- oder Triheteroarylphosphin-Liganden, eines Additivs, wie einem anorganischen Chlorid (z. B. LiCl), und einer Base (in der Regel eine wässrige anorganische Base, wie Natrium- oder Kaliumcarbo-

nat oder -phosphat). Die Reaktion wird in der Regel in einem alkoholischen Lösungsmittel (EtOH), DME, Toluol, THF und dergleichen bei Temperaturen im Bereich von 25 bis 140°C durchgeführt.

**[0105]** Eine Kreuzkopplung mit Zinnreagenzien kann durch irgendeine Variation der Stille-Kreuzkopplungsreaktion, beschrieben in der Literatur, durchgeführt werden. Diese umfasst in der Regel die Verwendung eines Übergangsmetallkatalysators (in der Regel Pd<sup>0</sup>), Triaryl oder Triheteroarylphosphin-Liganden und eines Additivs, wie einem anorganischen Chlorid (z. B. LiCl) oder Iodid (z. B. CuI). Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion umfassen Toluol, DMF, THF, DME und dergleichen bei Temperaturen im Bereich von 25 bis 140°C. Das Zwischenprodukt I(v) wird dann zu Verbindungen der Formel II, wie für Schema 1 beschrieben, umgewandelt.

**[0106]** Alternativ kann das 2-Bromindol-Zwischenprodukt 2(v) zu einer Organozinn-Spezies (oder Organzink) transmetalliert und in Kreuzkopplungsreaktionen unter den oben beschriebenen Bedingungen vom Stille-Typ verwendet werden. In diesem Fall werden aromatische und heteroaromatische Halogenide (Chloride, Bromide, Iodide) oder Triflate verwendet, um R<sup>2</sup> einzuführen. Die Umwandlung der 2-Bromindol-Derivate 2(v) zu den entsprechenden Organozinn-Spezies 2(vi) wird über anfänglichen Niedertemperatur-Halogenmetallaustausch (in der Regel -78 bis -30°C) unter Verwendung eines Alkyllithium-Reagenzes (z. B. nBuLi oder tert-BuLi) oder unter Verwendung von Lithiummetall durchgeführt. Die 2-Lithioindol-Übergangsspezies wird dann mit einem Trialkylzinnhalogenid (z. B. nBu<sub>3</sub>SnCl oder Me<sub>3</sub>SnCl) eingefangen. Alternativ kann das Lithioindol-Zwischenprodukt mit Zinkchlorid eingefangen werden, um das entsprechende Organozinkat zu bilden, das ebenfalls eine metallkatalysierte Übergangskreuzkopplung mit aromatischen und heteroaromatischen Halogeniden oder Triflaten eingeht, wie beispielsweise beschrieben von M. Rowley (J. Med. Chem. 2001, 44, 1603).

### [0107] BEISPIELE

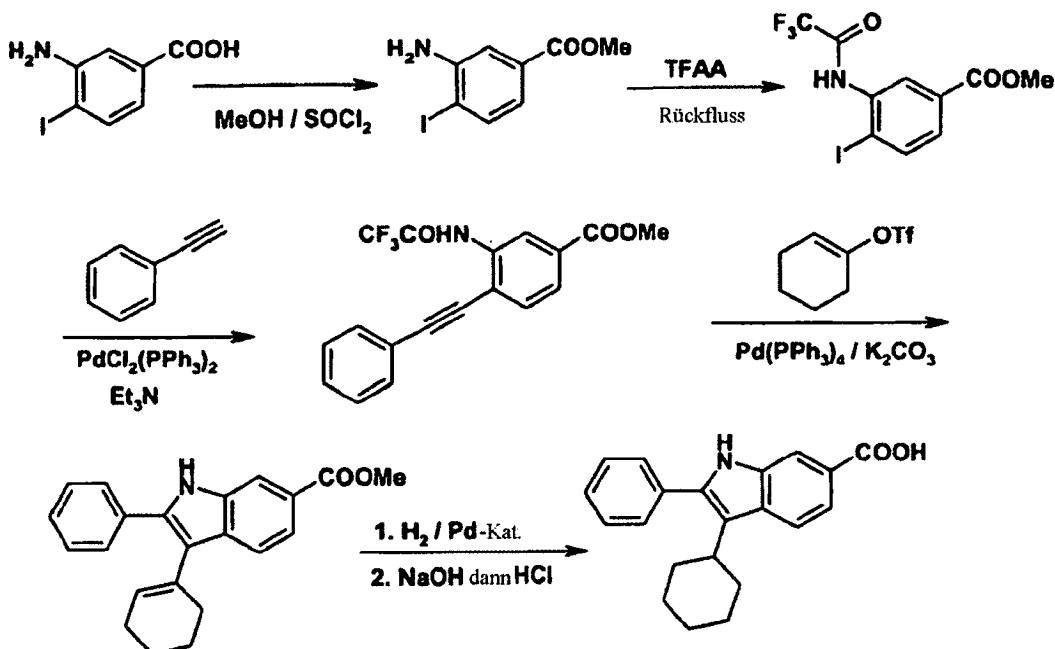
**[0108]** Die vorliegende Erfindung wird in weiteren Einzelheiten durch die nachfolgenden nicht-beschränkenden Beispiele veranschaulicht. Sämtliche Reaktionen wurden in einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre durchgeführt. Die Temperaturen sind in °C angegeben. Flash-Chromatographie wurde über Silikagel durchgeführt. Lösungs-Prozentwerte oder -Verhältnisse sind als Volumen-zu-Volumenverhältnisse ausgedrückt, sofern nicht anders angegeben. Massenspektralanalysen wurden unter Verwendung der Elektrospray-Massenspektrometrie aufgezeichnet. Die hier verwendeten Abkürzungen oder Symbole umfassen:

DIEA:	Diisopropylethylamin
DMAP:	4-(Dimethylamino)pyridin
DMSO:	Dimethylsulfoxid
DMF:	N,N-Dimethylformamid
Et:	Ethyl
EtOAc:	Ethylacetat
Et <sub>2</sub> O:	Diethylether
HPLC:	Hochleistungsflüssigchromatographie
<sup>1</sup> Pr:	Isopropyl
Me:	Methyl
MeOH:	Methanol
MeCN:	Acetonitril
Ph:	Phenyl
TBE:	Tris-borat-EDTA
TBTU:	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat
TFA:	Trifluoressigsäure
TFAA:	Trifluoressigsäureanhydrid
THF:	Tetrahydrofuran
MS	(ES): Elektrospray-Massenspektrometrie
PFU:	Plaque-bildende Einheiten
DEPC:	Diethylpyrocarbonat
DTT:	Dithiothreitol
EDTA:	Ethyldiamintetraacetat
HATU:	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
BOP:	Benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat
EDAC:	siehe ECD
DCC:	1,3-Dicyclohexylcarbodiimid
HOBt:	1-Hydroxybenzotriazol
ES <sup>+</sup> :	Elektrospray (positive Ionisation)

ES <sup>-</sup> :	Elektrospray (negative Ionisation)
DCM:	Dichlormethan
TBME:	tert-Butylmethylether
DC:	Dünnschichtchromatographie
AcOH:	Essigsäure
EtOH:	Ethanol
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
BOC:	tert-Butyloxycarbonyl
Cbz:	Carbobenzyloxycarbonyl
<sup>1</sup> PrOH:	Isopropanol
NMP:	N-Methylpyrrolidon
EDC:	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid
RNAsin:	ein Ribonuclease-Inhibitor, vermarktet von Promega Corporation
Tris:	2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol
UMP:	Uridin-5'-monophosphat
UTP:	Uridin-5'-triphosphat
IPA:	Isopropylacetat

[0109] Die Beispiele 1 bis 9 und 12 bis 16 sowie 22 bis 45 veranschaulichen Verfahren zur Synthese von repräsentativen Verbindungen dieser Erfindung.

### BEISPIEL 1



Methyl-3-amino-4-iodbenzoat:

[0110] 3-Amino-4-iodbenzoësäure (13,35 g, 50,8 mMol) wurde zu MeOH (150 ml) zugegeben und SOCl<sub>2</sub> (4,8 ml, 65,8 mMol, 1,3 Äquivalente) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht und dann die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rest wurde dreimal mit MeOH verdampft und im Vakuum getrocknet (15,23 g).

Methyl-3-trifluoracetamido-4-iodbenzoat:

[0111] Das Anilin-Derivat von oben (14,53 g, 52 mMol) wurde in DCM (200 ml) gelöst und TFAA (15 ml, 104 mMol) wurde zugegeben. Die dunkel-purpurne Lösung wurde über Nacht unter Rückfluss gekocht. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rest durch ein kurzes Kissen aus Silikagel unter Verwendung von DCM als Eluierungsmittel gegeben. Das gewünschte Produkt wurde als pinkfarbener Feststoff (13,81 g) erhalten.

## 4-Phenylethynyl-3-(2,2,2-trifluorethanoylamino)benzoësäuremethylester:

**[0112]** Das Iodid von oben (0,742 g, 2 mMol), Phenylacetylen (0,37 ml, 3,9 mMol, 1,7 Äquivalente) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (6 ml) wurden in einen trockenen Kolben unter Argon gegeben.  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,241 g, 0,3 mMol) wurde zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt, bis zur Vollständigkeit durch HPLC-Analyse (~5 h). Die Reaktionsmischung wurde unter reduziertem Druck auf das halbe Volumen konzentriert und mit Wasser (80 ml) verdünnt. Die Mischung wurde mit EtOAc ( $3 \times 100$  ml) extrahiert und der organische Extrakt mit 5% HCl (100 ml), dann (100 ml) und Salzlauge (40 ml) gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wurde der Rest durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 20% EtOAc-Hexan als Eluierungsmittel gereinigt, um das gewünschte kreuzgekoppelte Alkin als braunen Feststoff (0,442 g) zu ergeben.

## Methyl-3-(cyclohexenyl)-2-phenylindol-6-carboxylat:

**[0113]** Ein flammgetrockneter Kolben wurde mit fein gepulvertem wasserfreiem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,153 g, 1,1 mMol) und dem Alkin-Derivat von oben (0,390 g, 1,1 mMol) beaufschlagt. Trockenes DMF (4 ml) wurde zugegeben und die Suspension mit einem Argonstrom ent gast. Das aus dem Cyclohexanon abgeleitete Enoltriflat, hergestellt nach dem Verfahren, beschrieben von A.G. Martinez, M. Hanack et al. (J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 1237), oder äquivalenten Verfahren, beschrieben in der Literatur (0,802 g, 3,3 mMol, 3 Äquivalente), wurde zugegeben, gefolgt von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,086 g, 0,07 mMol), und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 8 Stunden gerührt. DMF wurde im Vakuum entfernt und der Rest durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM als Eluierungsmittel (0,260 g) gereinigt.

## Methyl-3-cyclohexyl-2-phenylindol-6-carboxylat:

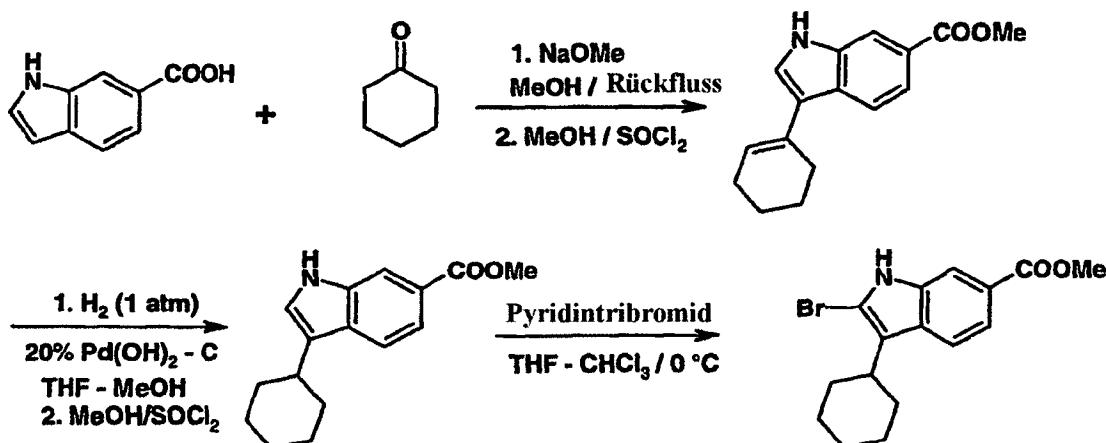
**[0114]** Das Material von oben wurde über 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  in der üblichen Art und Weise unter Verwendung von MeOH als Lösungsmittel hydriert (1 atm  $\text{H}_2$ -Gas). Das gewünschte Cyclohexanindol wurde nach Filtration des Katalysators isoliert.

## 3-Cyclohexyl-2-phenylindol-6-carbonsäure:

**[0115]** Der Methylester von oben (0,154 g, 0,15 mMol) wurde über Nacht in einer Mischung von MeOH (10 ml) und 2 N NaOH (6 ml) bis zur vollständigen Hydrolyse, wie durch HPLC-Analyse gezeigt, unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 2 N HCl (5 ml) zugegeben, gefolgt von AcOH auf pH 7. Das MeOH wurde unter reduziertem Druck entfernt, Wasser (50 ml) wurde zugegeben und das Produkt mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und Salzlauge gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck ergab die Indolcarbonsäure des Titels als hell-orangen Feststoff (0,149 g).

**[0116]** Nach demselben Verfahren, aber unter Verwendung von 2-Ethynylpyridin anstelle von Phenylacetylen, wurde 3-Cyclohexan-2-(2-pyridyl)indol-6-carbonsäure erhalten.

## BEISPIEL 2:



## 3-Cyclohexenyl-6-indolcarboxylic acid:

**[0117]** Ein 12 l-Rundhalskolben wurde mit einem Rückflusskühlrohr und einem mechanischen Rührer ausge-

stattet, und das System wurde mit Stickstoffgas gespült. 6-Indolcarbonsäure (300,00 g, 1,86 Mol, 3 Äquivalente) wurde in den Kolben gegeben, gefolgt von MeOH (5,5 l). Nach Röhren bei Raumtemperatur für 10 Minuten wurde Cyclohexanon (579 ml, 5,58 Mol) zugegeben. Methanolisches Natriummethoxid (25% Gew./Gew., 2,6 1, 11,37 Mol, 6,1 Äquivalente) wurde portionsweise über 10 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde dann für 48 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (4 l) zugegeben und das Methanol unter reduziertem Druck entfernt. Die restliche wässrige Phase wurde mit konzentrierter HCl (~1,2 l) auf pH 1 angesäuert. Der resultierende gelbliche Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Das gewünschte Cyclohexan-Derivat wurde als beiger Feststoff (451,0 g, 100% Ausbeute) erhalten.

#### 3-Cyclohexyl-6-indolcarbonsäure:

**[0118]** Das ungesättigte Derivat von oben wurde für 20 Stunden unter 55 psi Wasserstoffgasdruck über 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10,25 g) unter Verwendung von 1:1 THF-MeOH (2,5 l) als Lösungsmittel hydriert. Nach Filtrieren des Katalysators wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und der Rest mit Hexan verrieben. Der beige Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet (356,4 g, 78% Ausbeute).

#### Methyl-3-cyclohexyl-6-indolcarboxylat:

**[0119]** Ein 5 l-Dreihalskolben wurde mit einem Rückflusskühler und einem mechanischen Rührer ausgestattet, und das System wurde mit Stickstoffgas gespült. Die Indolcarbonsäure von oben (300,00 g, 1,233 Mol) wurde in den Kolben gegeben und in MeOH (2 l) suspendiert. Thionylchlorid (5 ml, 0,0685 Mol, 0,05 Äquivalente) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung für 48 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rest mit Hexan verrieben, um einen beigen Feststoff zu ergeben, der mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde (279,6 g, 88% Ausbeute).

#### Methyl-2-brom-3-cyclohexyl-6-indolcarboxylat:

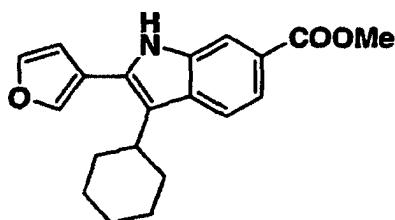
**[0120]** Unter Anpassen des Verfahrens von L. Chu (Tet. Lett. 1997, 38, 3871) wurde Methyl-3-cyclohexyl-6-indolcarboxylat (4,65 g, 18,07 mMol) in einer Mischung von THF (80 ml) und CHCl<sub>3</sub> (80 ml) gelöst. Die Lösung wurde in einem Eisbad gekühlt und Pyridiniumbromidperbromid (Pyridintribromid, 7,22 g, 22,6 mMol, 1,25 Äquivalente) wurde zugegeben. Nach Röhren bei 0°C für 1,5 Stunden wurde die Umsetzung durch DC als vollständig bewertet. Es wurde mit CHCl<sub>3</sub> (200 ml) verdünnt, mit 1 M NaHSO<sub>3</sub> (2 × 50 ml), gesättigtem wässrigen NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 ml) und Salzlauge (50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rest aus TBME-Hexan umkristallisiert. Das gewünschte 2-Bromindol-Derivat wurde durch Filtration gesammelt, mit Hexan gewaschen und getrocknet (3,45 g). Abdampfen der Mutterlauge ergab einen roten Feststoff, der durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 15%igem EtOAc in Hexan gereinigt wurde, um weitere 3,62 g reinen Materials zu ergeben. Die Gesamtausbeute betrug 5,17 g (85% Ausbeute).

#### BEISPIEL 3:

Allgemeines Verfahren für die Suzuki-Kreuzkopplung von Aryl- und Heteroarylborosäuren mit 2-Bromindol-Derivaten:

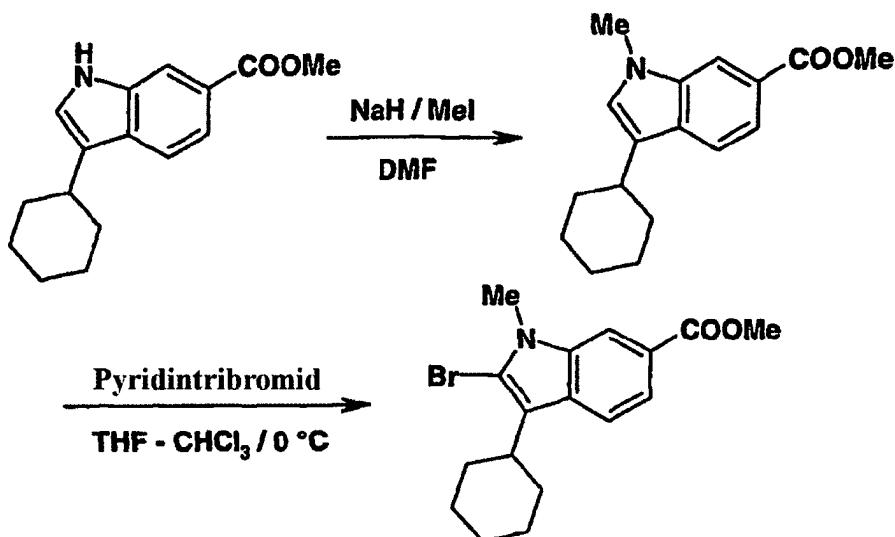
**[0121]** Die Kreuzkopplung von aromatischen/heteroaromatischen Borsäure- oder -ester-Derivaten mit 2-Bromindolen, wie derjenigen, die in Beispiel 2 beschrieben ist, kann unter Verwendung irgendeiner Variation der metallkatalysierten Standard-Suzuki-Kreuzkopplungsreaktion durchgeführt werden, wie in der Literatur beschrieben und dem Fachmann im Stand der Technik gut bekannt ist. Das nachfolgende Beispiel dient zur Veranschaulichung eines derartigen Verfahrens und ist nicht beschränkt.

3-Cyclohexyl-2-furan-3-yl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:



**[0122]** Das 2-Bromindol von Beispiel 2 (8,92 g, 26,5 mMol), 3-Furanborsäure (B.P. Roques et al., J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 195; 4,45 g, 39,79 mMol, 1,5 Äquivalente) und LiCl (2,25 g, 53 mMol, 2 Äquivalente) wurden in einer Mischung von EtOH (100 ml) und Toluol (100 ml) gelöst. Eine wässrige 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (66 ml, 66 mMol) wurde zugegeben und die Mischung mit Argon für 45 Minuten entgast. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,06 g, 2,65 mMol, 0,1 Äquivalente) wurde zugegeben und die Mischung unter Argon bei 75 bis 85°C über Nacht gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rest erneut in EtOAc (500 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser, gesättigter NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) und Salzlauge (100 ml) gewaschen. Nach Trocknen über einer Mischung von MgSO<sub>4</sub> und Kohle zur Entfärbung wurde die Mischung filtriert und unter reduziertem Druck konzentriert. Das restliche Öl wurde mit einer Mischung von TBME (20 ml) und Hexan (40 ml) verrieben, in Eis gekühlt und der gesammelte ausgefällte Feststoff filtriert, mit kaltem 25%igem TBME in Hexan gewaschen und getrocknet (3,09 g). Das Filtrat und die Wäschen des obigen Verreibens wurden vereinigt, konzentriert und durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 10 bis 25%igem EtOAc in Hexan gereinigt, um weitere 4,36 g Produkt zu ergeben. Die Gesamtausbeute des 2-(3-Furyl)indols von Beispiel 3 betrug 8,25 g.

## BEISPIEL 4:



Methyl-3-cyclohexyl-1-methyl-6-indolcarboxylat:

**[0123]** Das Methyl-3-cyclohexyl-6-indolcarboxylat aus Beispiel 2 (150,00 g, 0,583 Mol) wurde in einen 3 l-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer und gespült mit Stickstoffgas, gegeben. DMF (1 l) wurde zugegeben und die Lösung in einem Eisbad gekühlt. NaH (60% Öl-Dispersion, 30,35 g, 0,759 Mol, 1,3 Äquivalente) wurde in kleinen Portionen (15 min) zugegeben, und die Mischung in der Kalte für 1 Stunde gerührt. Iodmethan (54,5 ml, 0,876 Mol, 1,5 Äquivalente) wurde in kleinen Portionen zugegeben und eine Innentemperatur zwischen 5 und 10°C aufrechterhalten. Die Reaktionsmischung wurde dann bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Gießen in Eiswasser (3 l) abgeschreckt, resultierend in der Bildung eines cremefarbigen Niederschlags. Das Material wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 45°C getrocknet (137,3 g, 86% Ausbeute).

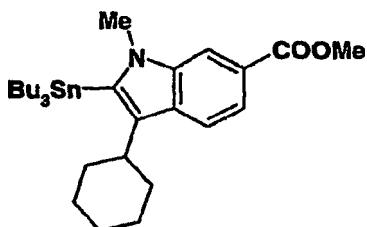
Methyl-2-brom-3-cyclohexyl-1-methyl-6-indolcarboxylat:

**[0124]** Das 1-Methylindol-Derivat von oben (136,40 g, 0,503 Mol) wurde in einen 5 l-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer und gespült mit Stickstoffgas, gegeben. CHCl<sub>3</sub> (750 ml) und THF (750

ml) wurden zugegeben, und die Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Pyridintribromid (Pyridiniumbromidperbromid, 185,13 g, 0,579 Mol, 1,15 Äquivalente) wurde in kleinen Portionen zugegeben und die Mischung bei 0°C für 1 Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck bei Raumtemperatur entfernt und der Rest in EtOAc (3 l) gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser und Salzlauge gewaschen, getrocknet (Kohle zur Entfärbung/MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde in TBME suspendiert und auf 50°C erhitzt. Die Suspension wurde über Nacht im Kühlschrank gelagert und das cremefarbige kristalline Produkt wurde durch Filtration gesammelt. Dieses wurde mit TBME gewaschen und im Vakuum getrocknet (134,3 g, 76% Ausbeute).

## BEISPIEL 5:

Cyclohexylmethyltributylstannanyl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:



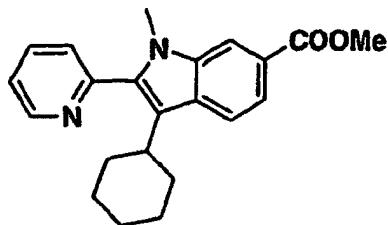
**[0125]** Das Bromindol-Derivat von Beispiel 4 (2,70 g, 7,71 mMol) wurde in trockenem THF (40 ml) gelöst, und die Lösung wurde bei -78°C unter einer Argonatmosphäre gekühlt. Eine Lösung von nBuLi in Hexan (1,4 M, 6,90 ml, 9,64 mMol, 1,25 Äquivalente) wurde tropfenweise über 15 Minuten zugegeben und das Rühren wurde bei niedriger Temperatur für 75 Minuten fortgesetzt. Zur resultierenden Suspension wurde nBu<sub>3</sub>SnCl (2,93 ml, 10,8 mMol, 1,4 Äquivalente) über 5 Minuten zugegeben. Die Suspension löste sich und die Lösung wurde 1 Stunde bei -78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und THF unter reduziertem Druck entfernt. Der Rest wurde in TBME (150 ml) gelöst, mit 1:1 Salzlauge-Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Material wurde durch Chromatographie über Silikagel gereinigt, das zuvor durch Mischen mit einer Lösung von 5% Et<sub>3</sub>N in Hexan deaktiviert wurde. Dasselbe Lösungsmittel wurde als Eluierungsmittel für die Chromatographie verwendet. Das Stannan des Titels wurde als gelbes Öl (3,42 g, 79% Ausbeute) isoliert.

## BEISPIEL 6:

Allgemeines Verfahren zur Stille-Kreuzkopplung des 2-Stannanindols von Beispiel 5 mit aromatischen/heteroaromatischen Halogeniden:

**[0126]** Die Kreuzkopplung von aromatischen/heteroaromatischen Halogeniden oder Pseudohalogeniden (bevorzugt Bromide, Iodide und Triflate) mit dem Stannan-Derivat von Beispiel 5 kann unter Verwendung jeder Variation der metallkatalysierten Standard-Stille-Kreuzkopplungsreaktion durchgeführt werden, wie in der Literatur beschrieben. Das nachfolgende Beispiel dient zur Veranschaulichung eines derartigen Verfahrens.

3-Cyclohexyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:



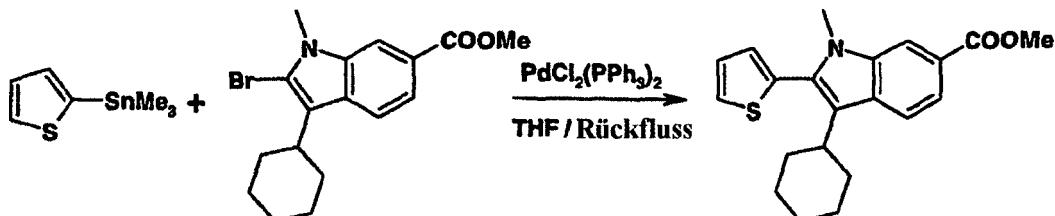
**[0127]** Das Stannan-Derivat aus Beispiel 5 (3,42 g, 6,1 mMol) wurde in DMF (10 ml) gelöst und CuI (0,116 g, 0,61 mMol, 0,1 Äquivalente), LiCl (0,517 g, 12,21 mMol, 2 Äquivalente), Triphenylphosphin (0,320 g, 1,22 mMol, 0,2 Äquivalente) und 2-Brompyridin (0,757 ml, 7,94 mMol, 1,3 Äquivalente) wurden zugegeben. Die Lösung wurde mit einem Argonstrom (30 min) ent gast, und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,352 g, 0,31 mMol, 0,05 Äquivalente) wurde zugegeben. Nach Spülen mit Argon für weitere 10 Minuten wurde die Lösung erhitzt und über Nacht unter Argon bei 100°C gerührt. Das DMF wurde dann im Vakuum entfernt und der Rest in EtOAc (150 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit 1 N NaOH (25 ml) und Salzlauge (25 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet.

Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rest durch Flash-Chromatographie gereinigt unter Eluieren mit CHCl<sub>3</sub>, dann 5 bis 10% EtOAc in CHCl<sub>3</sub> (1,516 g, 71% Ausbeute).

## BEISPIEL 7:

Allgemeines Verfahren für die Stille-Kreuzkopplung von 2-Bromindolen mit Aryl- oder Heteroarylstannanen:

3-Cyclohexyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:



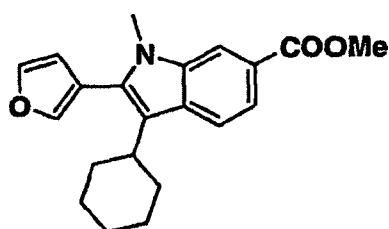
**[0128]** Das 2-Bromindol-Derivat aus Beispiel 4 (0,150 g, 0,428 mMol) und 2-Trimethylstannylthiophen (S.F. Thamess et al., J. Organometal. Chem. 1972, 38, 29; 0,150 g, 0,61 mMol, 1,4 Äquivalente) wurde in trockenem THF (7 ml) in einer verschlossenen Röhre gelöst und die Lösung mit einem Argonstrom für 30 min ent gast. Pd(Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,018 g, 0,026 mMol, 0,06 Äquivalente) wurde zugegeben und die Röhre verschlossen. Die Lösung wurde für 40 Stunden auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, EtOAc (10 ml) wurde zugegeben und die Suspension filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rest erneut auf Reaktionsbedingungen für weitere 20 Stunden mit frischem Stannylthiophen (0,150 g, 0,61 mMol) und Katalysator (0,020 g) gebracht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur und Filtration des Feststoffs wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rest durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 15 bis 100% CHCl<sub>3</sub> in Hexan als Eluierungsmittel (0,133 g, 88% Ausbeute) gereinigt.

**[0129]** Dasselbe Verfahren kann verwendet werden, um Stannan-Derivate an das 2-Bromindol von Beispiel 2 zu koppeln.

## BEISPIEL 8:

Allgemeines Verfahren für die N-Alkylierung von 2-Aryl- und 2-Heteroaryl-6-indolcarboxylaten:

3-Cyclohexyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:



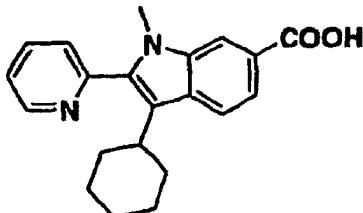
**[0130]** NaH (60% Öl-Dispersion, 0,186 g, 4,64 mMol, 1,5 Äquivalente) wurde mit Hexan (20 ml) gewaschen, um das Öl zu entfernen, und dann erneut in DMF (5 ml) suspendiert. Nach Abkühlen in einem Eisbad auf 0°C wurde das Indol-Derivat von Beispiel 3 (1,000 g, 3,09 mMol) tropfenweise als eine Lösung in DMF (3 ml + 2 ml Spülen) zugegeben. Nach Rühren für 15 Minuten wurde Iodmethan (0,385 ml, 6,18 mMol, 2 Äquivalente) in einer Portion zugegeben und die Mischung für 2 Stunden in der Kälte gerührt, und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von 1 N HCl (1 ml) abgeschreckt und mit TBME (100 ml) verdünnt. Die Lösung wurde mit 1 N HCl (25 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck wurde der Rest durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 5 bis 10% EtOAc in Hexan als Eluierungsmittel gereinigt, und die Verbindung des Titels als weißen Feststoff (0,903 g, 86% Ausbeute) zu ergeben.

**[0131]** Andere N-Alkylindol-Derivate im Umfang dieser Erfindung könnten aus den geeigneten Elektrophilen (z. B. Etl, iPrI, iBuI, BnBr) und unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens hergestellt werden.

## BEISPIEL 9:

Allgemeines Verfahren für die Verseifung von 6-Indolcarboxylaten zu den entsprechenden freien Carbonsäuren:

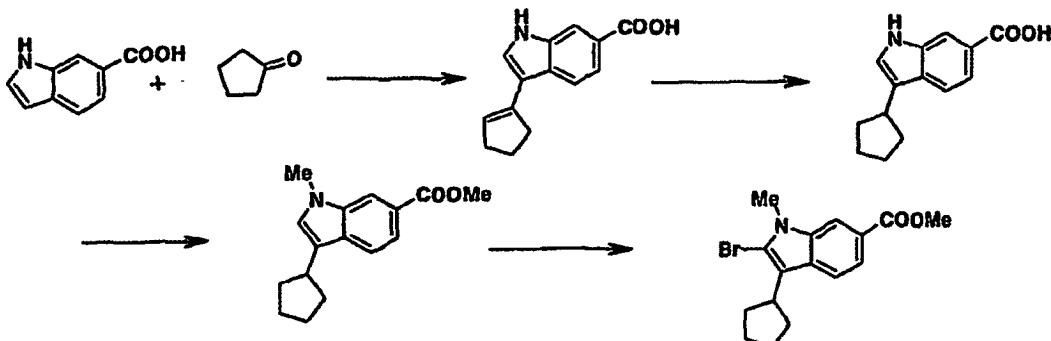
[0132] Dieses Verfahren gilt sowohl für Indol- als auch N-Methylindolcarboxylate:



[0133] Das 6-Indolcarboxylat aus Beispiel 6 (1,517 g, 4,35 mMol) wurde in DMSO (8 ml) gelöst und 5 N NaOH (4,4 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde für 30 Minuten bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und tropfenweise zu Wasser (15 ml) zugegeben. Unlösliche schwarze Verunreinigungen wurden durch Filtration entfernt und AcOH (2 ml) wurde tropfenweise zum Filtrat zugegeben. Der weiße Niederschlag, der sich bildete, wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (1,37 g, 94% Ausbeute).

## BEISPIEL 12:

2-Brom-3-cyclopentyl-1-methyl-1H-indol-6-carbonsäuremethylester:



[0134] Ein 3 l-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer, wurde mit Indol-6-carbonsäure (220 g, 1,365 Mol) und KOH-Pellets (764,45 g, 13,65 Mol, 10 Äquivalente) beaufschlagt. Wasser (660 ml) und MeOH (660 ml) wurden zugegeben und die Mischung auf 75°C erhitzt. Cyclopentanon (603,7 ml, 6,825 Mol, 5 Äquivalente) wurde tropfenweise über 18 Stunden unter Verwendung einer Pumpe zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weitere 3 Stunden erhitzt (wonach die Reaktion durch HPLC als abgeschlossen beurteilt wurde) und 1 Stunde auf 0°C abgekühlt. Das ausgefällte Kaliumsalz wurde durch Filtration gesammelt und mit TBME ( $2 \times 500$  ml) gewaschen, um Selbst-Kondensations-Produkte von Cyclopentanon zu entfernen. Der braune Feststoff wurde erneut in Wasser (2,5 l) gelöst und die Lösung mit TBME ( $2 \times 1$  l) gewaschen. Nach Ansäuern mit konz. HCl (425 ml) auf pH 3 wurde der beige Niederschlag durch Filtration gesammelt, mit Wasser ( $2 \times 1$  l) gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet. Das rohe Produkt wog 275,9 g (88,9% Massen-Rückgewinnung) und hatte eine Homogenität von 85% (HPLC).

[0135] Das Rohprodukt von oben (159,56 g, 0,70 Mol) wurde in MeOH (750 ml) gelöst und 20% Pd(OH)<sub>2</sub> auf Kohle (8,00 g) wurden zugegeben. Die Mischung wurde in einer Parr-Vorrichtung unter 50 psi Wasserstoffgas für 18 Stunden hydriert. Nach Beendigung wurde der Katalysator durch Filtration durch Celite entfernt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der resultierende braune Feststoff wurde im Vakuum für 12 Stunden bei 70°C getrocknet. Das Rohprodukt (153,2 g) wurde als brauner Feststoff erhalten und war zu 77% homogen gemäß HPLC.

[0136] Die rohe 3-Cyclopentylindol-6-carbonsäure (74,00 g, 0,323 Mol) wurde in einen 3 l-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer und einem Thermometer, gegeben. Das System wurde mit Stick-

stoffgas gespült und wasserfreies DMF (740 ml) wurde zugegeben. Nach Auflösen des Ausgangsmaterials wurde wasserfreies Kaliumcarbonat (66,91 g, 0,484 Mol, 1,5 Äquivalente) zugegeben und die Mischung für 5 Minuten gerührt. Iodmethan (50 ml, 0,807 Mol, 2,5 Äquivalente) wurde zugegeben und die Mischung für 5 Stunden gerührt, wonach die HPLC-Analyse der Reaktionsmischung eine 97%ige Umwandlung zum Methyl-ester angab.

**[0137]** Die Reaktionsmischung wurde in einem Eisbad gekühlt und Natriumhydrid (95%, ölfrei, 10,10 g, 0,420 Mol, 1,3 Äquivalente) wurde in kleinen Portionen über 3 Minuten zugegeben (exotherm: Anstieg der Innentemperatur um 8 bis 30°C). Nach Röhren für weitere 15 Minuten wurde das Kältebad entfernt und das Röhren bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden fortgesetzt, wonach kein weiteres Fortschreiten beobachtet wurde (HPLC). Zusätzliches NaH (1,55 g, 65 mMol, 0,2 Äquivalente) und Iodmethan (1,0 ml, 16 mMol, 0,05 Äquivalente) wurden zugegeben und nach Röhren für 15 Minuten wurde die Reaktion durch HPLC (96% N-methyliert) als abgeschlossen beurteilt.

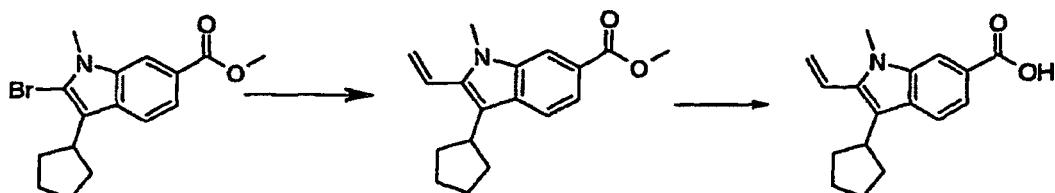
**[0138]** Die Reaktionsmischung wurde langsam (2 min) unter starkem Röhren in Wasser (4 l) gegossen und nach 10 Minuten mit konz. HCl (85 ml) auf pH < 2 angesäuert. Die Mischung wurde für 5 Minuten gerührt, um vollständige Umwandlung von verbliebenem Kaliumcarbonat und -bicarbonat in löslicheres Chlorid zu ermöglichen. Der pH-Wert wurde mit 4 N NaOH (40 ml) auf ~7 eingestellt und die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das ausgefällte Material wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser (600 ml) gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet. Das rohe Produkt (79% Homogenität gemäß HPLC) wurde als brauner Feststoff (72,9 g) erhalten.

**[0139]** Das rohe Material von oben wird mit einer minimalen Menge MeOH verrieben, um eine Reihe von kleineren Verunreinigungen zu entfernen. Der Feststoff wurde dann durch Filtration gesammelt und in einer minimalen Menge heißem EtOAc gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Hexan (5 × Volumen) zugegeben und die Mischung in Eis abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde dann zur Trockene eingedampft, um das gewünschte Produkt zu ergeben.

**[0140]** Das N-Methylindol von oben (10,60 g, 41,2 mMol) wurde in Isopropylacetat (150 ml) gelöst und Natriumacetat (5,07 g, 62 mMol, 1,5 Äquivalente) wurde zugegeben. Die Suspension wurde in einem Eisbad gekühlt und Brom (2,217 ml, 43,3 mMol, 1,05 Äquivalente) wurde tropfenweise über 2 Minuten zugegeben. Die blassgelbe Suspension ging in Dunkelrot über (exotherm, 5 bis 13°C). Es wurde bei 0°C für 1 Stunde gerührt. Die Reaktion wurde durch zusätzlich zugegebenes Brom (0,21 ml, 4,2 mMol, 0,10 Äquivalente), wie durch HPLC-Analyse gezeigt, abgeschlossen. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von 10%iger wässriger Natriumsulfit-Lösung (15 ml) abgeschreckt, gefolgt von Wasser (50 ml) und  $K_2CO_3$  (10,6 g, 1,8 Äquivalente), um das HBr zu neutralisieren. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit 10%igem wässriger Natriumsulfit und wässrigem  $K_2CO_3$  gewaschen und getrocknet ( $MgSO_4$ ). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rest zusammen mit TBME (75 ml) verdampft, um einen beigen Feststoff zu ergeben, der im Vakuum über Nacht (13,80 g) getrocknet wurde. Das rohe Material wurde mit kochendem MeOH (80 ml) für 30 Minuten verrieben, in Eis gekühlt und der beige Feststoff durch Filtration gesammelt. Das Produkt wurde bei 60°C im Vakuum getrocknet (10,53 g, 76% Wiedergewinnung).

### BEISPIEL 13

3-Cyclopentyl-1-methyl-2-vinyl-1H-indol-6-carbonsäure:

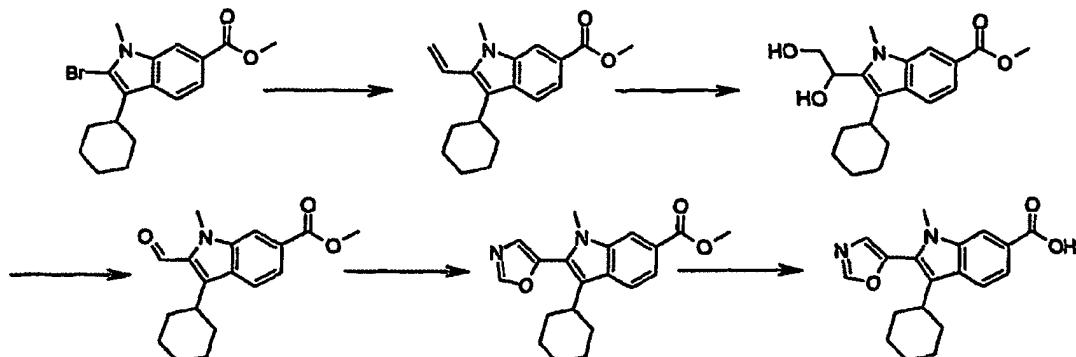


**[0141]** Zu dem 2-Bromindol-Derivat von Beispiel 12 (2,044 g, 6,08 mMol) in trockenem Dioxan (20 ml) wurde Vinyltritylzin (1,954 ml, 6,69 mMol) zugegeben. Die Lösung wurde durch Durchblasen von Stickstoff für 15 Minuten ent gast. Dann wurde Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (213,4 mg, 0,304 mMol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether verdünnt und nacheinander mit Wasser und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung ( $MgSO_4$ , Filtration und Konzentration) wurde der Rest flashchromatographiert (5 cm, 10% AcOEt-Hexan), um die gewünschte Verbindung (1,32 g, 4,70 mMol, 77% Ausbeute) als weißen Feststoff zu ergeben. Zum Ester von oben (153

mg, 0,54 mMol) in einer Mischung von THF (2,8 ml) und Methanol (1,4 ml) wurde eine wässrige Lösung von Lithiumhydroxid (226,6 mg, 5,40 mMol in 1,6 ml Wasser) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1,5 Stunden bei 50°C gerührt und mit Wasser verdünnt. Die wässrige Schicht wurde mit 1 M wässriger HCl angesäuert und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden nach einander mit Wasser (2×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO<sub>4</sub>, Filtration und Konzentration) wurde die gewünschte rohe Säure isoliert (150 mg).

## BEISPIEL 14

3-Cyclohexyl-1-methyl-2-oxazol-5-yl-1H-indol-6-carbonsäure:



**[0142]** Zu dem Bromid von Beispiel 4 (1,00 g, 2,855 mMol) in trockenem Dioxan (10 ml) wurde Vinyltributylzinn (917,8 µl, 3,141 mMol) zugegeben. Die Lösung wurde durch Durchblasen von Stickstoff für 15 Minuten ent gast. Dann wurde Bistriphenylphosphin)palldium(II)-chlorid (101 mg, 0,144 mMol) zugegeben und die Lösung für 7 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether verdünnt und nach einander mit Wasser und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO<sub>4</sub>, Filtration und Konzentration) wurde der Rest flash-chromatographiert (5 cm, Hexan zu 2,5% AcOEt zu 5% AcOEt zu 10% AcOEt-Hexan), um die gewünschte Verbindung (773 mg, 2,60 mMol, 91% Ausbeute) als blassgelben Feststoff zu ergeben.

**[0143]** Zum olefinischen Derivat von oben (100 mg, 0,336 mMol) in einer Mischung von Aceton (690 µl), tert-Butanol (690 µl) und Wasser (690 µl) wurden nacheinander N-Methylmorpholin-N-Oxid (NMMO; 48 mg, 0,410 mMol) und eine 2,5%ige Lösung von Osmiumtetroxid in tert-Butanol (33 µl) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für drei Tage gerührt und dann konzentriert. Der Rest wurde in EtOAc gelöst und nacheinander mit Wasser (2×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO<sub>4</sub>, Filtration und Konzentration) wurde das rohe Diol (117 mg) isoliert.

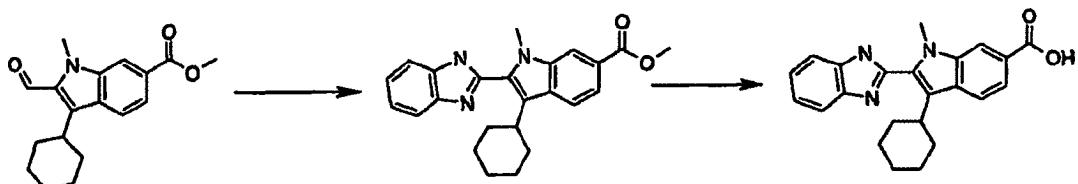
**[0144]** Zum oben erhaltenen rohen Diol (ca. 0,336 mMol) in einer Mischung von THF (3,2 ml) und Wasser (3,2 ml) wurde bei 0°C Natriumperiodat (86,2 mg, 0,403 mMol) zugegeben. Das Kältebad wurde dann entfernt und die Reaktionsmischung für 1 Stunde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. AcOEt wurde dann zugegeben. Die resultierende Lösung wurde nacheinander mit 10%iger wässriger Citronensäure, Wasser, gesätt. wäss. NaHCO<sub>3</sub>, Wasser (2×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO<sub>4</sub>, Filtration und Konzentration) wurde der gewünschte rohe Aldehyd isoliert (92 mg, 0,307 mMol, 91% Ausbeute).

**[0145]** Eine Mischung des Aldehyds von oben (25,8 mg, 0,086 mMol), wasserfreiem Kaliumcarbonat (12,4 mg, 0,090 mMol) und Tosmic (17,57 mg, 0,090 mMol) in absolutem MeOH (500 µl) wurde für 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. AcOEt wurde dann zugegeben und die Mischung nacheinander mit Wasser (2×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO<sub>4</sub>, Filtration und Konzentration) wurde das gewünschte rohe Oxazol isoliert (28 mg, 0,083 mMol, 96% Ausbeute).

**[0146]** Zu dem Ester von oben (28 mg, 0,083 mMol) in einer Mischung von THF (425 µl), MeOH (210 µl) und Wasser (250 µl) wurde Lithiumhydroxid (34,8 mg, 0,830 mMol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit Wasser verdünnt und mit einer 1 N wäss. HCl-Lösung angesäuert. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (3×) extrahiert und nacheinander mit Wasser (2×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO<sub>4</sub>, Filtration und Konzentration) wurde die rohe Säure des Titels isoliert (30 mg).

## BEISPIEL 15

2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-cyclohexyl-1-methyl-1H-indol-6-carbonsäure:

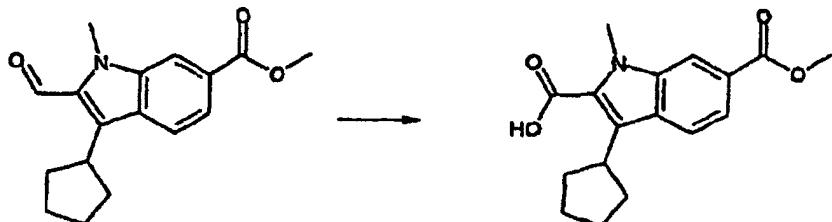


**[0147]** Zu einer Mischung des Aldehyds aus Beispiel 14 (28 mg, 0,094 mMol) und 1,2-Diaminobenzol (10,9 mg, 0,101 mMol) in Acetonitril (500 µl) und DMF (200 µl) wurde Chloranil (24,8 mg, 0,101 mMol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 3 Tage gerührt. AcOEt wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde nacheinander mit 1 N wäss. NaOH-Lösung (2×), Wasser (4×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung ( $\text{MgSO}_4$ , Filtration und Konzentration) wurde der Rest flash-chromatographiert (1 cm, 30% AcOEt-Hexan), um das gewünschte Benzimidazolester-Derivat (11 mg, 0,028 mMol, 30% Ausbeute) zu ergeben.

**[0148]** Zu dem Ester von oben (11 mg, 0,028 mMol) in einer Mischung von THF (240 µl), MeOH (120 µl) und Wasser (140 µl) wurde Lithiumhydroxid (11,7 mg, 0,280 mMol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit Wasser verdünnt und mit einer 1 N wäss. HCl-Lösung angesäuert. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (3×) extrahiert und nacheinander mit Wasser (2×) und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung ( $\text{MgSO}_4$ , Filtration und Konzentration) wurde die rohe Säure des Titels isoliert (9 mg, 0,0241 mMol, 86% Ausbeute).

## BEISPIEL 16

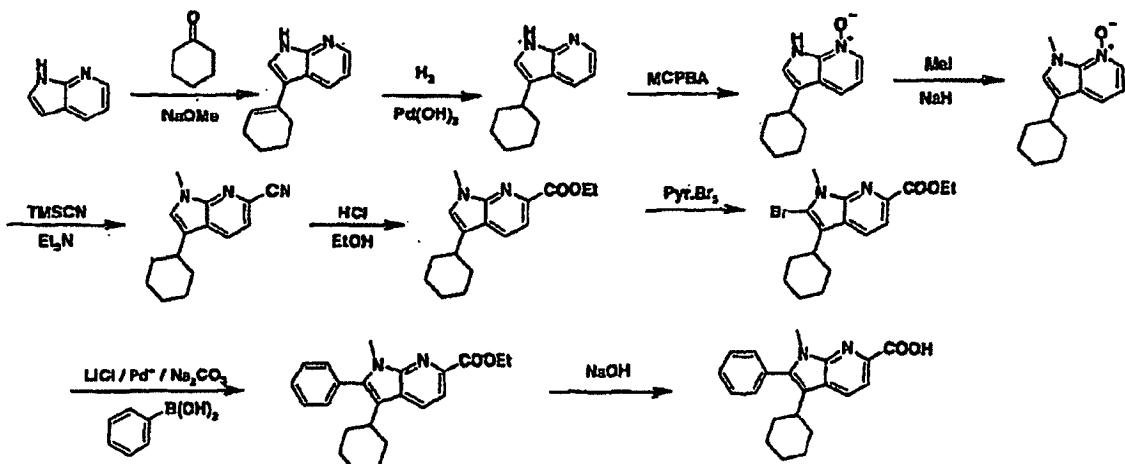
3-Cyclopentyl-1-methyl-1H-indol-2,6-dicarbonsäure-6-methylester:



**[0149]** Zu dem 3-Cyclopentylaldehyd, hergestellt in einer ähnlichen Art und Weise zu der in Beispiel 15 beschriebenen (20 mg, 0,07 mMol) und 2-Methyl-2-buten (541 µl, 5,11 mMol) in tert-Butanol (500 µl) bei 0°C wurde eine frisch hergestellte Lösung von Natriumchlorit (64,2 mg, 0,711 mMol) in Phosphat-Puffer (98 mg von  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  in 150 µl Wasser) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann wurde Salzlauge zugegeben. Die wässrige Schicht wurde zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde nacheinander mit einer wässrigen 0,5 N HCl-Lösung und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung ( $\text{MgSO}_4$ , Filtration und Konzentration) wurden 23,1 mg der gewünschten rohen Säure als gelber Feststoff isoliert.

## BEISPIEL 22

3-Cyclohexyl-1-methyl-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3,b]pyridin-6-carbonsäure:



**[0150]** 7-Azaindol (15,00 g, 0,127 Mol) wurde in MeOH (330 ml) gelöst und Natriummethoxid (25% Gew./Gew. in MeOH, 172 ml, 0,753 Mol) und Cyclohexanon (52,86 ml, 0,51 Mol) wurden zugegeben. Die Mischung wurde für 60 Stunden unter Rückfluss gekocht und dann unter reduziertem Druck konzentriert. Nach Abkühlen in Eiswasser wurde die Reaktionsmischung mit 3 N HCl auf pH 8 angesäuert, und der ausgefällte Feststoff wurde durch Filtration gesammelt. Das Produkt wurde mit Wasser gewaschen, mit TBME-Hexan verrieben und azeotrop mit Toluol getrocknet (19,8 g).

**[0151]** Das Material von oben (15,00 g, 75,65 mMol) wurde in einer Mischung von EtOH (130 ml) und THF (30 ml) gelöst und 20% Pd(OH)<sub>2</sub> auf Kohlenstoff (1,30 g) wurden zugegeben. Die Mischung wurde unter 1 atm H<sub>2</sub>-Gas für 24 Stunden hydriert, wonach zusätzlicher Katalysator (1,30 g) zugegeben wurde. Nach Rühren unter H<sub>2</sub>-Gas für weitere 16 Stunden wurde der Katalysator durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft, um einen Rest zu ergeben, der mit TBME verrieben wurde, um einen gelben Feststoff zu ergeben (13,9 g).

**[0152]** Das Azaindol-Derivat von oben (7,50 g, 37,45 mMol) wurde in DME (130 ml) gelöst und meta-Chlorperbenzoësäure (12,943 g, 60,0 mMol) wurde zugegeben. Nach Rühren für 2 Stunden wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und der Rest in Wasser (100 ml) suspendiert. Die Mischung wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung unter starkem Rühren auf pH 10 basisch gemacht. Der Feststoff wurde dann durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und eine kleine Menge TBME zugegeben und getrocknet (7,90 g).

**[0153]** Das rohe N-Oxid von oben (4,00 g, 18,49 mMol) wurde in DMF (350 ml) gelöst und NaH (60%-Dispersion, 1,52 g, 38 mMol) wurde in kleinen Portionen über 5 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde für 30 Minuten gerührt, und Iodmethan (1,183 ml, 19 mMol) wurde tropfenweise über 20 Minuten zur Suspension zugegeben. Nach Rühren für 3 Stunden bei Raumtemperatur wurde durch HPLC-Analyse kein Fortschreiten mehr festgestellt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und verdampft, um einen gelben Feststoff (3,65 g, 60% Homogenität durch NMR) zu ergeben, der unmittelbar ohne Reinigung verwendet wurde.

**[0154]** Das rohe Produkt von oben (0,80 g, 3,47 mMol) wurde in MeCN (10 ml) gelöst. Triethylamin (1,13 ml, 8,1 mMol) wurde zugegeben, gefolgt von Trimethylsilylcyanid (2,13 ml, 16 mMol). Die Lösung wurde dann für 19 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch langsame Zugabe von wässriger NaHCO<sub>3</sub> abgeschreckt und das Produkt mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und zu einem Rest konzentriert, der durch Flash-Chromatographie über Silikagel unter Verwendung von 15% EtOAc-Hexan (0,285 g) gereinigt wurde.

**[0155]** Das Nitril (0,300 g, 1,254 mMol) wurde in EtOH (15 ml) suspendiert und Chlorwasserstoffgas für 15 Minuten durchgeleitet, um eine klare Lösung zu ergeben. Die Lösung wurde dann für 1,5 Stunden unter Rückfluss gekocht, bis DC vollständige Umwandlung des Ausgangsmaterials zeigte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und der Rest in EtOAc gelöst. Die Lösung wurde mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und konzentriert. Der Rest wurde durch

Flash-Chromatographie über Silikagel (15 bis 20% EtOAc-Hexan) gereinigt, um den gewünschten Ethylester als blassgelben Gummi (0,227 g) zu ergeben.

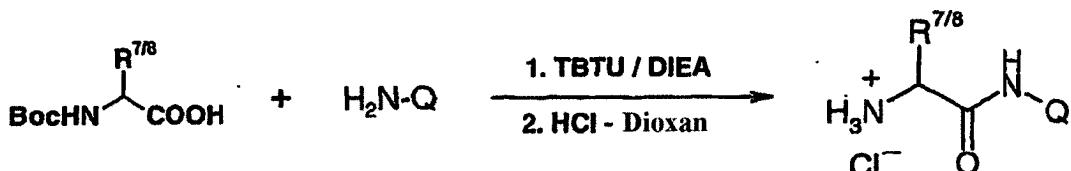
**[0156]** Der Ester von oben (0,100 g, 0,35 mMol) wurde in THF (4 ml) gelöst und Pyridiniumhydrobromidperbromid (0,200 g, 0,532 mMol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde bei 65°C in einer verschlossenen Phiole für 16 Stunden gerührt (> 80% Umwandlung). Die Lösung wurde abgedampft und der Rest in EtOAc aufgenommen. Die Lösung wurde mit Wasser und Salzlauge gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und konzentriert. Das rohe Material wurde durch Flash-Chromatographie über Silikagel (15% EtOAc-Hexan) gereinigt.

**[0157]** Das Bromid von oben (0,100 g, 0,274 mMol), Phenylborsäure (0,049 g, 0,4 mMol) und Lithiumchlorid (0,019 g, 0,45 mMol) wurden in einer Mischung von Toluol (2 ml), EtOH (2 ml) und 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,43 ml) gelöst. Die Mischung wurde durch Durchleiten von Argongas durch die Lösung für 30 Minuten ent gast, und Tetrakis-triphenylphosphin palladium (0,035 g, 0,03 mMol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde für 18 Stunden unter Rückfluss gekocht, wonach mehr Katalysator (0,035 g, 0,03 mMol) zugegeben wurde. Nach Kochen unter Rückfluss für weitere 2 Stunden wurde das EtOH unter reduziertem Druck entfernt. Der Rest wurde in EtOAc gelöst und die Lösung mit 10% wässriger HCl und Salzlauge gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck ergab einen orangenen Gummi, der durch Flash-Chromatographie über Silikagel unter Verwendung von 20% EtOAc-Hexan (0,105 g, roh) gereinigt wurde.

**[0158]** Der teilweise gereinigte Ester von oben (0,100 g, 0,276 mMol) wurde in einer Mischung von THF (2 ml) und EtOH (2 ml) gelöst. 1 N NaOH (2,8 ml) wurde zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rest mit 10%iger wässriger HCl verdünnt. Das Produkt wurde mit EtOAc (3×) extrahiert, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), verdampft und durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt, um die Verbindung des Titels zu ergeben.

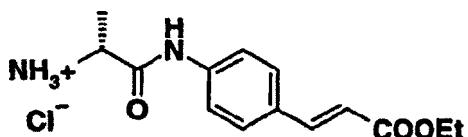
### BEISPIEL 23

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von aromatischen Amid-Derivaten aus α-monosubstituierten N-Boc-Aminosäuren:



**[0159]** N-Boc-geschützte α-monosubstituierte Aminosäuren wurden an aromatische Amin-Derivate unter Verwendung von Standard-Amidbindungskopplungsreagenzien gekoppelt. Die N-Boc-Schutzgruppe wurde dann unter sauren Bedingungen gespalten und die entsprechenden Amin-Derivate wurden als Hydrochloridsalze isoliert. Das nachfolgende Verfahren zum Koppeln von N-Boc-D-Alanin and Ethyl-4-aminocinnamat ist repräsentativ:

(R)-1-[4-((E)-2-Ethoxycarbonylvinyl)phenylcarbamoyl]ethylammoniumchlorid:

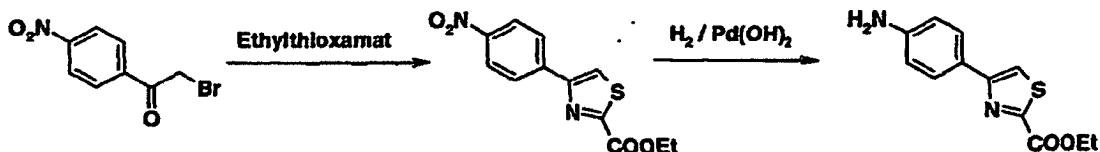


**[0160]** N-Boc-D-Alanin (0,284 g, 1,5 mMol) wurde in DMSO (2 ml) gelöst und DIEA (1,04 ml, 6 mMol, 4 Äquivalente) wurde zugegeben. Ethyl-4-aminocinnamat (0,287 g, 1,5 mMol) wurde zugegeben, gefolgt von TBTU (0,578 g, 1,80 mMol), und die Mischung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (75 ml) verdünnt und die Lösung mit Wasser (40 ml), 1 N NaOH (3 × 25 ml), 1 M  $\text{KHSO}_4$  (2 × 25 ml) und 5%  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml) gewaschen. Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und konzentriert, um das gewünschte N-Boc-geschützte Anilid als gelben Feststoff (0,411 g) zu ergeben. Das Material von oben wurde für 1 Stunde mit 4 N HCl in Dioxan (10 ml) gerührt.

**[0161]** Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck und Verreiben des Rests mit TBME ergab das Hydrochloridsalz des Titels als braunen Feststoff.

## BEISPIEL 24:

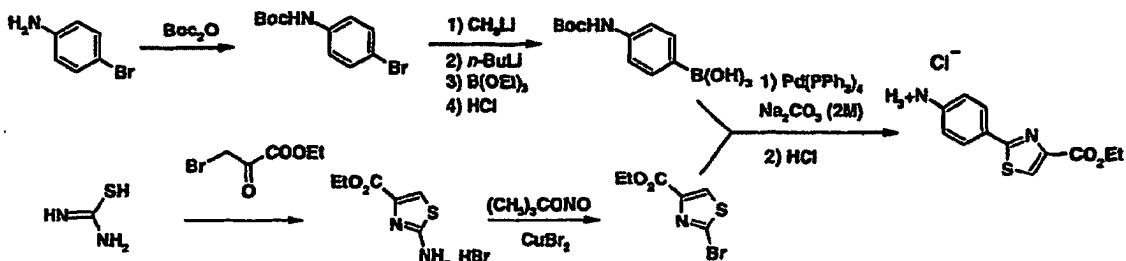
4-(4-Aminophenyl)thiazol-2-carbonsäureethylester:



**[0162]** 4'-Nitro-2-bromacetophenon (6,100 g, 25 mMol) und Ethylthioxamat (3,460 g, 26 mMol) wurden in MeOH (20 ml) gelöst und die Lösung für 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefällte Feststoff durch Filtration gesammelt, mit kaltem MeOH gewaschen und im Vakuum (5,15 g, 75% Ausbeute) getrocknet. Eine Suspension des Nitroesters von oben (2,50 g, 8,98 mMol) und 20% Pd(OH)<sub>2</sub> auf Kohle (200 mg) in 2:1 EtOH-THF (60 ml) wurde für 3 Stunden unter 1 atm Wasserstoffgas gerührt. Die Suspension wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt, um die Verbindung des Titels als rötlichen Schaum (2,05 g, 92% Ausbeute) zu ergeben.

## BEISPIEL 25:

4-(4-Ethoxycarbonylthiazol-2-yl)phenylammoniumchlorid:



**[0163]** p-Bromanilin (13,0 g, 76 mMol) und Boc<sub>2</sub>O (19,8 g, 91 mMol) wurden in Toluol (380 ml) gelöst und bei 70°C für 15 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, zur Trockene eingedampft, erneut in EtOAc gelöst und mit 0,1 M HCl und Salzlauge gewaschen. Die organische Lösung wurde über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, zur Trockene eingedampft und durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt unter Verwendung von 5 bis 10% EtOAc in Hexan als Eluierungsmittel, um das Boc-geschützte Anilin (23 g) zu erhalten. Das Boc-geschützte Bromanilin (10,7 g, 39,2 mMol) wurde in wasserfreiem THF (75 ml) in einem Kolben, ausgestattet mit einem Kopfrührer gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und MeLi (1,2 M in Et<sub>2</sub>O, 33 ml, 39,2 mMol) wurde tropfenweise zugegeben, während die Innentemperatur unter 7°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 15 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf -78°C abgekühlt, bevor N-BuLi (2,4 M in Hexan, 17 ml, 39,2 mMol) tropfenweise zugegeben wurde, und die Innentemperatur unter -70°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 1 Stunde bei -78°C gerührt, B(OEt)<sub>3</sub> (17 ml, 98 mMol) wurde tropfenweise zugegeben (Innentemperatur < -65°C), und das Rühren wurde bei -78°C 45 Minuten und bei 0°C 1 Stunde fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann 15 Minuten mit 5%iger wässriger HCl (~100 ml, bis pH~1) behandelt und NaCl(s) wurde zugegeben, um die wässrige Schicht zu sättigen. Die wässrige Schicht wurde mit 0,5 M NaOH (4 × 100 ml) extrahiert und die vereinigten wässrigen Schichten mit 5% HCl (150 ml, bis pH~1) angesäuert und mit Et<sub>2</sub>O (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert, um das N-Boc-carbamat von 4-Aminophenylborsäure als Feststoff (7,5 g) zu erhalten.

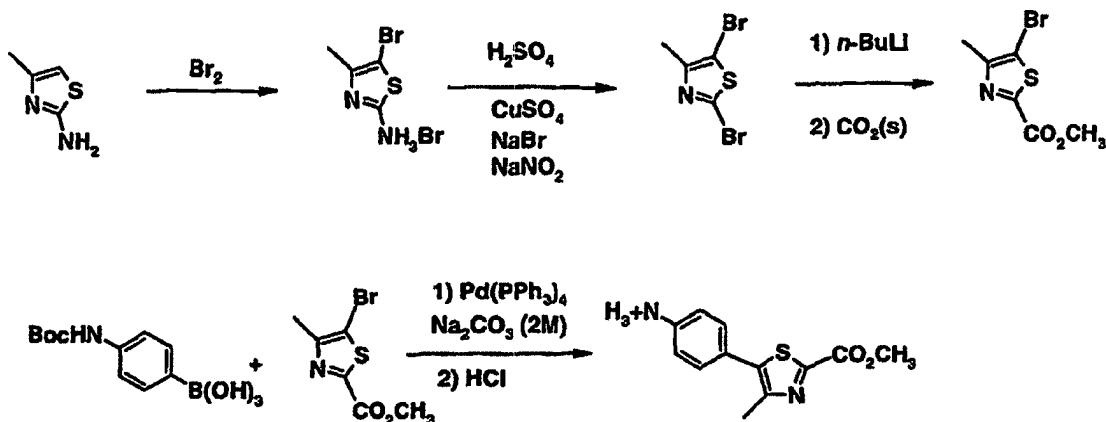
**[0164]** Thioharnstoff (7,60 g, 100 mMol) und Ethylbromopyruvat (12,6 ml, 100 mMol) wurden gemischt und für 45 Minuten auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde der erhaltene Feststoff mit Aceton verrieben, filtriert und aus EtOH umkristallisiert, um das gewünschte Aminothiazol-Produkt (10,6 g, 40 mMol) zu erhalten. Das Aminothiazol wurde dann langsam (über eine Dauer von 20 Minuten) zu einer Lösung von t-Butylnitril (6,2 g, 60 mMol) und CuBr<sub>2</sub> (10,7 g, 48 mMol) in MeCN (160 ml) bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung ließ man auf Raumtemperatur aufwärmen und rührte für 2,5 Stunden. Die Mischung wurde dann zu einer wässrigen HCl-Lösung (20%) zugegeben und mit Et<sub>2</sub>O (2 × 400 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit wässriger HCl (10%) gewaschen, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das gewünschte Bromthiazol-Produkt wurde in ~85%iger Ausbeute (4,3 g) nach Flash-Säulen-

chromatographie unter Verwendung von 15% EtOAc in Hexan als Eluierungsmittel isoliert.

**[0165]** Zu einer entgasten Lösung des Bromthiazol-Produkts (230 mg, 0,97 mMol) wurden das Borsäure-Derivat von oben (230 mg, 0,97 mMol) und wässrige Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 3 ml) in DME (3 ml) sowie eine katalytische Menge von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (56 mg, 0,049 mMol) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 80°C unter Argon für 20 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit EtOAc verdünnt und mit Salzlauge, wässriger NaHCO<sub>3</sub> (2×) und Salzlauge extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene konzentriert. Das Carbamatester-Produkt wurde nach Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von 20 bis 30% EtOAc in Hexan isoliert: 180 mg. Das Anilinhydrochlorid wurde nach Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit 4 N HCl in Dioxan für 30 Minuten isoliert.

#### BEISPIEL 26:

4-(2-Methoxycarbonyl-4-methylthiazol-5-yl)phenylammoniumchlorid:

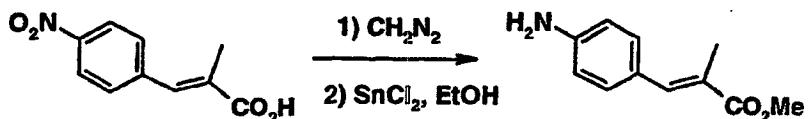


**[0166]** Zu einer Lösung von 2-Amino-4-methylthiazol (7,90 g, 69 mMol) in Et<sub>2</sub>O (70 ml) bei 15°C wurde Br<sub>2</sub> langsam über eine Dauer von 30 Minuten unter starkem Rühren zugegeben. Das gebildete feste Material wurde filtriert und aus EtOH umkristallisiert. Das kristalline Produkt wurde filtriert und im Vakuum getrocknet, um das 5-Brom-Derivat als HBr-Salz (10,3 g) zu ergeben. Dieses Produkt wurde dann in einer Lösung von CuSO<sub>4</sub> (11,4 g) und NaBr (9,9 g) in H<sub>2</sub>O (115 ml) gelöst und H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 M, 360 ml) wurde bei 0°C zugegeben. Eine wässrige Lösung von NaNO<sub>2</sub> (6,10 g in 20 ml H<sub>2</sub>O) wurde dann tropfenweise zur Reaktionsmischung über eine Dauer von 25 Minuten zugegeben, und die Temperatur unter 3°C gehalten. Die Reaktionsmischung wurde bei 3°C für 20 Minuten gerührt und dann für 1 Stunde bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde mit Salzlauge (280 ml) verdünnt und mit Et<sub>2</sub>O (3 × 300 ml) extrahiert. Die Etherschichten wurden vereinigt, mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumthiosulfat gewaschen, um jedes nicht umgesetzte Br<sub>2</sub> zu entfernen, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und durch ein Kissen aus Silikagel (~200 ml) filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und das gewünschte Produkt durch Destillation isoliert (Siedepunkt = 80 bis 81°C bei 15 mmHg).

**[0167]** Eine Lösung des Dibrom-Zwischenprodukts (500 mg, 1,94 mMol) in Hexan (5 ml) wurde zu einer gekühlten Lösung (-70°C) von n-BuLi (870 µl von 2,2 M in Hexan), verdünnt mit 10 ml Hexan, zugegeben. Die Reaktion wurde für 1 Stunde bei -70°C gerührt und dann zu CO<sub>2</sub>(s) zugegeben. Die Mischung wurde zwischen H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde mit 1 N HCl (pH~2) angesäuert und mit EtOAc (2×) extrahiert, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedampft. Der Rest wurde erneut in MeOH/DCM gelöst, mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> behandelt (bis die Lösung gelb blieb) und zur Trockene eingedampft, um das gewünschte 5-Brom-4-methylthiazol-2-carboxylatmethylester als gelben Feststoff (230 mg) zu ergeben. Die Suzuki-Kreuzkopplung dieses Produkts mit der N-Boc-geschützten 4-Aminophenylborsäure, wie zuvor beschrieben (Beispiel 25), ergab den Bildungsblock 5-(4-Aminophenyl)-4-methylthiazol-2-carboxylatmethylester. Dieses Produkt wurde mit 4 N HCl in Dioxan für 30 Minuten behandelt, um die Boc-Schutzgruppe zu entfernen und die gewünschte Verbindung zu erhalten.

## BEISPIEL 27:

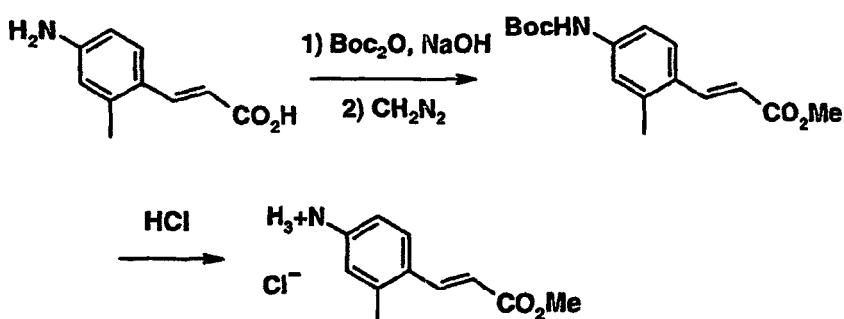
(E)-3-(4-Aminophenyl)-2-methylacrylsäuremethylester:



**[0168]**  $\alpha$ -Methyl-4-nitrozimtsäure (53 mg, 0,25 mMol) wurde in EtOAc und MeOH gelöst und eine Lösung von  $\text{CH}_2\text{N}_2$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  wurde zugegeben, bis eine bleibende gelbe Farbe beobachtet wurde. Ein Paar Tropfen AcOH wurden zugegeben, um den Überschuss  $\text{CH}_2\text{N}_2$  zu zerstören. Die Mischung wurde mit EtOAc verdünnt und die organische Schicht wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$ , wässriger NaOH (1 N) und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und zur Trockene konzentriert. Der Rest wurde erneut in EtOH (2 ml) gelöst, und  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (289 mg, 1,28 mMol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit EtOAc verdünnt und durch die Zugabe von wässrigem gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  abgeschreckt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und zur Trockene konzentriert, um die Verbindung des Titels (40 mg) als gelben Feststoff zu ergeben.

## BEISPIEL 28:

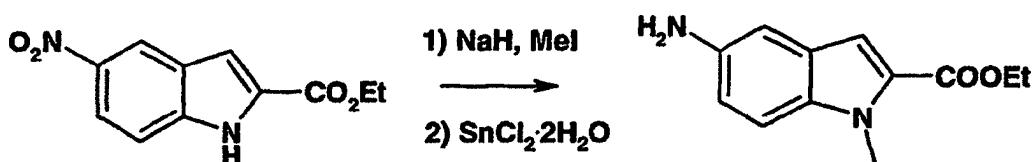
4-((E)-2-Methoxycarbonylvinyl)-3-methylphenylammoniumchlorid:



**[0169]** 4-Amino-2-methylzimtsäure (0,090 g, 0,51 mMol) und NaOH (1 M, 1,1 ml, 1,1 mMol) wurden in Dioxan (4 ml) gelöst,  $\text{Boc}_2\text{O}$  (117 mg, 0,53 mMol) wurde zugegeben und die Mischung für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen EtOAc und  $\text{H}_2\text{O}$  aufgeteilt, wobei der pH-Wert der wässrigen Schicht unter Verwendung von 1 N NaOH basisch eingestellt wurde, und dann wurde mit EtOAc (3×) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde dann auf pH~2 angesäuert und mit EtOAc (3×) extrahiert. Die neuen organischen Schichten wurden vereinigt, mit Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um einen orangenen Gummi (118 mg) zu ergeben. Die rohe Boc-geschützte 4-Amino-2-methylzimtsäure wurde erneut in EtOAc gelöst und eine Lösung von  $\text{CH}_2\text{N}_2$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  wurde zugegeben, bis eine bleibende gelbe Farbe beobachtet wurde. Wenige Tropfen AcOH wurden zugegeben, um den Überschuss  $\text{CH}_2\text{N}_2$  zu zerstören, und die Reaktionsmischung wurde mit 10%iger wässriger HCl, gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockene konzentriert. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von 10% ETOAc in Hexan als Eluierungsmittel führte zur Isolierung des Boc-geschützten Methylesters als gelben Feststoff (36 mg). Schließlich wurde die Boc-Schutzgruppe nach Säurebehandlung mit HCl in Dioxan (wie zuvor beschrieben) entfernt, um die Verbindung des Titels zu ergeben.

## BEISPIEL 29:

5-Amino-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester



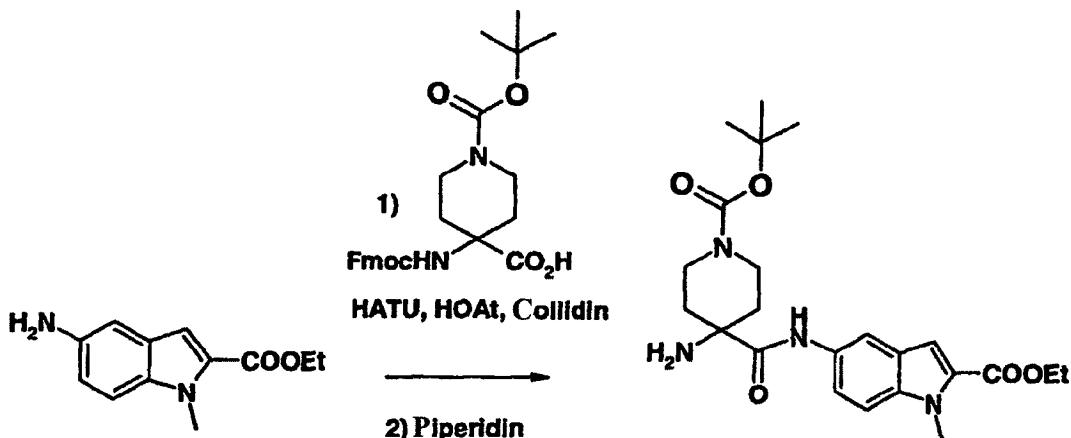
**[0170]** Der Ethylester von 5-Nitroindol-2-carbonsäure (0,300 g, 1,28 mMol) wurde in wasserfreiem DMF (6 ml) gelöst und NaH (0,078 g, 60%, 1,92 mMol) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde Mel (160 µl, 2,56 mMol) zugegeben und das Röhren für 3 Stunden fortgesetzt. Die Reaktion wurde mit der Zugabe von wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (~1%) unter starkem Röhren abgeschreckt. Der gebildete braune Feststoff (0,096 g) wurde filtriert und über Nacht an Luft getrocknet.

**[0171]** Das N-Methylnitro-Derivat (196 mg, 0,79 mMol) wurde dann in DMF (4 ml) gelöst, H<sub>2</sub>O (400 µl) und SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (888 mg, 3,95 mMol) wurden zugegeben und die Mischung für 3 Stunden bei 60°C gerührt. Die Mischung wurde dann zwischen 10%igem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> und EtOAc aufgeteilt und stark gerührt. Die wässrige Schicht wurde erneut mit EtOAc extrahiert, und die vereinigten EtOAc-Schichten wurden mit Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene konzentriert. Der Rest wurde durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung eines 1:1-Verhältnisses ETOAc/Hexan als Eluierungsmittel gereinigt, um das reine 5-Aminoindol-Derivat (118 mg) zu erhalten.

**[0172]** Die N-Alkylierung von 5-Nitroindol-2-carboxylat mit anderen Alkylierungsmitteln (wie Eti, Propargylbromid, Benzylbromid) unter den oben beschriebenen Bedingungen ergab die entsprechenden 5-Amino-1-alkyl-1H-indol-2-carboxylate.

## BEISPIEL 30:

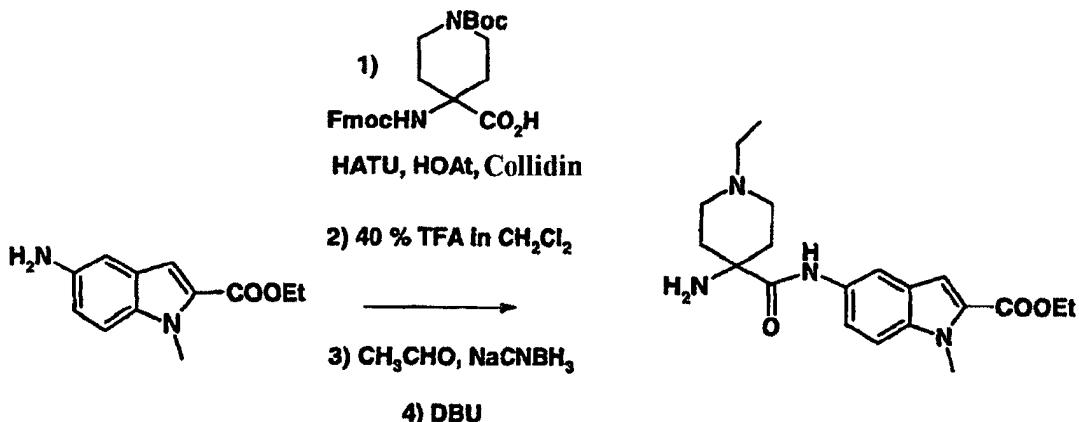
5-{{[1-(4-Amino-1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)methanoyl]amino}-1-methyl-1-H-indol-2-carbonsäureethylester:



**[0173]** Eine Lösung des Amins aus Beispiel 29 (70 mg, 0,32 mMol), N-Fmoc-Amino-(4-N-Boc-piperidinyl)carbonsäure (150 mg, 0,32 mMol), HATU (139 mg, 0,35 mMol), HOAt (48 mg, 0,35 mMol) und Collidin (155 mg, 1,28 mMol) in DMF (2 ml) wurde für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc verdünnt, mit 1%iger wässriger Citronensäure (2×), gesättigter NaHCO<sub>3</sub> (2×) und Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene konzentriert, um einen orangenen Feststoff (210 mg) zu ergeben, der in der nächsten Umsetzung ohne Reinigung verwendet wurde. Eine Lösung des rohen Feststoffs (210 mg) in DMF (3 ml) und Piperidin (95 ml, 0,95 mMol) wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockene konzentriert und durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung eines Lösungsmittel-Gradienten aus 50% EtOAc in Hexan bis 100% EtOAc als Eluierungsmittel gereinigt, um die Verbindung als braunen Feststoff (110 mg) zu ergeben.

## BEISPIEL 31:

5-{[1-(4-Amino-1-ethylpiperidin-4-yl)methanoyl]amino}-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester:



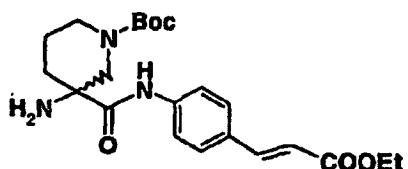
[0174] Das 5-Aminoindol-Derivat aus Beispiel 29 wurde an N-Fmoc-Amino-(4-N-Boc-piperidinyl)carbonsäure, wie in Beispiel 30 beschrieben, gekoppelt.

[0175] Die Boc-Schutzgruppe wurde mit 25% TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in der üblichen Art und Weise entfernt und das Produkt dann in EtOH (6 ml) gelöst. AcOH (133 mg), Acetaldehyd (33 mg, 0,74 mMol) und  $\text{NaCNBH}_3$  (23 mg, 0,37 mMol) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert, um das meiste Lösungsmittel zu entfernen, der Rest wurde erneut in EtOAc gelöst und mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlauge gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und konzentriert, um das N-Ethyl-Derivat als orangenen Feststoff zu ergeben.

[0176] Dieser Feststoff wurde in THF (2,5 ml) gelöst, DBU (113 mg, 0,74 mMol) wurde zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der verbliebene Rest in EtOAc gelöst und die organische Schicht wurde mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlauge gewaschen. Die organische Schicht wurde weiter mit 1 N HCl und  $\text{H}_2\text{O}$  (2×) extrahiert, und der pH-Wert der vereinigten wässrigen Schichten wurde mit 1 N NaOH auf pH~10 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde dann mit EtOAc (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlauge gewaschen, über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und zur Trockene konzentriert, um das Amin-Derivat (44 mg) des Titels zu ergeben.

## BEISPIEL 32:

(E)-3-({[1-(3-Aminopiperidin-3-yl)methanoyl]amino}phenyl)acrylsäure-ethylester:



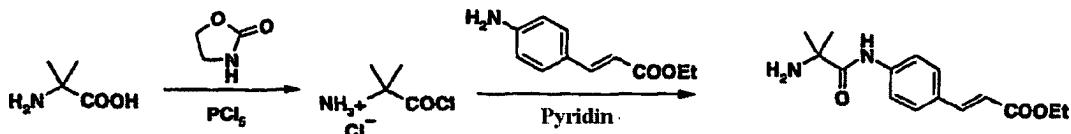
[0177] Nach einem ähnlichen Verfahren zu dem in Beispiel 31 beschriebenen wurde kommerziell erhältliche N-Fmoc-Amino-(3-N-Boc-piperidinyl)carbonsäure an den Ethylester von 4-Aminozimtsäure gekoppelt und die Fmoc-Schutzgruppe wurde entfernt, um die Verbindung des Titels von Beispiel 32 in racemischer Form zu ergeben.

[0178] Das racemische Ausgangsmaterial N-Fmoc-amino-(3-N-Boc-piperidinyl)carbonsäure könnte auch durch préparative HPLC auf einem chiralen Träger (Chiralcel OD, 10 Mikron, 2,00 cm I.D. × 25 cm) unter Verwendung von 35%  $\text{H}_2\text{O}$  in MeCN als Eluierungsmittel in die zwei Enantiomere aufgetrennt werden.

## BEISPIEL 33:

Allgemeines Verfahren zum Koppeln von  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten Aminosäuren an aromatische Amine:

(E)-3-[4-(2-Amino-2-methylpropanoylamino)phenyl]acrylsäureethylester:

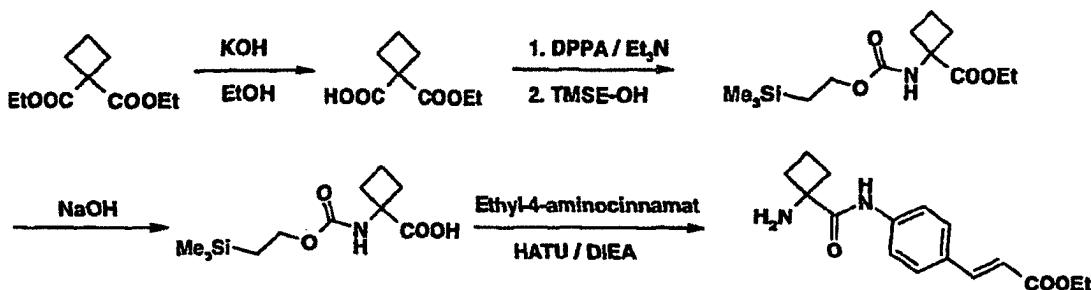


**[0179]** Unter Anpassen des Verfahrens, beschrieben von E.S. Uffelman et al. (Org. Lett. 1999, 1, 1157), wurde 2-Aminoisobuttersäure in das entsprechende Aminosäurechloridhydrochlorid umgewandelt: 2-Oxazolidinon (12,30 g, 0,141 Mol) wurde in MeCN (150 ml) gelöst und Phosphorpentachlorid (49,02 g, 0,235 Mol, 1,7 Äquivalente) wurde in einer Portion zugegeben. Die homogene Mischung wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. 2-Aminoisobuttersäure (14,55 g, 0,141 Mol) wurde zugegeben und die Suspension für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das gewünschte Säurechloridhydrochlorid wurde durch Filtration gesammelt, mit MeCN gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**[0180]** Das Säurechlorid (12,778 g, 80 mMol, 1,4 Äquivalente) wurde in DCM (200 ml) suspendiert und Ethyl-4-aminocinnamat (11,045 g, 57,7 mMol, 1 Äquivalent) wurde zugegeben. Pyridin (7,01 ml, 86,6 mMol, 1,5 Äquivalente) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung für 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde in eine Mischung von 1 N NaOH (25 ml) und gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässrigem NaHCO<sub>3</sub>, Wasser und Salzlauge gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab die Verbindung des Titels als weißen Feststoff (15,96 g, 101% Ausbeute).

## BEISPIEL 34:

(E)-3-(4-{[1-(1-Aminocyclobutyl)methanoyl]amino}phenyl)acrylsäureethylester:



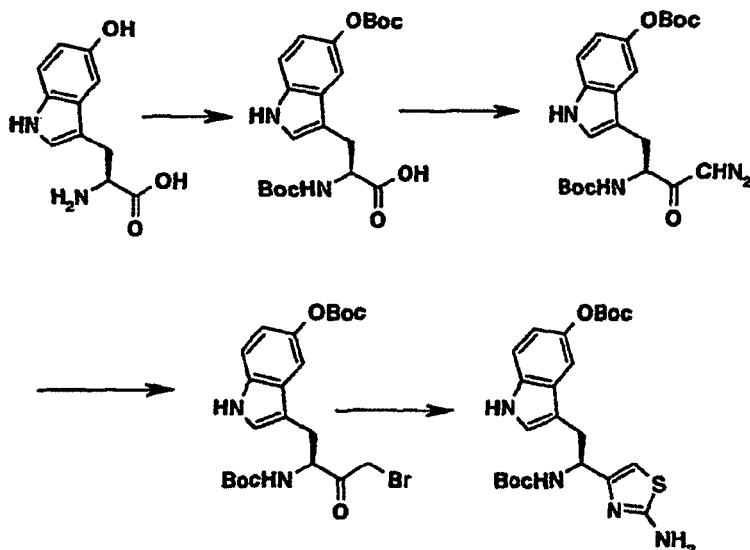
**[0181]** Diethyl-1,1-cyclobutanddicarboxylat (20,00 g, 100 mMol) und KOH (6,60 g, 100 mMol) wurden in EtOH (100 ml) für 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt und der Rest zwischen Et<sub>2</sub>O und 4 N HCl aufgeteilt. Der organische Extrakt wurde mit Wasser und Salzlauge gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab den Monoester als klares Öl (14,45 g, 84% Ausbeute).

**[0182]** Der Monoester von oben (14,45 g, 84 mMol), Et<sub>3</sub>N (14,1 ml, 100 mMol) und Diphenylphosphorylazid (24,05 g, 87,4 mMol) wurden in trockenem Toluol (114 ml) gelöst und die Mischung 1 Stunden auf 80°C erhitzt und für eine weitere Stunde auf 110°C. Trimethylsilylethanol (9,94 g, 100 mMol) wurde in einer Portion zugegeben und die Mischung für 48 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Toluol wurde dann unter reduziertem Druck entfernt und der Rest in DCM gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser und Salzlauge gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Konzentrierung unter reduziertem Druck ergab ein dunkles Öl, das durch Geben auf ein Kissen von Silikagel unter Verwendung von 30% EtOAc in Hexan als Eluierungsmittel gereinigt wurde. Das gewünschte Carbamat wurde als klare gelbe Flüssigkeit (21,0 g) erhalten. Das Carbamat von oben (1,50 g, 5,22 mMol) wurde in THF (5 ml) gelöst und 2 N NaOH (5 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde für 1 Stunde bei 70°C gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, um nicht-umgesetztes Ausgangsmaterial zu entfernen. Die wässrige Phase wurde dann mit KHSO<sub>4</sub> angesäuert und das Produkt mit EtOAc extrahiert. Die gewünschte freie Carbonsäure wurde als Öl (1,25 g) erhalten.

**[0183]** Die Säure von oben (0,519 g, 2,0 mMol) wurde in DCM (10 ml) gelöst. DIEA (1,39 ml, 8,0 mMol, 4 Äquivalente) wurde zugegeben, gefolgt von Ethyl-4-aminocinnamat (0,573 g, 3,0 mMol, 1,5 Äquivalente) und HATU (1,143 g, 3,0 mMol, 1,5 Äquivalente). Die Mischung wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde in TBME (100 ml) gegossen und die Lösung nacheinander mit 10%iger wässriger Citronensäure ( $2 \times 25$  ml) und gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rest mit TFA (10 ml) für 30 Minuten gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden dann unter reduziertem Druck entfernt und der Rest zweimal zusammen mit Hexan verdampft. Das rohe Produkt wurde in TBME (60 ml) gerührt und die Lösung mit 1 N NaOH ( $2 \times 25$  ml) gewaschen. Nach Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, um die Verbindung des Titels als hellbraunen Feststoff (0,500 g) zu ergeben.

## BEISPIEL 35:

Carbonsäure-3-[(S)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-(2-aminothiazol-4-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl-ester-tert-butylester:



**[0184]** (S)-5-Hydroxytryptophan wurde zum Bis-Boc-Derivat durch das Verfahren von V.F. Pozdnev, Chem. Nat. Compd. (engl. Übersetzung) 1982, 18(1), 125) umgewandelt, das als freie Carbonsäure isoliert wurde. Dieses Material (1,0377 g, 2,47 mMol) wurde in THF (5 ml) gelöst, DIEA (0,645 ml, 3,7 mMol) wurde zugegeben und die Mischung in Eis gekühlt. Isobutylchlorformiat (0,384 ml, 2,96 mMol) wurde zugegeben und die Mischung für 18 Stunden bei 0 bis 5°C gerührt. Ein Überschuss Diazomethan in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,6 M, 15 ml) wurde dann zugegeben und die Mischung für 1 Stunde gerührt. Eine weitere Portion Diazomethan (10 ml) wurde zugegeben und nach 40 Minuten wurde die Reaktion mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (75 ml) verdünnt. Die Lösung wurde dann nacheinander mit 10%iger wässriger Citronensäure (25 ml) und gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml) gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Flüchtige Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rest durch Flash-Chromatographie mit 40% EtOAc/Hexan gereinigt. Das Diazomethylketon wurde als gelber Schaum (0,783 g) erhalten.

**[0185]** Das Diazomethylketon von oben wurde in EtOAc (10 ml) gelöst und die Lösung auf -30°C abgekühlt. Eine Lösung von HBr in AcOH (48% Gew./Gew., 0,384 ml) wurde tropfenweise über 60 Minuten zugegeben. Die kalte Reaktionsmischung wurde dann mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) verdünnt und nacheinander mit 10%iger wässriger Citronensäure ( $2 \times 25$  ml) und gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml) gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rest mit Hexan co-verdampft, um das Brommethylketon als weißen Schaum (0,870 g) zu ergeben.

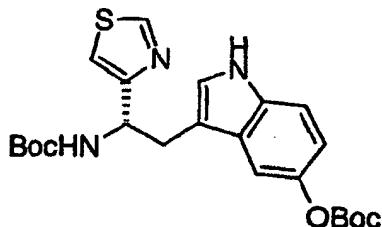
**[0186]** Das Brommethylketon von oben wurde mit Thioharnstoff (2 Äquivalente) in MeCN für 18 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter reduziertem Druck entfernt und der Rest in minimalem DMSO gelöst. Diese Lösung wurde tropfenweise unter Rühren zu einer Mischung von Wasser (15 ml) und DIEA (0,2 ml) zugegeben. Der Niederschlag, der sich bildete, wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um die Verbindung des Titels zu ergeben.

**[0187]** Dieses Verfahren ist allgemein und kann auf die Herstellung von anderen 2-Alkyl- und 2-Alkylamino-

thiazol-Derivaten angewendet werden, indem das geeignete Thioamid- oder Thioharnstoff-Derivat mit der oben beschriebenen Brommethylketonverbindung umgesetzt wird.

## BEISPIEL 36:

Carbonsäure-3-((S)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-thiazol-4-yl-ethyl)-1H-indol-5-yl-ester-tert-butylester:

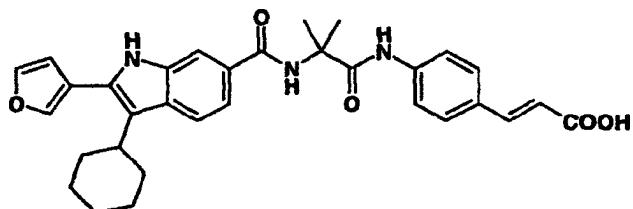


**[0188]** Zu einer gerührten Suspension von  $P_2S_5$  (0,89 g, 2,0 mMol) in trockenem Dioxan (5 ml) wurde trockenes Formamid (433  $\mu$ l, 10,9 mMol) zugegeben. Die Mischung wurde für 2,5 Stunden auf 90°C erhitzt (um eine freie Suspension aufrechtzuerhalten, wobei gelegentlich Verreiben notwendig war). Die Suspension ließ man auf Raumtemperatur abkühlen, filtrierte den Feststoff ab, und das Bromketon aus Beispiel 29 (0,5 mMol) wurde zum Filtrat zugegeben. Die Lösung wurde für 2 Stunden auf 80°C erhitzt, dann mit EtOAc (25 ml) verdünnt, mit 5%iger wässriger Citronensäure ( $2 \times 20$  ml), 5%igem wässrigem Natriumbicarbonat ( $2 \times 20$  ml) und Salzlauge gewaschen. Nach Trocknen ( $MgSO_4$ ) und Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde die Verbindung des Titels erhalten.

## BEISPIEL 37 (EINTRAG 2050):

Allgemeines Verfahren zum Koppeln von 5- oder 6-Indolcarbonsäuren mit  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten Aminoamiden:

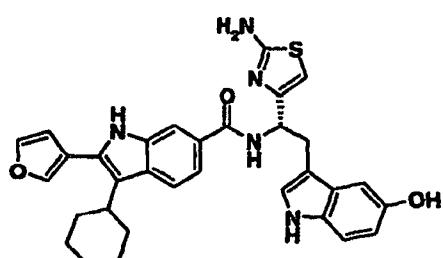
(E)-3-[4-{[1-(3-Cyclohexyl-2-furan-3-yl-1H-indol-6-yl)methanoyl]amino}-2-methylpropanoylamino]phenylacrylsäure:



**[0189]** Die vom Methylester von Beispiel 3 abgeleitete Indolcarbonsäure (0,050 g, 0,16 mMol), das Aminoamid-Derivat von Beispiel 33 (0,053 g, 0,019 mMol, 1,2 Äquivalente) und HATU (0,122 g, 0,32 mMol, 2 Äquivalente) wurden in DMSO (1 ml) gelöst. DIEA (0,14 ml, 0,8 mMol, 5 Äquivalente) wurde zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt, dann mit 2,5 N NaOH (0,3 ml) für 1 Stunde bei 50°C behandelt, um die Hydrolyse der Cinnamatester-Funktion zu bewirken. Die Mischung wurde dann mit TFA auf pH 1 angesäuert und die Verbindung des Titels durch präparative Umkehrphasen-HPLC isoliert (0,033 g).

## BEISPIEL 38 (EINTRAG 1010):

Allgemeines Verfahren zum Koppeln von Thiazol-Derivaten (Beispiele 35, 36) an 6-Indolcarbonsäuren:

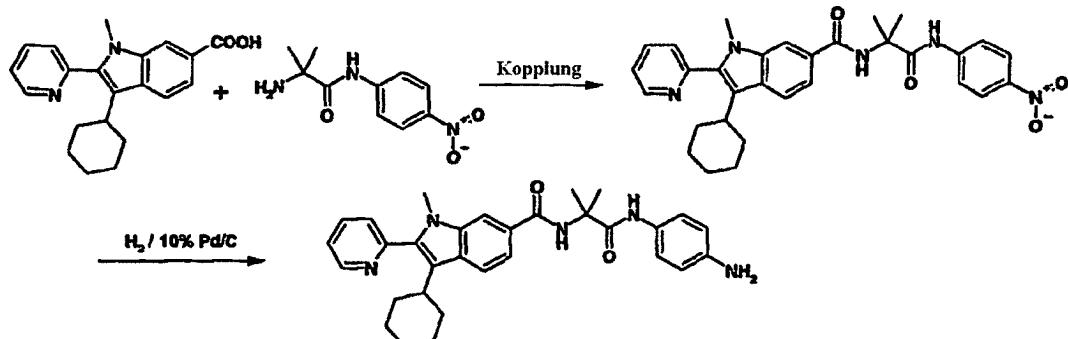


**[0190]** Das Thiazol-Derivat von Beispiel 35 wurde durch Röhren mit 4 N HCl in Dioxan entschützt und an die vom Methylester von Beispiel 3 abgeleitete 6-Indolcarbonsäure unter Verwendung von TBTU/DIEA in DMSO,

wie in Beispiel 37 beschrieben, gekoppelt. Nach dem Koppeln wurde die Verbindung des Titels direkt durch präparative Umkehrphasen-HPLC isoliert.

## BEISPIEL 39

3-Cyclohexyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-carbonsäure-[1-(4-aminophenylcarbamoyl)-1-methylethyl]amid (Eintrag: 2072):

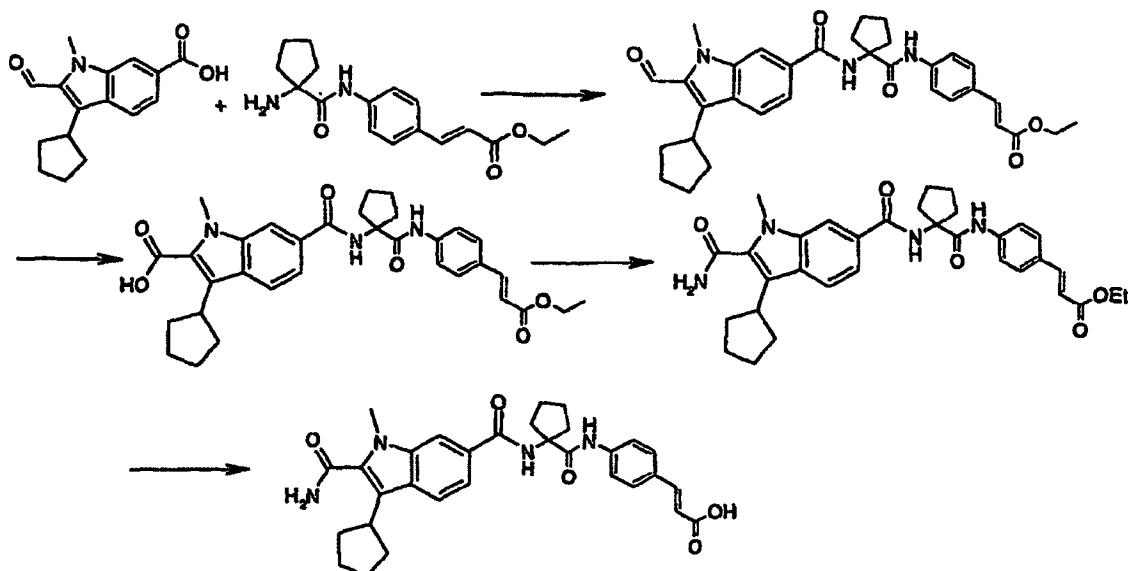


**[0191]** Das aus  $\alpha$ -Aminoisobutyrylchlorid und 4-Nitroanilin hergestellte Aminoamid-Derivat, hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel 33, wurde in üblicher Art und Weise (Beispiel 37) an das Indol-Derivat von Beispiel 9 gekoppelt.

**[0192]** Das Nitro-Derivat wurde in MeOH für 5 Stunden hydriert (1 atm  $H_2$ -Gas, 10% Pd/C), um die Verbindung des Titels nach Reinigung durch präparative Umkehrphasen-HPLC zu ergeben.

## BEISPIEL 40

(E)-3-{[1-(1-[(2-Carbamoyl-3-cyclopentyl-1-methyl-1H-indol-6-yl)methanoyl]amino)cyclopentyl)methoxy]amino}phenyl)acrylsäure:



**[0193]** Zu einer Mischung des Säurealdehyds, abgeleitet durch Verseifung des Esteraldehyds von Beispiel 16 (50 mg, 0,184 mMol) und einem Amin, hergestellt unter Anpassung des Verfahrens, das in Beispiel 33 beschrieben ist (55,7 mg, 0,184 mMol) in  $CH_2Cl_2$  wurden nach einander zu HATU (84 mg, 0,221 mMol) und DIEA (128  $\mu$ l, 0,736 mMol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann konzentriert. Der Rest wurde in EtOAc gelöst und nacheinander mit einer 10%igen wässrigen Citronensäure-Lösung (2 $\times$ ), einer gesätt. wässr.  $NaHCO_3$ -Lösung, Wasser und dann mit Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung ( $MgSO_4$ , Filtration und Konzentration) wurde der Rest flash-chromatographiert (2 cm, 35% AcOEt-Hexan), um das gewünschte Amidaldehyd-Derivat zu ergeben (83,5 mg, 0,0150 mMol, 81,5% Ausbeute).

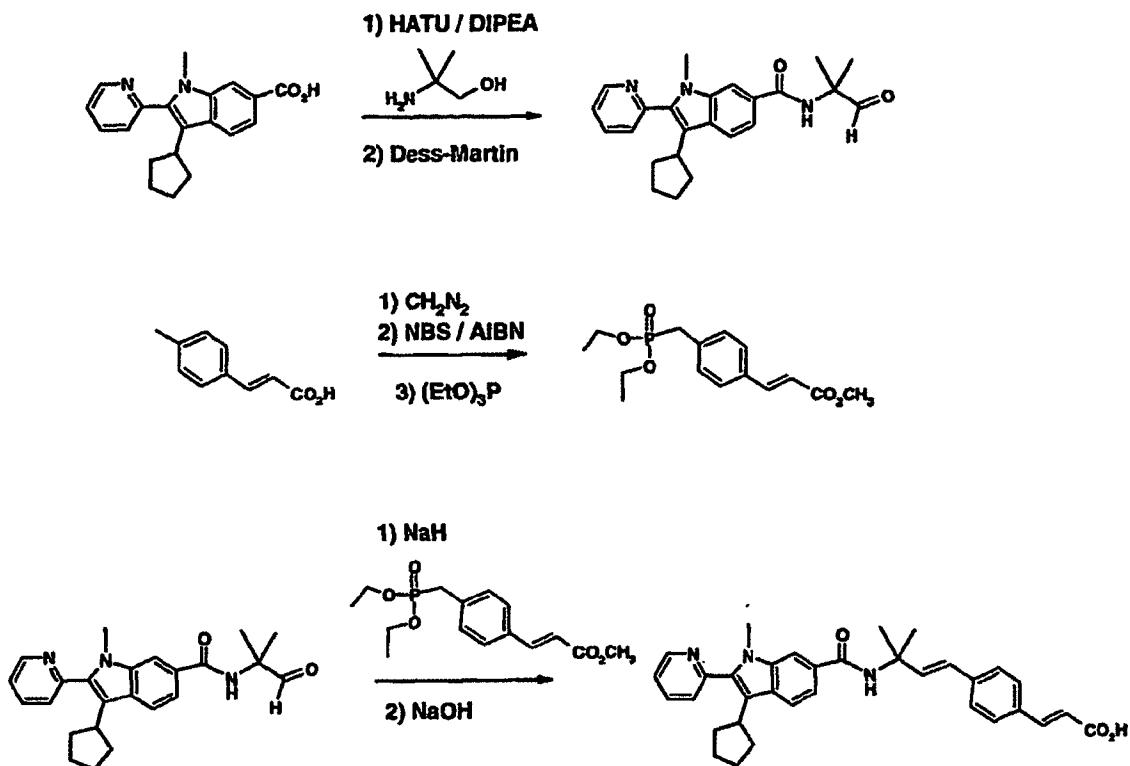
**[0194]** Zum Aldehyd von oben (87 mg, 0,157 mMol) in einer Mischung von tert-Butanol (2 ml) in 2-Methyl-2-buten (1,2 ml) bei 0°C wurde eine frisch hergestellte Lösung von Natriumchlorit (141,6 mg, 1,57 mMol) in Phosphat-Puffer (216 mg NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,57 mMol, in 600 µl Wasser) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde Salzlauge zugegeben. Die Mischung wurde mit EtOAc (2×) extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden nacheinander mit einer 0,5 N wäss. Lösung und Salzlauge gewaschen. Nach der üblichen Behandlung (MgSO<sub>4</sub>, Filtration und Konzentration) wurde die gewünschte rohe Säure als weißer Feststoff (82,6 mg, 92,3% Ausbeute) isoliert.

**[0195]** Zu der Säure (15 mg, 0,0275 mMol) in DMF bei 0°C wurden nacheinander DIEA (7,2 µl, 0,0413 mMol) und Isobutylchlorformiat (10,7 µl, 0,0413 mMol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und Ammoniumhydroxid (7,5 µl, 0,056 mMol) wurde zugegeben. Nach der Zugabe ließ man die Mischung langsam auf Raumtemperatur aufwärmen und rührte über Nacht. 1 N wäss. NaOH wurde zugegeben (275 µl, 0,275 mMol) und die Reaktionsmischung für 1,5 Stunden auf 60°C erhitzt. Eisessig wurde schließlich zugegeben, um das überschüssige Hydroxid zu zerstören, und die Mischung wurde durch HPLC gereinigt. Nach Lyophilisierung wurde das gewünschte Amid (2,6 mg, 0,005 mMol, 18% Ausbeute) als weißer Feststoff isoliert.

**[0196]** Andere 2-Carboxamid-Derivate wurden in ähnlicher Art und Weise durch Ersetzen von Ammoniak durch das gewünschten Amin hergestellt.

#### BEISPIEL 41

(E)-3-[4-((E)-3-[(1-(3-Cyclopentyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-yl)methanoyl]amino)-3-methyl-but-1-enyl]phenyl]acrylsäure:



**[0197]** 3-Cyclopentyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-carbonsäure (0,100 g, 0,31 mMol), 2-Amino-2-methyl-1-propanol (0,028 g, 0,31 mMol) und HATU (0,154 g, 0,41 mMol) wurden in DMSO (5 ml) gelöst. Zu dieser Mischung wurde DIEA (0,22 ml, 1,2 mMol) zugegeben und die Lösung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in EtOAc (100 ml) gegossen und die Lösung nacheinander mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (2 × 25 ml) und Salzlauge (25 ml) gewaschen und über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rest durch Flash-Säulenchromatographie (unter Verwendung von 60 bis 70% EtOAc in Hexan) gereinigt, um das primäre Alkohol-Zwischenprodukt als gelbes Öl (0,048 g) zu ergeben. Dieses Produkt wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) gelöst, Dess-Martin-Periodinan (0,063 g, 0,15 mMol) wurde zugegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) extrahiert, die organische Schicht über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rest wurde durch Flash-Säule

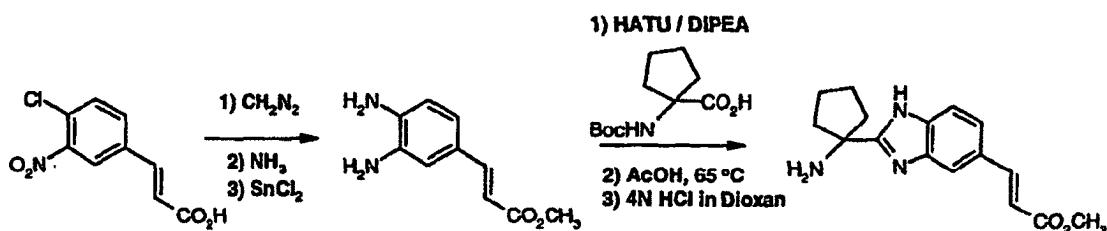
lenchromatographie gereinigt (unter Verwendung von 60%igem EtOAc in Hexan), um das Aldehyd-Zwischenprodukt (0,011 g) zu ergeben.

**[0198]** Diazomethan wurde langsam zu einer Lösung von 4-Methylzimtsäure (3,0 g, 18,5 mMol) in CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml/15 ml) zugegeben, bis die gelbe Farbe blieb, was die Gegenwart von überschüssigem Diazomethan angibt. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rest in CCl<sub>4</sub> (15 ml) wieder gelöst. N-Bromsuccinimid (3,62 g, 20,4 mMol) und AIBN (0,304 g, 1,85 mMol) wurden zugegeben und die Mischung 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Die organische Schicht wurde mit wässrigem NaOH (0,5 N, 2 × 50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest durch Flash-Säulenchromatographie (0 bis 40% EtOAc in Hexan) gereinigt, um das Bro-mid-Zwischenprodukt als weißen Feststoff (2,4 g) zu erhalten. Dieses Produkt wurde in (EtO)<sub>3</sub>P (37,7 ml, 220 mMol) gelöst und bei 160°C unter Rückfluss erhitzt. Das gebildete Ethylbromid wurde in einer Dean-Stark-De-stillationsapparatur über eine Dauer von 2,5 Stunden gesammelt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum zu einem gelben Feststoff kondensiert, der dann durch Flash-Säulenchromatographie (70 bis 100% EtOAc in Hexan) gereinigt wurde, um das Phosphonat als weißen Feststoff (1,9 g) zu ergeben.

**[0199]** Eine Lösung des Phosphonats (20 mg, 0,06 mMol) und NaH (60%, 3,5 mg, 0,087 mMol) in wasserfrei- em THF (300 µl) wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung des Aldehyd-Zwischenprodukts (11 mg, 0,029 mMol) in THF wurde zugegeben und das Rühren 4 Stunden fortgesetzt. Nach dieser Zeitspanne wurde wässrige NaOH (2,5 N, 50 µl) zugegeben und die Mischung für 15 Stunden bei 40°C gerührt. Die Mi-schung wurde mit Eisessig (~1 ml) angesäuert, konzentriert und durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt, um die Verbindung des Titels (3,7 mg) als gelben Feststoff zu erhalten.

#### BEISPIEL 42:

(Z)-3-[2-(1-Aminocyclopentyl)-1H-benzimidazol-5-yl]acrylsäuremethylester:



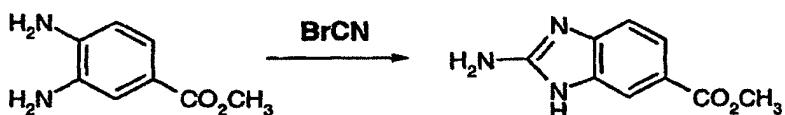
**[0200]** Diazomethan wurde langsam zu einer Lösung von 4-Chlor-3-nitrozimtsäure in CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben, bis die gelbe Farbe blieb, was die Gegenwart von überschüssigem Diazomethan angibt. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rest in DMSO gelöst. Die Lösung wurde auf 140°C erhitzt und Ammoniakgas für eine Zeitspanne von 4 Stunden hindurch geblasen. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit N<sub>2</sub> ent gast und auf Eis gegossen. Der gebildete Niederschlag wurde abfil-triert, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum für 16 Stunden getrocknet, um den rohen 4-Amino-3-ni-trozimtsäureester als gelben Feststoff (2,05 g) zu ergeben. Der Feststoff wurde in Ethanol (40 ml) gelöst, SnCl<sub>2</sub>-Dihydrat (9,91 g, 43,9 mMol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde konzentriert, um das meiste des Ethans zu entfernen, mit EtOAc verdünnt und ge-sättigtes wässriges NaHCO<sub>3</sub> langsam zugegeben. Die Mischung wurde 20 Minuten gerührt, die organische Schicht mit Salzlauge extrahiert, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck bis zur Trockene eingedampft. Der Rest wurde durch Flash-Säulenchromatographie (unter Verwendung von 50 bis 70% EtOAc in Hexan) gereinigt, um das Diamino-Zwischenprodukt als gelben Feststoff (1,03 g) zu ergeben.

**[0201]** Eine Portion des 3,4-Diaminocinnamatesters (186 mg, 0,970 mMol) und N-Boc-1-Aminocyclo-pentan-1-carbonsäure (222 mg, 0,970 mMol) wurden in Gegenwart von HATU/DIEA (in der üblichen Art und Wei-se) gekoppelt, und das gebildete Amid-Produkt wurde durch Erhitzen bei 65°C in einer Lösung aus Essigsäure (4 ml) dehydratisiert. Der Reaktionsrest wurde durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt, um den N-Boc-geschützten (Z)-3-[2-(1-Aminocyclopentyl)-1H-benzimidazol-5-yl]acrylsäureethylester zu ergeben.

**[0202]** Die Boc-Schutzgruppe wurde mit 4 N HCl in Dioxan in der üblichen Art und Weise entfernt, um (Z)-3-[2-(1-Aminocyclopentyl)-1H-benzimidazol-5-yl]acrylsäureethylester als gelben Schaum (200 mg) zu er geben.

### **BEISPIEL 43:**

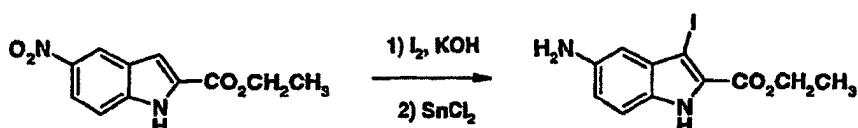
### 2-Amino-3H-benzimidazol-5-carbonsäure:



**[0203]** Eine Lösung aus Bromcyanid (Cyanogenbromid) (5 M, 1,44 ml, 7,22 mMol) wurde langsam zu einer Suspension von 3,4-Diaminobenzoat (1,0 g, 6,02 mMol) in Wasser (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eine wässrige Lösung von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10%) wurde langsam zugegeben, bis das Produkt als brauner Feststoff (890 mg) ausgefallen war.

BEISPIEL 44:

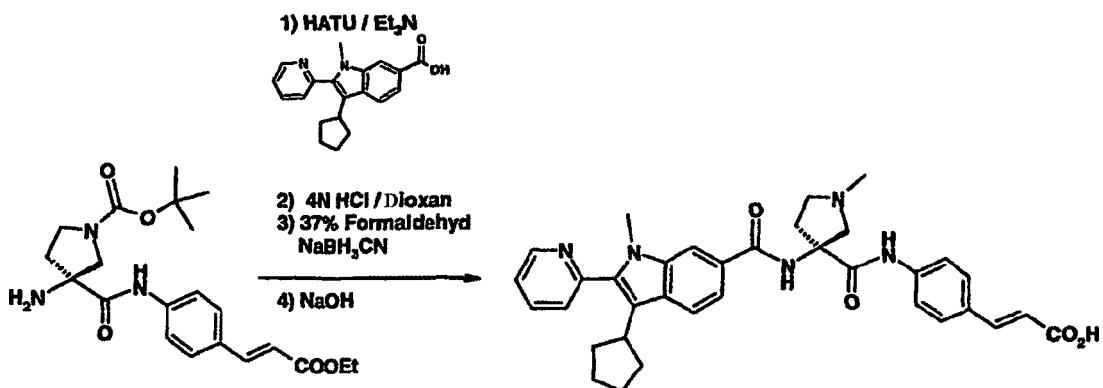
#### 5-Amino-3-iod-1H-indol-2-carbonsäureethylester:



**[0204]** Ethyl-5-nitroindol-2-carboxylat (1,00 g, 4,27 mMol) wurde in DMF (15 ml) gelöst, KOH (0,84 g, 14,9 mMol) wurde zugegeben und die Mischung 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Iod (1,084 g, 4,27 mMol) wurde zugegeben und das Röhren für 3 Stunden fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde in eine Lösung von Wasser (150 ml), enthaltend NaHSO<sub>3</sub> (1 g) und konzentriertes NH<sub>4</sub>OH (2,5 ml), gegossen. Der gebildete Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um das 3-Iod-Zwischenprodukt als beigen Feststoff (1,49 g) zu ergeben. Eine Portion dieses Feststoffs (503 mg, ~1,4 mMol) wurde in Ethanol (15 ml) gelöst, SnCl<sub>2</sub>-Dihydrat (1,58 g, 6,99 mMol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde konzentriert, um das meiste des Ethanols zu entfernen, mit EtOAc verdünnt, und gesättigtes wässriges NaHCO<sub>3</sub> wurde langsam auf pH = 8 bis 9 zugegeben. Die Mischung wurde 20 Minuten gerührt, die organische Schicht mit Salzlauge extrahiert, über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rest (431 mg brauner Feststoff), enthaltend das gewünschte Produkt 5-Amino-3-iod-1H-indol-2-carbonsäureethylester in vernünftiger Reinheit, um dieses in der Synthese von Inhibitoren ohne weitere Reinigung zu verwenden.

## **BEISPIEL 45:**

(E)-3-(4-{{[1-((S)-3-{[1-(3-Cyclopentyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-yl)-methanoyl]amino}-1-methylpyrrolidin-3-yl)methanoyl]amino}phenyl)acrylsäure:



**[0205]** 3-Cyclopentyl-1-methyl-2-pyridin-2-yl-1H-indol-6-carbonsäure (0,197 mg, 0,589 mMol), das geeignete Amin (0,170 g, 0,420 mMol) und HATU (0,320 g, 0,840 mMol) wurden in DMSO (4 ml) gelöst. Zu dieser Mischung wurde Et<sub>3</sub>N (0,300 ml, 2,15 mMol) zugegeben und die Lösung 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in EtOAc (100 ml) gegossen und die Lösung nacheinander mit 1%iger wässriger Citronensäure (2 × 25 ml), gesättigtem wässerigen NaHCO<sub>3</sub> (2 × 25 ml) und Salzlauge (25 ml) gewaschen und über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der

Rest durch Flash-Säulenchromatographie (unter Verwendung von Hexan/EtOAc im 1:1-Verhältnis) gereinigt, um das Zwischenprodukt als leicht gefärbten Schaum (280 mg) zu ergeben. Dieses Produkt wurde 1 Stunde in 4 N HCl in Dioxan (3,0 ml) gerührt (um die Boc-Schutzgruppe zu entfernen), und dann wurden sämtliche flüchtigen Komponenten unter reduziertem Druck entfernt.

**[0206]** Eine Portion des Rests (41 mg, 0,060 mMol) wurde in Ethanol (2 ml) gelöst, Essigsäure (31 mg, 0,530 mMol) wurde zugegeben, 37%iges wässriges Formaldehyd (15 µl, ~0,2 mMol) sowie NaBH<sub>3</sub>CN (5,6 mg, 0,090 mMol) und dann wurde die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rest wieder in DMSO (1 ml) gelöst, wässrige NaOH (2,5 N, 230 µl, 0,58 mMol) wurde zugegeben und die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von Essigsäure (~1 ml) angesäuert und durch präparative Umkehrphasen-C18-HPLC gereinigt, um das Endprodukt als hellgelben Feststoff (11 mg) zu ergeben.

#### Beispiel 46: INHIBIERUNG VON NS5B-RNA-ABHÄNGIGER RNA-POLYMERASE-AKTIVITÄT

**[0207]** Die Verbindungen der Erfindung wurden auf inhibitorische Aktivität gegen die Hepatitis-C-Virus-RNA-abhängige Polymerase (NS5B) gemäß dem nachfolgenden Test getestet:

Die Substrate sind:

ein 12 Nucleotid-RNA-Oligo-Uridylat-(oder Oligo-Uridinmonophosphat-)(Oligo-U-)Primer, modifiziert mit Biotin an der freien 5'C-Position;  
ein komplementäres Polyadenylat-(oder Adenosinmonophosphat)(PolyA-)Templat von heterogener Länge (1000 bis 10000 Nucleotide); und  
UTP-[5,6<sup>3</sup>H].

**[0208]** Die Polymerase-Aktivität wird gemessen als die Einbeziehung von UMP-[5,6<sup>3</sup>H] in die Kette, verlängert vom Oligo-U-Primer. Das <sup>3</sup>H-markierte Reaktionsprodukt wird durch SPA-Kugeln, beschichtet mit Streptavidin, abgefangen und auf dem TopCount quantifiziert.

**[0209]** Sämtliche Lösungen wurden aus DEPC-behandeltem MilliQ-Wasser [2 ml DEPC wird zu 1 l MilliQ-Wasser zugegeben; die Mischung wird stark geschüttelt, um das DEPC zu lösen, dann bei 121 °C für 30 Minuten autoklaviert] hergestellt.

**[0210]** Enzym: Das HCV-NS5B voller Länge (SEQ ID Nr.1) wurde als N-terminales Hexahistidin-Fusionsprotein aus Baculovirus-infizierten Insektenzellen gereinigt. Das Enzym kann bei -20°C in Speicherpuffer gelagert werden (siehe unten). Unter diesen Bedingungen wurde festgestellt, dass die Aktivität für mindestens 6 Monate aufrechterhalten wird.

**[0211]** Substrate: Der biotinylierte Oligo-U<sub>12</sub>-Primer, das Poly(A)-Templat und das UTP[5,6 <sup>3</sup>H] wurden in Wasser gelöst. Die Lösungen können bei -80°C gelagert werden.

Testpuffer: 20 mM Tris-HCl pH 7,5

5 mM MgCl<sub>2</sub>

25 mM KCl

1 mM EDTA

1 mM DTT

NS5B-Speicherpuffer: 0,1 µM NS5B

25 mM Tris-HCl pH 7,5

300 mM NaCl

5 mM DTT

1 mM EDTA

0,1% n-Dodecylmaltosid

30% Glycerol

**[0212]** Testverbindungs-Cocktail: Kurz vor dem Test wurden die Testverbindungen der Erfindung in Testpuffer, enthaltend 15% DMSO, gelöst.

Substrat-Cocktail: Kurz vor dem Test wurden die Substrate in Testpuffer auf die folgenden Konzentrationen gemischt:

Komponente	Konzentration im Substrat-Cocktail	End-Konzentration im Test
RNAsin™	0,5 U/µl	1,67 U/µl
Biotin-Oligo-U <sub>12</sub> -Primer	3 ng/µl	1 ng/µl
PolyA-Templat	30 ng/µl	10 ng/µl
UTP-[5,6- <sup>3</sup> H] 35 Ci/mMol	0,025 µCi/µl	0,0083 µCi/µl 0,25 µM
UTP	2,25 µM	0,75 µM

Enzym-Cocktail: Kurz vor dem Test wurde der RNA-Polymerase-(NS5B)-Cocktail im Testpuffer mit den folgenden Spezifikationen hergestellt:

Komponente	Konzentration im Cocktail
Tris-HCl bei pH 7,5	20 mM
MgCl <sub>2</sub>	5 mM
KCl	25 mM
EDTA	1 mM
DTT	1 mM
n-Dodecylmaltosid	1%
NS5B	30 nM

#### Protokoll:

**[0213]** Die Testreaktion wurde in einer weißen Microfluor™-"U"-Bodenplatte durchgeführt (Dynatech™ #7105) durch nacheinander Zugeben von:  
 20 µl des Testverbindungs-Cocktails;  
 20 µl des Substrat-Cocktails und  
 20 µl des Enzym-Cocktails  
 (endgültige [NS5B] im Test = 10 nM; endgültige [n-Dodecylmaltosid] im Test = 0,33%; endgültiges DMSO im Test = 5%).

**[0214]** Die Reaktion wurde für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. STOP-Lösung (20 µl; 0,5 M EDTA, 150 ng/µl tRNA) wurde zugegeben, gefolgt von 30 µl Streptavidin-beschichteten PVT-Kugeln (8 mg/ml in 20 mM Tris-HCl, pH 7,5, 25 mM KCl, 0,025% NaN<sub>3</sub>). Die Platte wurde dann für 30 Minuten geschüttelt. Eine Lösung von CsCl wurde zugegeben (70 µl, 5 M), um die CsCl-Konzentration auf 1,95 M zu bringen. Man ließ die Mischung dann für 1 Stunde stehen. Die Kugeln wurden dann auf einem Hewlett Packard TopCount™-Gerät unter Verwendung des nachfolgenden Protokolls gezählt:

Datenmodus: Counts pro Minute

Szintillator: liq./plast.

Energiebereich: niedrig

Effizienzmodus: normal

Bereich: 0 bis 50

Count-Verzögerung: 5 Minuten

Count-Zeit: 1 Minute

Erwartete Ergebnisse: 6000 cpm/Vertiefung

200 cpm/Vertiefung keine Enzymkontrolle

**[0215]** Basierend auf den Ergebnissen bei zehn verschiedenen Testverbindungskonzentrationen wurden Standardkonzentrations-Prozentinhibierungskurven aufgetragen und analysiert, um IC<sub>50</sub> für die Verbindungen der Erfindung festzulegen. Für einige Verbindungen wurde der IC<sub>50</sub> aus zwei Punkten abgeschätzt.

## Beispiel 47: SPEZIFITÄT FÜR NS5B-RNA-ABHÄNGIGE RNA-POLYMERASE-INHIBIERUNG

**[0216]** Die Verbindungen der Erfindung wurden auf inhibitorische Aktivität gegen Poliovirus-RNA-abhängige RNA-Polymerase und Kalbthymus-DNA-abhängige RNA-Polymerase II in dem Format, das für die HCV-Polymerase beschrieben wurde, getestet, ausgenommen, dass andere Polymerase anstelle der HCV-NS5B-Polymerase verwendet wurde.

## BEISPIEL 48: ZELL-BASIERTER HCV-RNA-REPLIKAKTIONSTEST

## Zellkultur

**[0217]** Huh7-Zellen, die stabil ein subgenomisches HCV-Replikon aufrechterhalten, wurden wie zuvor beschrieben (Lohman et al., 1999, Science 285: 110–113) etabliert und als die S22.3-Zelllinie bezeichnet. S22.3-Zellen werden in Dulbecco's modifiziertem Earle-Medium (DMEM), ergänzt mit 10% FBS und 1 mg/ml Neomycin (Standardmedium) gehalten. Während des Tests wurde DMEM-Medium, ergänzt mit 10% FBS, enthaltend 0,5% DMSO und ohne Neomycin verwendet (Testmedium). 16 Stunden vor Verbindungszugabe werden S22.3-Zellen trypsinisiert und auf 50.000 Zellen/ml im Standardmedium verdünnt. 200 µl (10.000 Zellen) werden in jede Vertiefung einer Platte mit 96 Vertiefungen verteilt. Die Platte wird dann mit 5% CO<sub>2</sub> bis zum nächsten Tag bei 37°C inkubiert.

## Reagenzien und Materialien:

Produkt	Firma	Katalog #	Lagerung
DMEM	Wisent Inc.	10013CV	4°C
DMSO	Sigma	D-2650	RT
Dulbeccos PBS	Gibco-BRL	14190-136	RT
Fötales Rinderserum	Bio-Whittaker	14-901F	-20°C/4°C
Neomycin (G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20°C/4°C
Trypsin-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20°C/4°C
Platten mit 96-Vertiefungen	Costar	3997	RT
0,22 µm PVDF-Filtereinheit	Millipore	SLGV025LS	RT
Polypropylen Deep-Well-Titerplatte	Beckman	267007	RT

## Herstellung der Testverbindung

**[0218]** 10 µl der Testverbindung (in 100% DMSO) wurden zu 2 ml Testmedium für eine DMSO-Endkonzentration von 0,5% zugegeben und die Lösung für 15 Minuten mit Ultraschall behandelt und durch eine 0,22 µM-Millipore-Filtereinheit filtriert. 900 µl wurden in Reihe A einer Polypropylen-Deep-Well-Titerplatte transferiert. Die Reihen B bis H enthalten 400 µl Aliquote des Testmediums (enthaltend 0,5% DMSO) und werden verwendet, um serielle Verdünnungen (1/2) herzustellen, indem 400 µl von Reihe zu Reihe transferiert werden (in Reihe H war keine Verbindung enthalten).

## Anwendung der Testverbindung auf Zellen

**[0219]** Zellkulturmedium wurde aus der Platte mit 96 Vertiefungen, enthaltend die S22.3-Zellen aspiriert. 175 µl des Testmediums mit der geeigneten Verdünnung der Testverbindung wurde von jeder Vertiefung der Verbindungsplatte zur entsprechenden Vertiefung der Zellkulturplatte transferiert (Reihe H wurde als die "Nicht-Inhibierungskontrolle" verwendet). Die Zellkulturplatte wurde für 72 Stunden mit 5% CO<sub>2</sub> bei 37°C inkubiert.

## Extraktion der gesamtzellulären RNA

**[0220]** Nach der 72 Stunden-Inkubationsdauer wurde die gesamtzelluläre RNA aus den S22.3-Zellen der Platte mit 96 Vertiefungen unter Verwendung des RNeasy-96-Kits (Qiagen®, RNeasy Handbook, 1999) extra-

hiert. Kurz gesagt, wurde das Testmedium vollständig aus den Zellen entfernt und 100 µl RLT-Puffer (Qiagen®), enthaltend 143 mM β-Mercaptoethanol, wurde zu jeder Vertiefung der Zellkulturplatte mit 96 Vertiefungen zugegeben. Die Mikroplatte wurde vorsichtig für 20 Sekunden geschüttelt. 100 µl 70%iges Ethanol wurden dann zu jeder Mikroplattenvertiefung zugegeben und durch Pipettieren gemischt. Das Lysat wurde entfernt und auf die Vertiefungen einer RNeasy-96-Platte (Qiagen®) aufgetragen, die auf einen Qiagen®-Square-Well-Block platziert war. Die RNeasy-96-Platte wurde mit Band abgedichtet und der Square-Well-Block mit der RNeasy-96-Platte wurde in den Halter gegeben und in einen Rotorbehälter einer 4K15C-Zentrifuge platziert. Die Probe wurde bei 6000 UpM (~5600 × g) für 4 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Das Band wurde von der Platte entfernt und 0,8 ml Puffer RW1 (Qiagen® RNeasy-96-Kit) wurde zu jeder Vertiefung der RNeasy-96-Platte zugegeben. Die RNeasy-96-Platte wurde mit einem neuen Stück Band abgedichtet und bei 6000 UpM für 4 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Die RNeasy-96-Platte wurde oben auf einen weiteren sauberen Square-Well-Block gelegt, das Band entfernt und 0,8 ml Puffer RPE (Qiagen® RNeasy-96-Kit) wurde zu jeder Vertiefung der RNeasy-96-Platte zugegeben. Die RNeasy-96-Platte wurde mit einem neuen Stück Band abgedichtet und bei 6000 UpM für 4 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Das Band wurde entfernt und weitere 0,8 ml Puffer RPE (Qiagen® RNeasy-96-Kit) wurden zu jeder Vertiefung der RNeasy-96-Platte zugegeben. Die RNeasy-96-Platte wurde mit einem neuen Stück Band abgedichtet und bei 6000 UpM für 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Das Band wurde entfernt, die RNeasy-96-Platte wurde oben auf ein Regal, enthaltend 1,2 ml-Sammelmikroröhrchen, gestellt. Die RNA wurde durch Zugaben von 50 µl RNase-freies Wasser zu jeder Vertiefung eluiert, die Platte mit einem neuen Stück Band abgedichtet und für 1 Minute bei Raumtemperatur inkubiert. Die Platte wurde dann bei 6000 UpM für 4 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Eluierungsschritt wurde mit einem zweiten Volumen 50 µl RNase-freiem Wasser wiederholt. Die Mikroröhrchen mit gesamtzellulärer RNA wurden bei –70°C gelagert.

#### Quantifizierung der gesamtzellulären RNA

**[0221]** RNA wurde auf dem STORM®-System (Molecular Dynamics®) unter Verwendung des RiboGreen® RNA-Quantifizierungs-Kits (Molecular Probes®) quantifiziert. Kurz gesagt, wurde das RiboGreen-Reagens 200-fach in TE (10 mM Tris-HCl pH = 7,5, 1 mM EDTA) verdünnt. Im Allgemeinen wurden 50 µl Reagens in 10 ml TE verdünnt. Eine Standardkurve ribosomaler RNA wurde in TE auf 2 µg/ml verdünnt und vorbestimmte Mengen (100, 50, 40, 20, 10, 5, 2 und 0 µl) der ribosomalen RNA-Lösung wurden dann in eine neue Platte mit 96 Vertiefungen (COSTAR #3997) transferiert und das Volumen wurde mit TE auf 100 µl komplettiert. Im Allgemeinen wurde Säule 1 der Platte mit 96 Vertiefungen für die Standardkurve verwendet, und die anderen Vertiefungen wurden für die zu quantifizierenden RNA-Proben verwendet. 10 µl jeder RNA-Probe, die zu quantifizieren war, wurden zu der entsprechenden Vertiefung der Platte mit 96 Vertiefungen transferiert und 90 µl TE wurde zugegeben. Ein Volumen (100 µl) verdünntes RiboGreen-Reagens wurde zu jeder Vertiefung der Platte mit 96 Vertiefungen zugegeben und vor Licht geschützt für 2 bis 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert (eine 10 µl RNA-Probe in einem 200 µl-Endvolumen erzeugt eine 20fache Verdünnung). Die Fluoreszenz-Intensität jeder Vertiefung wurde auf dem STORM®-System (Molecular Dynamics®) gemessen. Eine Standardkurve wurde auf Basis der bekannten Mengen der ribosomalen RNA und den resultierenden Fluoreszenz-Intensitäten erzeugt. Die RNA-Konzentration der experimentellen Proben wurde aus der Standardkurve bestimmt und für die 20fache Verdünnung korrigiert.

#### Reagentien und Materialien:

Produkt	Firma	Katalog #	Lagerung
DEPC	Sigma	D5758	4°C
EDTA	Sigma	E5134	RT
Trizma-Base	Sigma	T8524	RT
Trizma-HCl	Sigma	T7149	RT
Sammelröhrchenstreifen	Quiagen	19562	RT
Ribogreen RNA-Quantifizierungs-Kit	Molecular Probe	R11490	–20°C
Rneasy 96-Kit	Quiagen	74183	RT
Square-Well-Blöcke	Quiagen	19573	RT

#### Echtzeit-RT-PCR

**[0222]** Die Echtzeit-RT-PCR wurde auf dem ABI Prism 7700 Sequence Detection System unter Verwendung

des TaqMan EZ RT-PCR-Kits von (Perkin-Elmer Applied Biosystems<sup>®</sup>) durchgeführt. Die RT-PCR wurde für die Quantifizierung des 5'-IRES von HCV-RNA unter Verwendung der Taqman-Technology (Roche Molecular Diagnostics Systems) ähnlich zur vorbeschriebenen Technik (Martell et al., 1999, J. Clin. Microbiol. 37: 327–332) optimiert. Das System nutzt die 5'-3'-nucleolytische Aktivität von AmpliTaq-DNA-Polymerase aus. Kurz gesagt, verwendet das Verfahren eine dual-markierte fluorogenische Hybridisierungssonde (PUTR-Sonde), die sich speziell an das Template zwischen den PCR-Primern (Primer 8125 und 7028) anknüpft. Das 5'-Ende der Sonde enthält einen Fluoreszenz-Reporter (6-Carboxyfluorescein[FAM]) und das 3'-Ende enthält einen Fluoreszenz-Quencher (6-Carboxytetramethylrhodamin[TAMRA]). Das FAM-Reporter-Emissionsspektrum wurde durch den Quencher bei der intakten Hybridisierungssonde unterdrückt. Die Nuclease-Degradation der Hybridisierungssonde setzte den Reporter frei, resultierend in einer Zunahme der Fluoreszenz-Emission. Der ABI-Prism 7700 Sequenzdetektor misst die Zunahme der Fluoreszenz-Emission kontinuierlich während der PCR-Amplifikation derart, dass das amplifizierte Produkt direkt proportional zum Signal war. Der Amplifikationsausdruck wurde früh in der Reaktion an dem Punkt analysiert, der die logarithmische Phase der Produkt-Akkumulation darstellt. Ein Punkt, der eine definierte Detektionsgrenze der Zunahme des Fluoreszenzsignals, verbunden mit dem exponentiellen Wachstum des PCR-Produkts für den Sequenzdetektor darstellt, wurde als Zyklusgrenze ( $C_T$ ) definiert. Die  $C_T$ -Werte sind umgekehrt proportional zur Menge der eingebrachten HCV-RNA; derart, dass unter identischen PCR-Bedingungen, je größer die Startkonzentration von HCV-RNA war, je geringer das  $C_T$  war. Eine Standardkurve wurde automatisch durch das ABI Prism 7700 Detektionssystem durch Auftragen des  $C_T$  gegen jede Standardverdünnung von bekannter HCV-RNA-Konzentration erzeugt.

**[0223]** Referenzproben für die Standardkurve sind auf jeder RT-PCR-Platte enthalten. Die HCV-Replikon-RNA wurde in vitro synthetisiert (durch T7-Transkription), gereinigt und durch OD<sub>260</sub> quantifiziert. Unter Berücksichtigung, dass 1 µg dieser RNA =  $2,15 \times 10^{11}$  RNA-Kopien, werden Verdünnungen durchgeführt, um 10<sup>8</sup>, 10<sup>7</sup>, 10<sup>6</sup>, 10<sup>5</sup>, 10<sup>4</sup>, 10<sup>3</sup> oder 10<sup>2</sup> genomische RNA-Kopien/5 µl zu haben. Die gesamte zellulare Huh-7-RNA wurde ebenfalls mit jeder Verdünnung einbezogen (50 ng/5 µl). 5 µl jedes Referenzstandards (HCV-Replikon + Huh-7-RNA) wurden mit 45 µl Reagenzmischung kombiniert und in der Echtzeit-RT-PCR-Reaktion verwendet.

**[0224]** Die Echtzeit-RT-PCR-Reaktion wurde für die experimentellen Proben eingestellt, die auf RNeasy-Platten mit 96 Vertiefungen durch Kombinieren von 5 µl jeder zellularen Gesamt-RNA-Probe mit 45 µl Reagenzmischung gereinigt wurde.

#### Reagenzien und Materialien:

Produkt	Firma	Katalog #	Lagerung
TaqMan EZ RT-PCR-Kit	PE Applied Biosystems	N808-0236	-20°C
MicroAmp Optical Caps	PE Applied Biosystems	N801-0935	RT
MicroAmp Optical 96-Well Reaktion Plate	PE Applied Biosystems	N801-0560	RT

## Regeanz-Mischzubereitungen:

Komponente	Volumen für eine Probe (µl)	Volumen für eine Platte (µl) (91 Proben + Totvolumen)	Endkonzentration
Rnase-freies Wasser	16,5	1617	
5× TaqMan EZ Puffer	10	980	1×
Mn(OAc) <sub>2</sub> (25 mM)	6	588	3 mM
DATP (10 mM)	1,5	147	300 µM
dCTP (10 mM)	1,5	147	300 µM
dGTP (10 mM)	1,5	147	300 µM
UTP (20 mM)	1,5	147	600 µM
Vorwärtsprimer (10 µM)	1	98	200 nM
Umkehrprimer (10 µM)	1	98	200 nM
PUTR-Sonde (5 µM)	2	196	200 nM
rTth DNA-Polymerase (2,5 U/µl)	2	196	0,01 U/µl
AmpErase UNG (1 U/µl)	0,5	49	0,01 U/µl
Gesamtvolumen	45	4410	

Vorwärts-Primer-Sequenz (SEQ ID NR. 2): 5'-ACG CAG AAA GCG TCT AGC CAT GGC GTT AGT-3'  
 Umkehr-Primer-Sequenz (SEQ ID NR. 3): 5'-TCC CGG GGC ACT CGC AAG CAC CCT ATC AGG-3'

**[0225]** Bemerkung: Diese Primer amplifizieren eine Region von 256-nt, die in der 5'-nicht-translatierten Region von HCV vorliegt.

PUTR-Sonden-Sequenz (SEQ ID NR. 4): [6FAM]-TGG TCT GCG GAA CCG GTG AGT ACA CC-[TAMRA]

**[0226]** Keine Template-Kontrollen (NTC): Auf jeder Platte wurden 4 Vertiefungen als "NTC" verwendet. Für diese Kontrollen werden 5 µl Wasser anstelle von RNA zur Vertiefung zugegeben.

## Thermische Cyclierungsbedingungen:

50°C	2 min
60°C	30 min
95°C	5 min
95°C	15 s
60°C	1 min
90°C	15 s
60°C	1 min

} für 2 Zyklen

} für 40 Zyklen

**[0227]** Nach der Beendigung der RT-PCR-Reaktion erfordert die Datenanalyse das Einstellen des Grenzfluoreszenzsignals für die PCR-Platte und eine Standardkurve wurde durch Auftragen des Ct-Werts gegen die RNA-Kopiezahldie in jeder Referenzreaktion verwendet wurde, erzeugt. Die für die Testproben erhaltenen Ct-Werte werden verwendet, um eine RNA-Kopiezahl, basierend auf der Standardkurve, zu interpolieren.

**[0228]** Schließlich wurde die RNA-Kopiezahlnormalisiert (basierend auf der RiboGreen-RNA-Quantifizierung der Gesamt-RNA, extrahiert aus der Zellkulturvertiefung) und ausgedrückt als Genom-Äquivalente/µg der Gesamt-RNA [ge/µg].

**[0229]** Die RNA-Kopiezahl [g.e./µg] von jeder Vertiefung der Zellkulturplatte war ein Maß der Menge an Rep-

likations-HCV-RNA in Gegenwart verschiedener Konzentrationen an Inhibitor. Die %-Inhibierung wurde mit der folgenden Gleichung berechnet:

$$100 - [(g.e./\mu g \text{ inh})/(g.e./\mu g \text{ ctl}) \times 100].$$

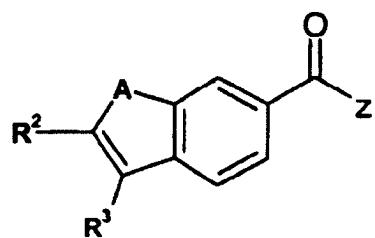
**[0230]** Ein nichtlineare Kurve, angepasst mit dem Hill-Modell, wurde auf die Inhibierungs-Konzentrationsdaten angewandt, und die 50%ige wirksame Konzentration ( $EC_{50}$ ) wurde unter Verwendung von SAS-Software (Statistical Software System; SAS Institute, Inc. Cary, N.C.) berechnet.

**[0231]** In den nachfolgenden Tabellen 1 bis 9 gelten die nachfolgenden Bereiche:

$IC_{50}$ : A = 10  $\mu M$ –1  $\mu M$ ; B = 1  $\mu M$ –500 nM; und C < 500 nM.

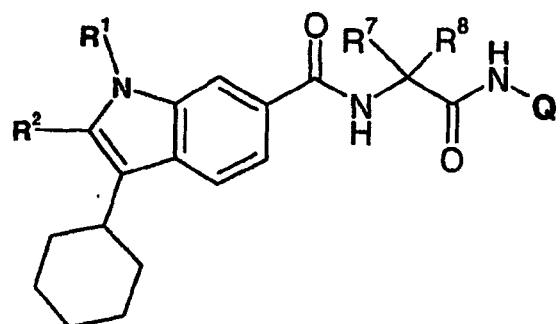
$EC_{50}$ : A = 5  $\mu M$ –500 nM; und B =  $\leq$  500 nM.

Tabelle 1

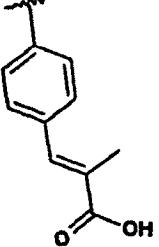
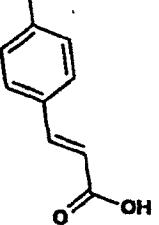
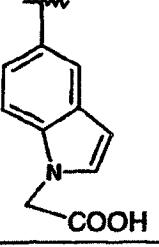
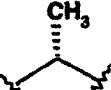
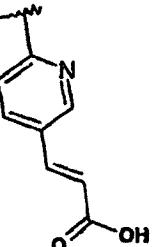
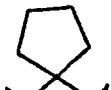
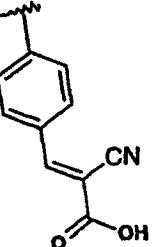
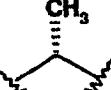
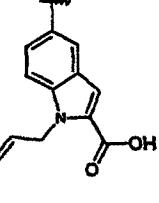


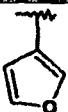
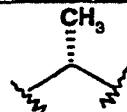
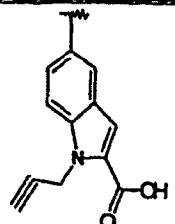
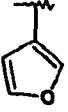
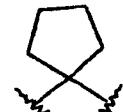
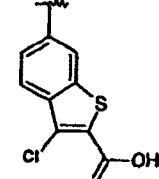
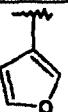
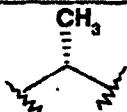
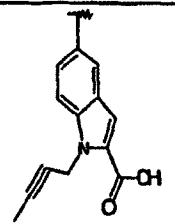
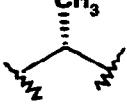
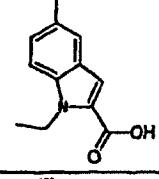
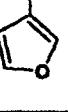
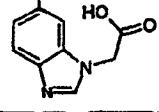
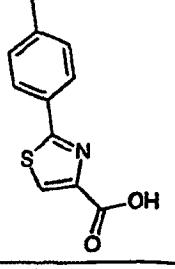
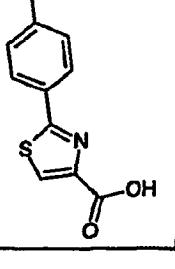
Verb. #	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
1006	NMe				C	B	648,3
1013	NMe				C	B	636,3
1031	NMe				C 0.197	-	604,5
1032	NMe				C	C	575,5
1033	NMe				B		561,3

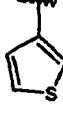
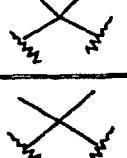
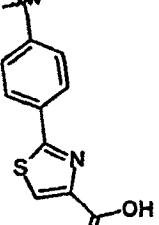
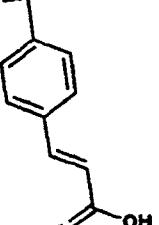
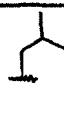
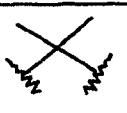
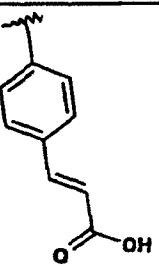
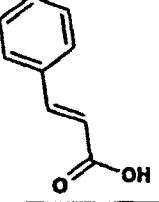
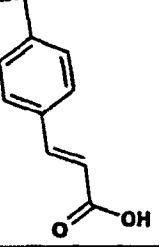
Tabelle 2

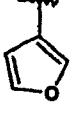
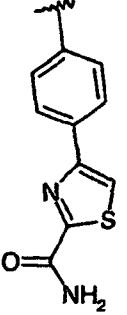
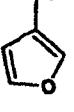
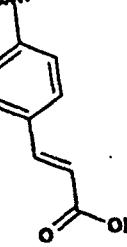
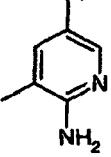
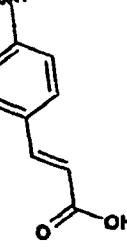
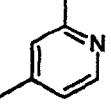
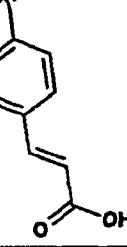
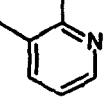
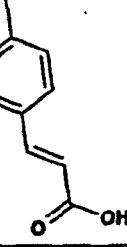
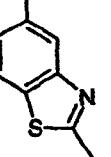
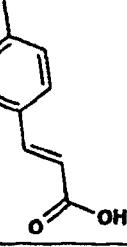


Verb. #	$R^1$	$R^2$	$R^7$ , $R^8$	$Q$	$IC_{50}$	$EC_{50}$	$m/z$ ( $M+\text{H}$ ) <sup>+</sup>
2001	H				B	B	534,2
2002	H				B	B	576,2
2003	H	Br			A	A	578,6 ( $M\text{H}^+$ )/ 580 ( $M\text{H}^+$ )
2004	H				B	B	526,2

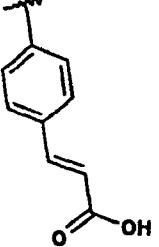
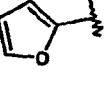
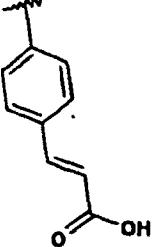
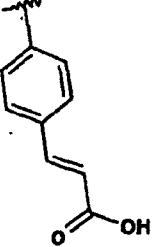
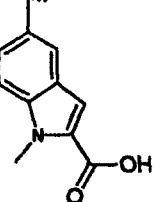
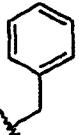
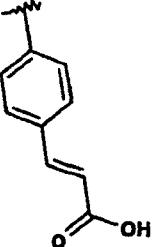
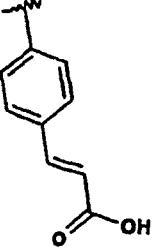
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2005	H				B	B	580,3
2006	Me				B	B	580,3
2008	H				B	A	593,2
2009	H				B	A	527,2
2010	H				B	A	589,3
2011	H				B	A	579,3

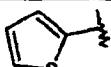
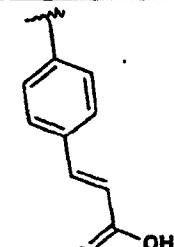
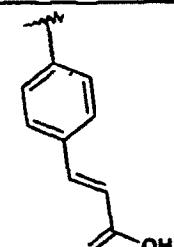
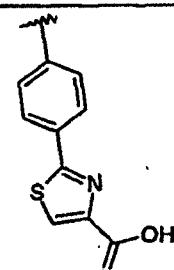
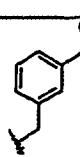
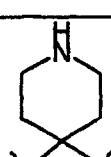
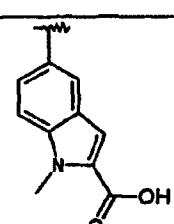
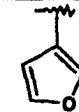
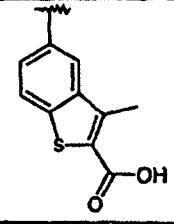
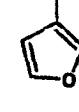
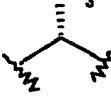
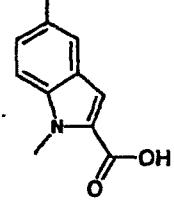
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2012	H				B	A	577,2
2013	H				B	B	630,2
2014	H				A	A	591,3
2015	H				B	B	567,2
2016	H				A	--	594,2
2017	H				B	B	597,2
2018	H				B	B	607,2

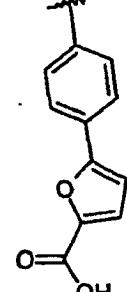
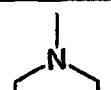
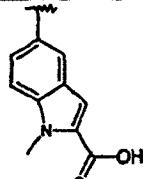
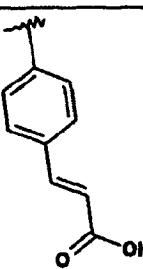
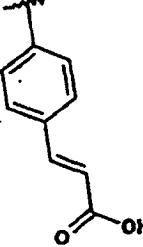
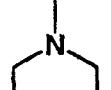
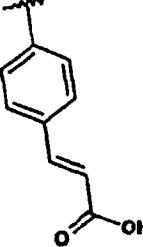
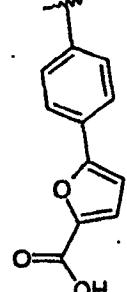
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2019	H				B	A	613,1
2020	Et				B	B	578,2
2021					B	A	596,4
2022					A	-	592,3
2023	Me	H			A	-	488,2

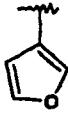
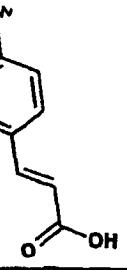
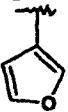
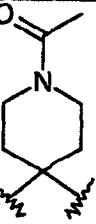
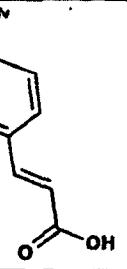
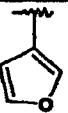
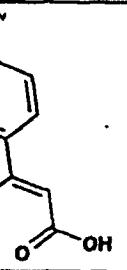
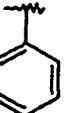
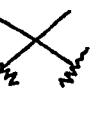
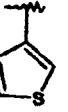
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2024	H				B	B	596,3
2025	H				B	B	596,3 (M-H)
2026	Me				B	--	594,4
2027	Me				B	--	579,3
2028	Me				A	--	579,3
2029	Me				B	--	635,3

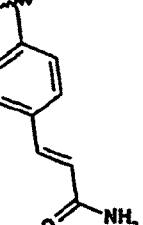
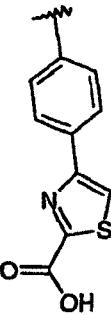
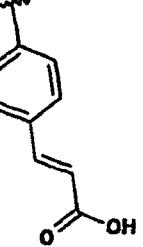
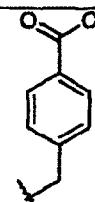
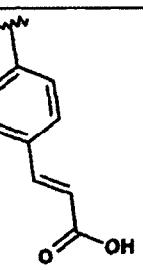
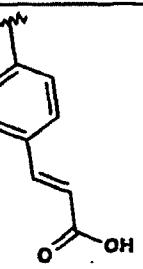
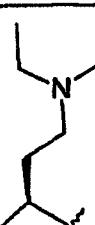
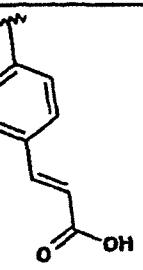
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2030	Me				C	B	565,3
2031	Me				C	B	595,3
2032	Me				B	B	608,4
2033	H				B	B	577,2
2034	Me				C	B	590,2
2035	H				C	B	576,2

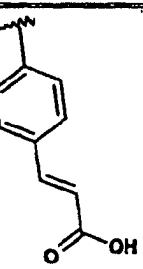
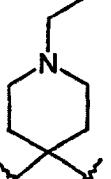
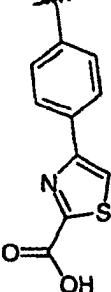
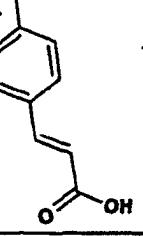
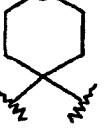
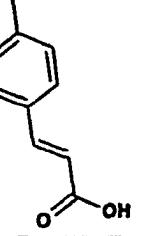
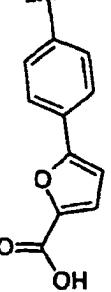
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2036	H				C	B	566,3
2037	H				C	B	566,2
2038	H				C	B	582,2
2039	H				C	B	593,3
2040					C	B	656,3
2041	Me				B	B	580,3

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2042	H				C	B	582,3
2043					C	B	657,3
2044	H				C	B	621,2
2045					C	--	742,3
2046	H				C	B	610,2
2047	H				C	B	553,2

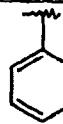
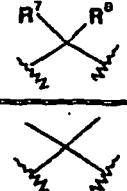
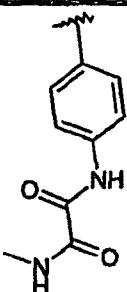
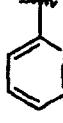
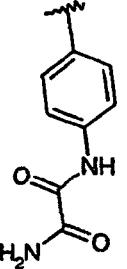
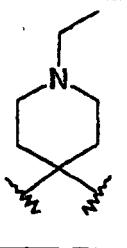
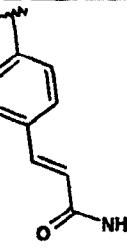
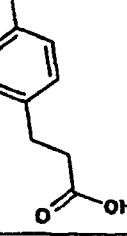
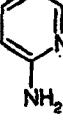
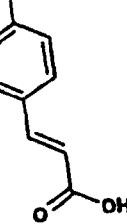
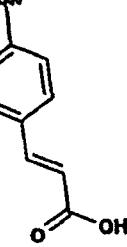
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2048	H				C	B	606,2
2049	H				C	A	620,3 (M-H)
2050	H				C	B	540,3
2051	Me				C	B	554,3
2052	H				C	B	595,4
2053	H				C	B	580,2

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2054	Et				C	B	568,2
2055	H				C	B	623,2
2056	H				C	B	580,2
2057	H				C	B	552,2
2058	H				C	B	550,2
2059	H				C	B	556,2

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> X R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2060	H				C	B	565,2
2061	H				C	A	597,1
2062	Me				C	B	564,2
2063					C	--	674,3
2064	H				C	--	555,2
2065	H				C	--	611,3

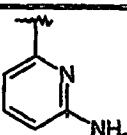
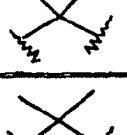
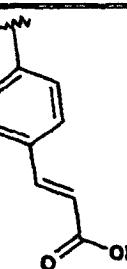
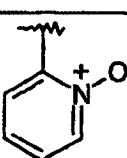
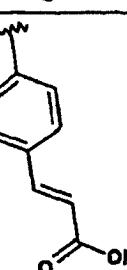
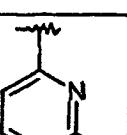
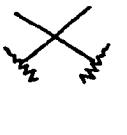
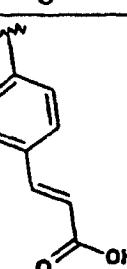
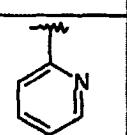
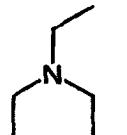
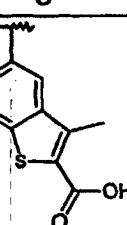
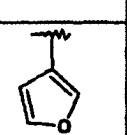
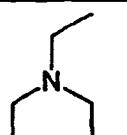
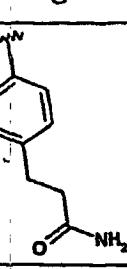
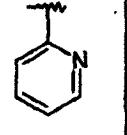
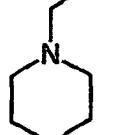
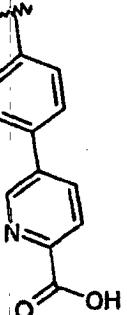
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2066	Me				C	B	570,2
2067	H				C	A	666,2
2068	Me				C	B	565,3
2069	H				C	B	582,3
2070	Me				C	B	605,2

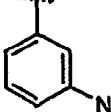
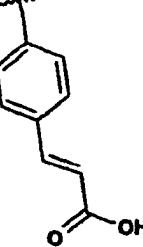
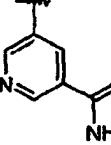
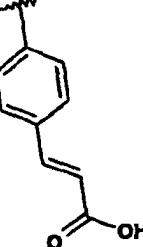
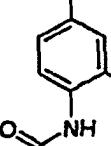
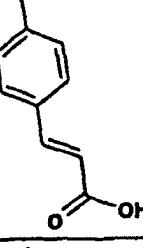
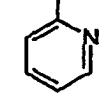
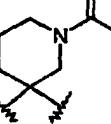
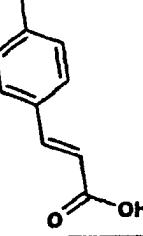
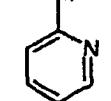
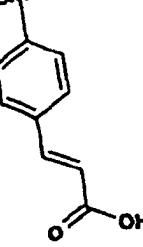
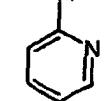
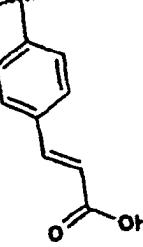
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> <del>R<sup>8</sup></del>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2071	Me		<del></del>		C	B	622,2
2072	Me		<del></del>		C	B	510,2
2073	Me		<del></del>		C	B	604,2
2074	Me		<del></del>		C	B	621,2
2075	Me		<del></del>		C	B	591,3

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2076	Me		<del></del>		C	B	595,3
2077	Me		<del></del>		C	B	581,3
2078	H				C	A	608,4
2079	H				C	A	611,4
2080	Me		<del></del>		C	B	580,3
2081	Me		<del></del>		C	B	581,3

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> X R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2082	Me				C	B	615,3
2084	H				C	A	608,2
2086	H				C	B	623,3
2087	Me				C	B	565,2
2088	H				C	B	609,3
2089	H				C	B	551,2

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2090	Me				C	B	577,2
2091	Me				C	B	566,3
2092	Me				C	B	661,3
2093	Me				C	B	592,3
2094	Me				C	A	582,2
2095	Me				C	B	597,3

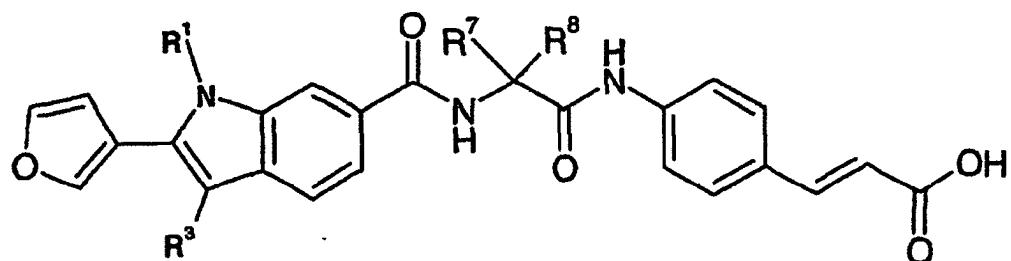
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2096	Me		<del></del>		C	B	580,3
2097	Me		<del></del>		C	A	581,3
2098	Me		<del></del>		C	B	579,3
2099	Me		<del></del>		C	B	678,4
2100	H		<del></del>		A	B	610,4
2101	Me		<del></del>		C	B	685,4

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2102	Me				C	B	609,3
2103	Me				C	B	608,3
2104	Me				C	B	635,4
2105	Me				C	B	648,3
2106	Me				C	B	634,3
2107	Me				C	B	648,2

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2108	Me				C	B	555,4
2109	Me				B	A	604,4
2110	Me				C	B	745,2
2111	Me				C	B	621,3
2112	Me				C	B	620,3
2113	Me				B	B	600,5

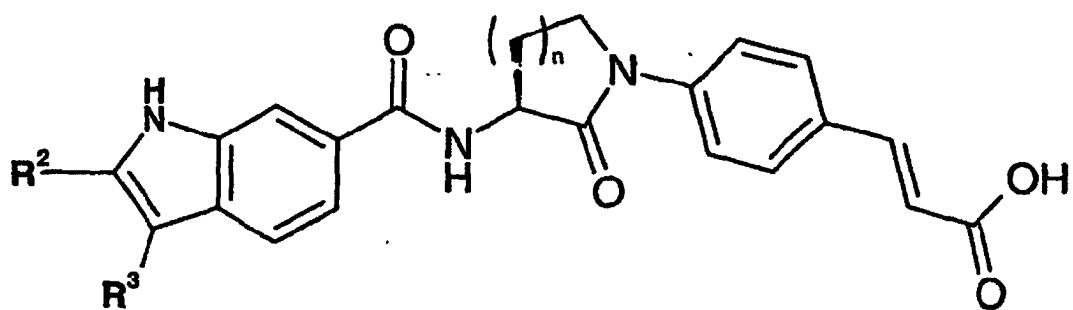
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
2114	Me				C	B	620,3
2115	Me				C	B	592,3
2116	Me				C	B	606,3
2117	Me				C	B	592,3
2118	Me				C	B	606

Tabelle 3



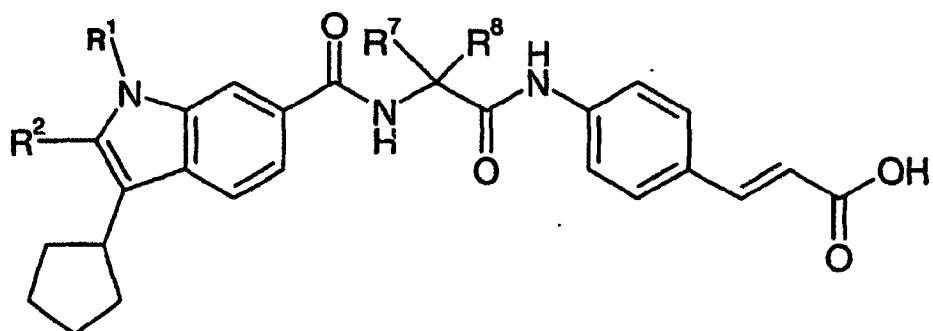
Verb. #	R¹	R³	R⁷ R⁸	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
3001	H			C	B	567,3
3002	H			C	B	552,2
3003	Me			C	B	526,2
3004	Me			C	C	538,3

Tabelle 5

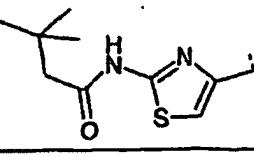
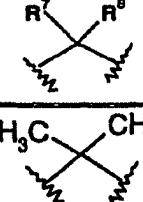
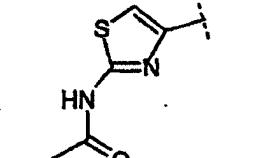
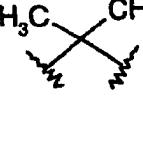
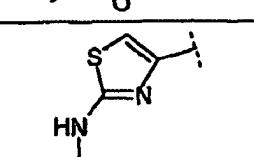
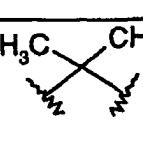
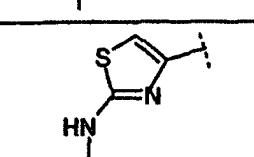
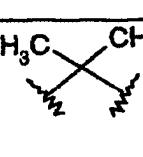
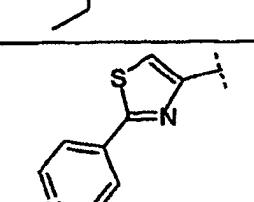
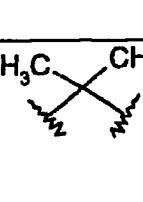
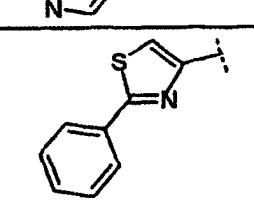
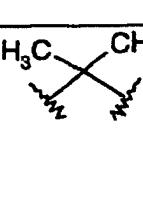
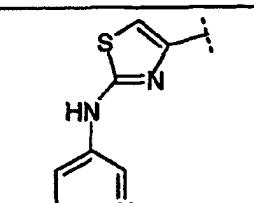
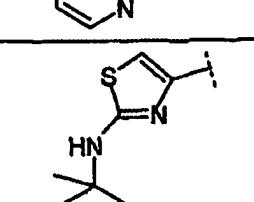
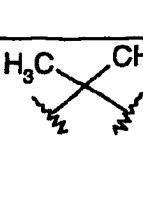
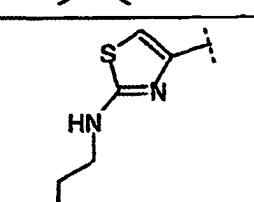
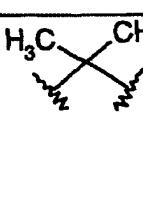


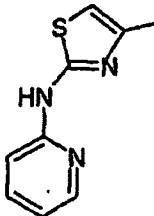
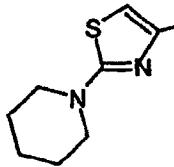
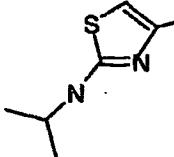
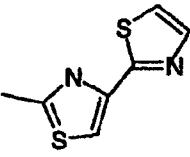
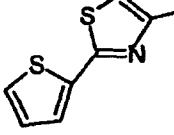
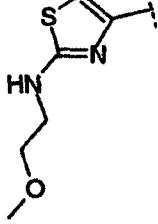
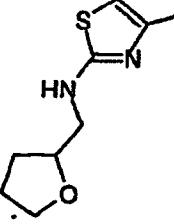
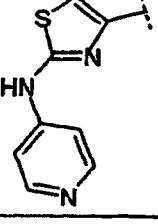
Verb. #	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	n	$\text{IC}_{50}$	$\text{EC}_{50}$	$m/z$ $(\text{M}+\text{H})^+$
5001			1	A	--	538,2

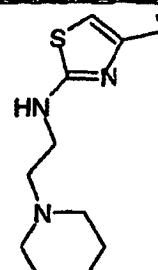
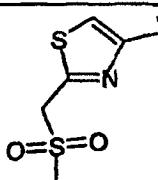
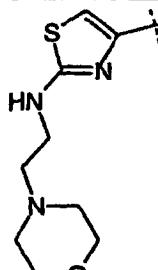
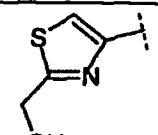
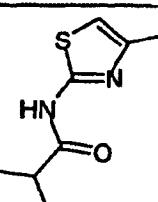
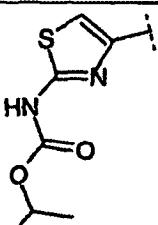
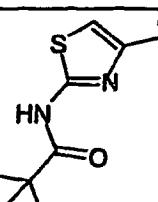
Tabelle 6



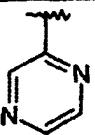
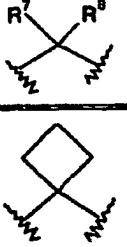
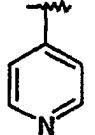
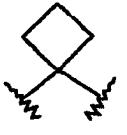
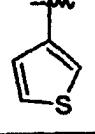
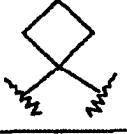
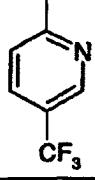
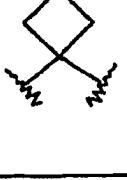
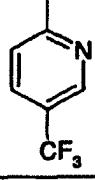
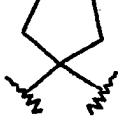
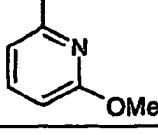
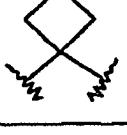
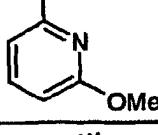
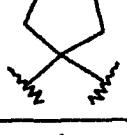
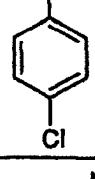
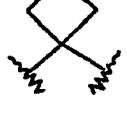
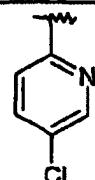
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6001	CH <sub>3</sub>			C	B	634,3
6002	CH <sub>3</sub>			C	B	634,3
6003	CH <sub>3</sub>			C	B	634,2
6004	CH <sub>3</sub>			B	--	648,2
6005	CH <sub>3</sub>			C	B	621,3
6006	CH <sub>3</sub>			C	B	633,3

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6007	CH <sub>3</sub>			C	B	670,3
6008	CH <sub>3</sub>			C	B	614,3
6009	CH <sub>3</sub>			C	B	586,3
6010	CH <sub>3</sub>			C	B	600,3
6011	CH <sub>3</sub>			C	B	634,3
6012	CH <sub>3</sub>			B	B	633,3
6013	CH <sub>3</sub>			C	B	649,3
6013	CH <sub>3</sub>			C	B	628,3
6014	CH <sub>3</sub>			C	B	614,3

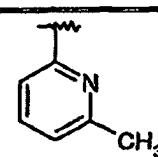
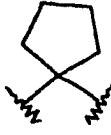
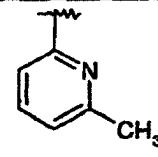
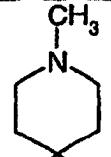
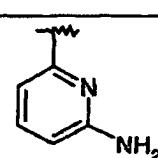
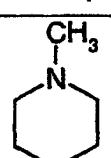
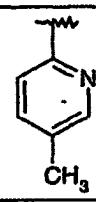
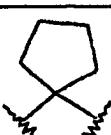
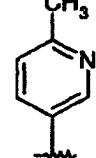
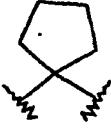
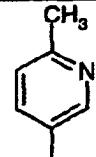
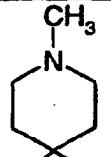
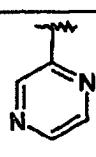
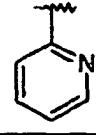
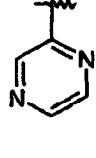
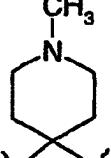
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6015	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	B	B	649,3
6016	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	640,4
6017	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	614,3
6018	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	654,3
6019	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	B	B	639,3
6020	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	630,3
6021	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	656,4
6022	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	B	B	649,3

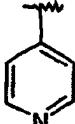
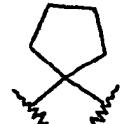
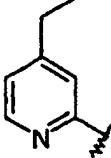
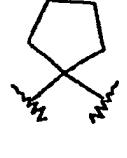
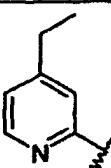
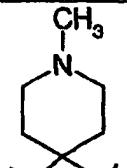
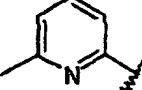
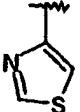
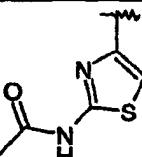
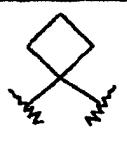
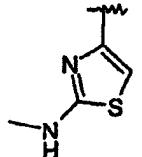
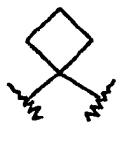
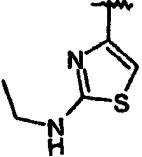
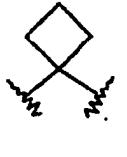
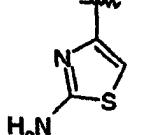
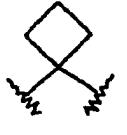
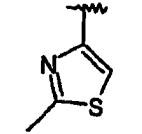
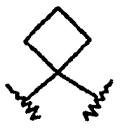
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> <del>R<sup>8</sup></del>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6023	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	683,4
6024	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	649,3
6025	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	685,4
6026	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	587,3
6027	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	642,3
6028	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	658,3
6029	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C <del>CH<sub>3</sub></del>	C	B	656,4

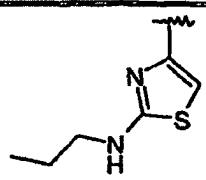
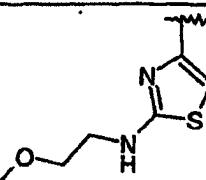
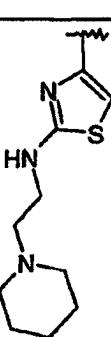
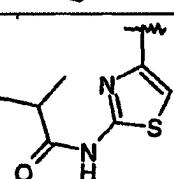
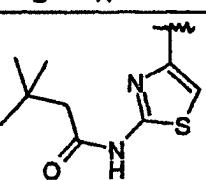
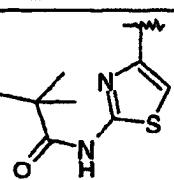
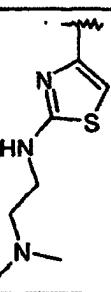
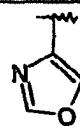
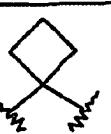
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6030	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	B	B	684,4
6031	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	B	B	642,4
6032	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	C	B	615,3
6033	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	B	B	640,4
6034	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	C	B	628,4
6035	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>	C	B	643,4
6036	CH <sub>3</sub>			C	B	549,3
6037	CH <sub>3</sub>			C	B	564,3

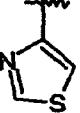
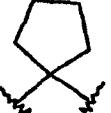
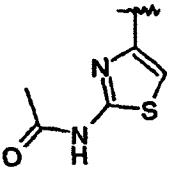
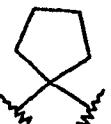
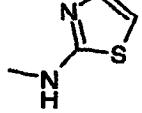
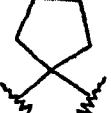
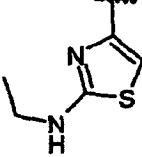
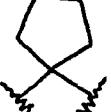
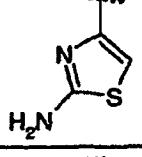
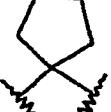
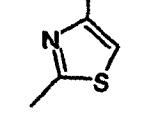
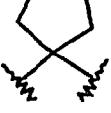
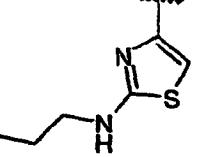
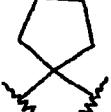
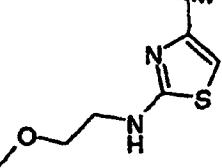
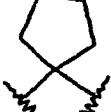
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6038	CH <sub>3</sub>			C	B	564,3
6039	CH <sub>3</sub>			C	B	563,3
6040	CH <sub>3</sub>			C	B	568,3
6041	CH <sub>3</sub>			C	B	631,3
6042	CH <sub>3</sub>			C	B	645,3
6043	CH <sub>3</sub>			C	B	593,3
6044	CH <sub>3</sub>			C	B	607,3
6045	CH <sub>3</sub>			B	B	596,3
6046	CH <sub>3</sub>			C	B	500,2
6047	CH <sub>3</sub>			C	B	285,2

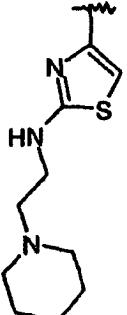
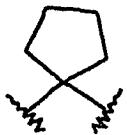
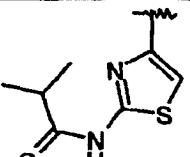
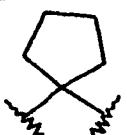
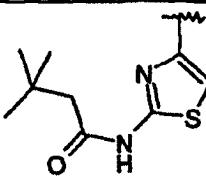
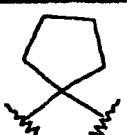
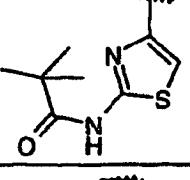
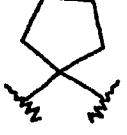
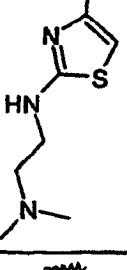
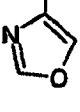
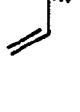
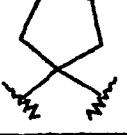
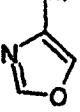
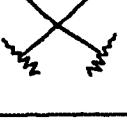
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> X R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6048	CH <sub>3</sub>			C	B	597/2
6049	CH <sub>3</sub>			C	B	611,2
6050	CH <sub>3</sub>			C	B	640,3
6051	CH <sub>3</sub>			C	B	583,3
6052	CH <sub>3</sub>			C	B	591,3
6053	CH <sub>3</sub>			C	B	591,3
6054	CH <sub>3</sub>			C	B	620,4
6055	CH <sub>3</sub>			C	B	582,3
6056	CH <sub>3</sub>			C	B	611,3

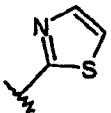
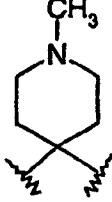
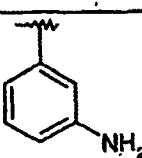
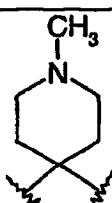
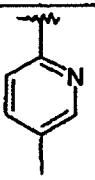
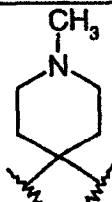
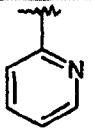
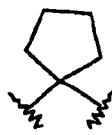
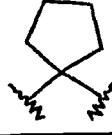
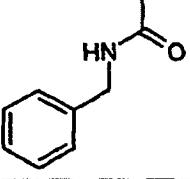
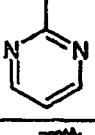
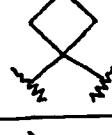
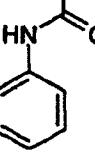
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6057	CH <sub>3</sub>			C	B	591,4
6058	CH <sub>3</sub>			C	B	620,4
6059	CH <sub>3</sub>			C	B	621,4
6060	CH <sub>3</sub>			C	B	591,4
6061	CH <sub>3</sub>			C	B	591,3
6062	CH <sub>3</sub>			C	B	620,4
6063	CH <sub>3</sub>			C	B	578,3
6064	CH <sub>3</sub>			C	B	563,3
6065	CH <sub>3</sub>			C	A	607,3

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6066	CH <sub>3</sub>			C	B	577,3
6067	CH <sub>3</sub>			A	A	605,4
6068	CH <sub>3</sub>			C	A	634,4
6069	CH <sub>3</sub>			C	B	577,3
6070	CH <sub>3</sub>			C	B	569,2
6071	CH <sub>3</sub>			C	B	626,2
6072	CH <sub>3</sub>			C	B	598,3
6073	CH <sub>3</sub>			C	B	612,3
6074	CH <sub>3</sub>			C	B	584,3
6075	CH <sub>3</sub>			C	B	583,3

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6076	CH <sub>3</sub>			C	B	626,3
6077	CH <sub>3</sub>			C	B	642,3
6078	CH <sub>3</sub>			C	B	695,4
6079	CH <sub>3</sub>			C	B	654,3
6080	CH <sub>3</sub>			C	B	682,4
6081	CH <sub>3</sub>			C	B	668,4
6082	CH <sub>3</sub>			C	B	655,4
6083	CH <sub>3</sub>			C	B	553,3

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6084	CH <sub>3</sub>			C	B	512,3
6085	CH <sub>3</sub>			C	B	583,3
6086	CH <sub>3</sub>			C	B	640,3
6087	CH <sub>3</sub>			C	B	612,3
6088	CH <sub>3</sub>			C	B	626,3
6089	CH <sub>3</sub>			C	B	598,3
6090	CH <sub>3</sub>			C	B	597,3
6091	CH <sub>3</sub>			C	B	640,4
6092	CH <sub>3</sub>			C	B	656,4

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6093	CH <sub>3</sub>			C	B	709,4
6094	CH <sub>3</sub>			C	B	668,4
6095	CH <sub>3</sub>			C	B	696,4
6096	CH <sub>3</sub>			C	B	682,4
6097	CH <sub>3</sub>			C	B	669,4
6098	CH <sub>3</sub>			C	B	567,3
6099	CH <sub>3</sub>			C	B	526,4
6100	CH <sub>3</sub>			C	B	541,3

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6101	CH <sub>3</sub>			C	B 0.165	612,3
6102	CH <sub>3</sub>			C	B	620,4
6103	CH <sub>3</sub>			C	B	620,4
6105	CH <sub>3</sub>			C	B	620,4
6106	CH <sub>3</sub>	CONHCH <sub>3</sub>		B	--	557,3
6107	CH <sub>3</sub>	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		A	--	571,3
6110	CH <sub>3</sub>			A	--	633,3
6111	CH <sub>3</sub>			C	B	564,3
6112	CH <sub>3</sub>			B	--	593,3

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6113	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>		B	--	517,3
6114	CH <sub>3</sub>			C	B	606,3
6115	CH <sub>3</sub>			C	B	606,3
6116	CH <sub>3</sub>			C	B	606,3
6117	CH <sub>3</sub>			C	B	607,3
6118	CH <sub>3</sub>			C	B	593,3
6119	CH <sub>3</sub>	H		A	--	486,3
6120	CH <sub>3</sub>	Br		B	--	566,2
6121	H			B	B	549,3
6122	CH <sub>3</sub>			C	B	581,3

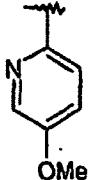
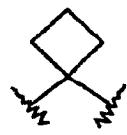
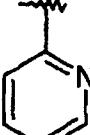
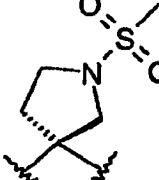
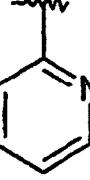
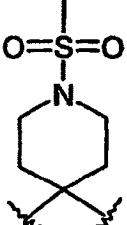
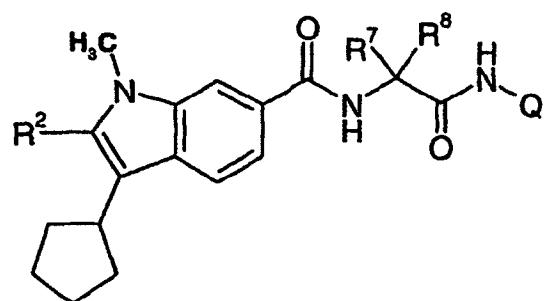
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> X R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
6123	CH <sub>3</sub>			C	B	593,4
6124	CH <sub>3</sub>			C	B	656,4
6125	CH <sub>3</sub>			C	B	670,4

Tabelle 7



Verb. #	$\text{R}^2$	$\text{R}^7$ $\text{R}^8$	$\text{Q}$	$\text{IC}_{50}$	$\text{EC}_{50}$	$m/z$ ( $\text{M}+\text{H})^+$
7001				C	B	577,3
7002				A	A	552,3
7003				A	A	551,3
7004				B	B	619,2
7005				C	B	577,3
7006				C	B	577,2
7007				C	B	627,2

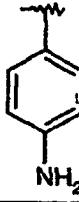
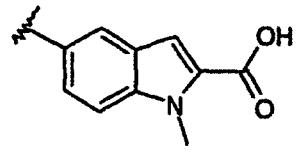
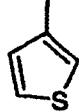
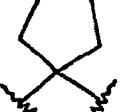
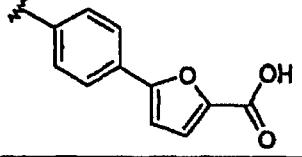
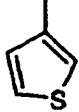
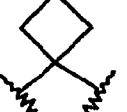
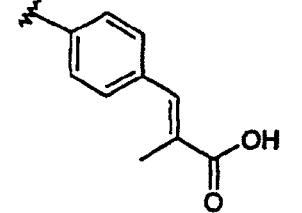
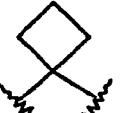
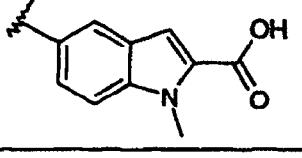
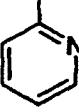
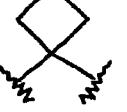
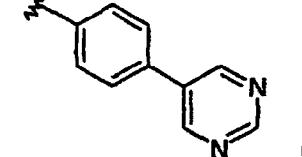
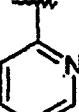
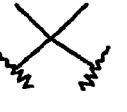
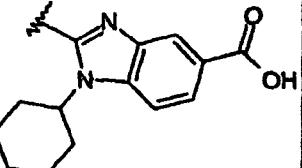
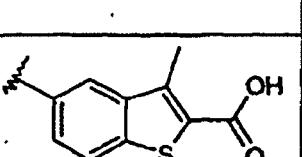
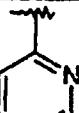
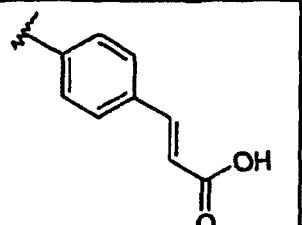
Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
7008				C	B	596,2
7009				C	B	603,3
7010				C	B	617,3
7011				C	B	577,3
7012				C	B	590,3
7013				C	B	631,3
7014				C	B	591,3
7015				C	B	604,3
7016				C	B	617,3

Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
7017				C	B	631,3
7018				C	B	591,4
7019				C	B	608,3
7020				C	B	617,3
7021				C	B	631,3
7022				C	B	591,3
7023				C	B	604,4
7024				C	B	618,3
7025				C	B	632,3

Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
7026				C	B	592,3
7027				C	B	605,3
7028				C	B	617,3
7029				C	B	631,3
7030				C	B	591,4
7031				C	B	604,3
7032				C	B	617,3
7033				C	B	631,4

Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>9</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
7034				C	B	591,4
7035				C	B	604,3
7036				C	B	604,3
7037				C	B	618,3
7038				C	B	578,3
7039				C	B	613,3
7040				C	B	603,3
7041				C	B	617,3
7042				A	A	631,3

Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> X R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
7043				A	A	645,4
7044				A	A	605,4
7045				A	A	618,4
7046				C	--	650,2
7047				C	B	609,3
7048				C	B	623,3
7049				C	B	583,3
7050				C	B	617,4

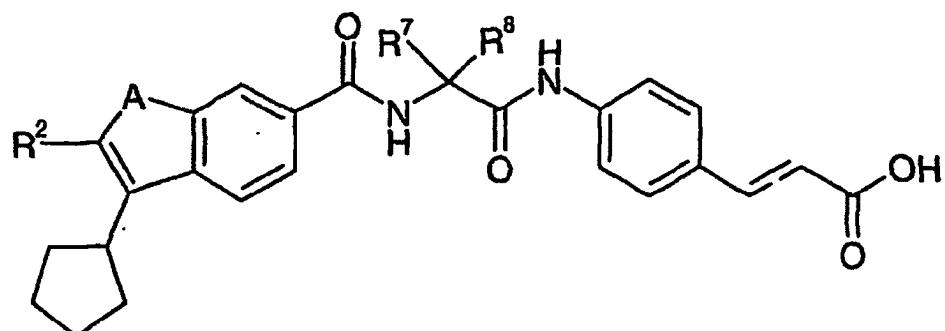
Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
7051				C	B	604,4
7052				C	B	622,3
7053				C	B	582,3
7054				C	B	595,3
7055				B	A	571,3
7056				A	--	647,4
7057				C	B	636,3
7058				C	B	592,4

Verb. #	$\text{R}^2$	$\text{R}^7$ $\text{R}^8$	Q	$\text{IC}_{50}$	$\text{EC}_{50}$	$m/z$ ( $\text{M}+\text{H})^+$
7059				C	A	601,4
7060				C	B	620,5
7061				C	B	637,3
7062				C	--	577,4
7063				B	--	592,4
7064				C	B	607,3
7065				B	A	586,4
7066				A	A	634,4
7067				C	--	615,4

Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
7068				C	B	572,4
7069				C	B	600,4
7070				B	--	518,4
7071				C	--	509,3
7072				C	--	509,4
7073				B	--	493,4
7075				C	--	620,5
7076				C		536,4

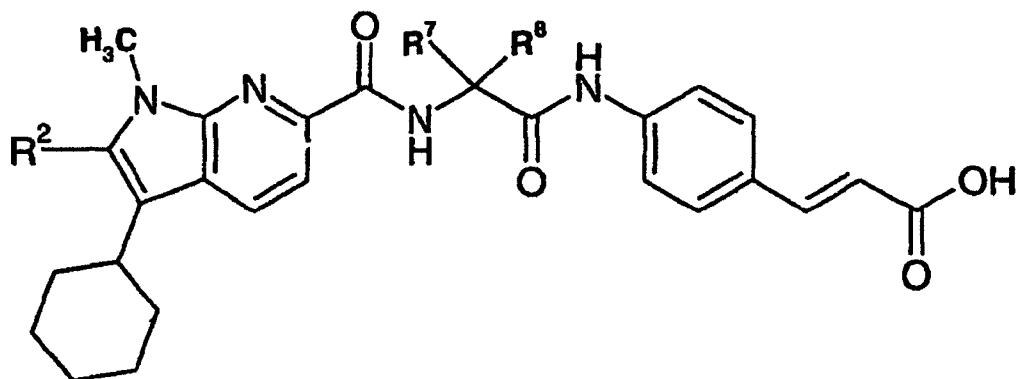
Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
7077				C	B	532,4
7078				B	--	575,3
7079				C	B	561,3
7080				C	A	508,5
7081				C	A	522,3
7082				C	--	594,2
7083				C	--	537,3

Tabelle 8



Verb. #	A	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
8001	S			A	A	566,3
8002	S			A	A	554,3
8003	S			B	-	555,3
8004	S			C	-	543,3
8005	O			A	-	550,3
8006	O			A	-	538,3

Tabelle 9



Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	m/z (M+H) <sup>+</sup>
9001			B	-	591,4
9002			C	B	567,4

## Sequenzlistung

<110> Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.

<120> Virale Polymeraseinhibitoren

<130> 13/090

<140> 60/307,674

<141> 25-07-2001

<150> 60/338,061

<151> 12-07-2001

<160> 4

<170> FastSeq für Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 621

<212> PRT

<213> HCV NS5B

<400> 1

Met	Ser	Tyr	Tyr	His	His	His	His	Asp	Tyr	Asp	Ile	Pro	Thr
1				5			10				15		
Thr	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Ala	Met	Asp	Pro	Glu	Phe
.	.	.	.	20	.	.	25	.	25	.	30	.	30
Ser	Tyr	Thr	Trp	Thr	Gly	Ala	Leu	Ile	Thr	Pro	Cys	Ala	Glu
35					40				40		45		45
Ser	Gln	Leu	Pro	Ile	Asn	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Leu	Val	Arg
50					55				55		60		60
Asn	Met	Val	Tyr	Ser	Thr	Thr	Ser	Arg	Ser	Ala	Ala	Leu	Arg
65					70			75	.	75		80	
Lys	Val	Thr	Phe	Asp	Arg	Leu	Gln	Val	Leu	Asp	Asp	His	Tyr
					85			90	.	90		95	
Val	Leu	Lys	Glu	Met	Lys	Ala	Lys	Ala	Ser	Thr	Val	Lys	Ala
100					105			105		105		110	
Leu	Ser	Val	Glu	Glu	Ala	Cys	Lys	Leu	Thr	Pro	Pro	His	Ser
115					120			120		120		125	
Ser	Lys	Phe	Gly	Tyr	Gly	Ala	Lys	Asp	Val	Arg	Asn	Leu	Ser
130					135			135		140		140	
Ala	Val	Asp	His	Ile	Arg	Ser	Val	Trp	Lys	Asp	Leu	Leu	Glu
145					150			150		155		160	
Glu	Thr	Pro	Ile	Asp	Thr	Thr	Ile	Met	Ala	Lys	Asn	Glu	Val
							165		170		175		175
Val	Gln	Pro	Glu	Lys	Gly	Gly	Arg	Lys	Pro	Ala	Arg	Leu	Ile
180							180		185		190		190
Pro	Asp	Leu	Gly	Val	Arg	Val	Cys	Glu	Lys	Met	Ala	Leu	Tyr
195							195		200		205		205
Val	Ser	Thr	Leu	Pro	Gln	Ala	Val	Met	Gly	Ser	Ser	Tyr	Gly
210							210		215		220		220
Tyr	Ser	Pro	Lys	Gln	Arg	Val	Glu	Phe	Leu	Val	Asn	Ala	Trp
225							225		230		235		240
Lys	Lys	Cys	Pro	Met	Gly	Phe	Ser	Tyr	Asp	Thr	Arg	Cys	Phe
							245		250	.	250		255
Thr	Val	Thr	Glu	Ser	Asp	Ile	Arg	Val	Glu	Glu	Ser	Ile	Tyr
							260		265	.	265		270
Cys	Asp	Leu	Ala	Pro	Glu	Ala	Arg	Gln	Ala	Ile	Lys	Ser	Leu
													Thr
													Glu

275	280	285	
Arg Leu Tyr Ile Gly Gly Pro	Leu Thr Asn Ser Lys	Gly Gln Asn Cys	
290	295	300	
Gly Tyr Arg Arg Cys Arg Ala Ser Gly Val	Leu Thr Thr Ser Cys Gly		
305	310	315	320
Asn Thr Leu Thr Cys Tyr Leu Lys Ala Ser Ala Ala Cys Arg Ala Ala			
325	330	335	
Lys Leu Gln Asp Cys Thr Met Leu Val Asn Gly Asp Asp	Leu Val Val		
340	345	350	
Ile Cys Glu Ser Ala Gly Thr Gln Glu Asp Ala Ala Asn Leu Arg Val			
355	360	365	
Phe Thr Glu Ala Met Thr Arg Tyr Ser Ala Pro Pro	Gly Asp Leu Pro		
370	375	380	
Gln Pro Glu Tyr Asp Leu Glu Leu Ile Thr Ser Cys Ser Ser Asn Val			
385	390	395	400
Ser Val Ala His Asp Ala Ser Gly Lys Arg Val Tyr Tyr Leu Thr Arg			
405	410	415	
Asp Pro Thr Thr Pro Leu Ala Arg Ala Ala Trp Glu Thr Ala Arg His			
420	425	430	
Thr Pro Ile Asn Ser Trp Leu Gly Asn Ile Ile Met Tyr Ala Pro Thr			
435	440	445	
Leu Trp Ala Arg Met Val Leu Met Thr His Phe Phe Ser Ile Leu Leu			
450	455	460	
Ala Gln Glu Gln Leu Glu Lys Ala Leu Asp Cys Gln Ile Tyr Gly Ala			
465	470	475	480
Cys Tyr Ser Ile Glu Pro Leu Asp Leu Pro Gln Ile Ile Glu Arg Leu			
485	490	495	
His Gly Leu Ser Ala Phe Ser Leu His Ser Tyr Ser Pro Gly Glu Ile			
500	505	510	
Asn Arg Val Ala Ser Cys Leu Arg Lys Leu Gly Val Pro Pro Leu Arg			
515	520	525	
Val Trp Arg His Arg Ala Arg Ser Val Arg Ala Lys Leu Leu Ser Gln			
530	535	540	
Gly Gly Arg Ala Ala Thr Cys Gly Lys Tyr Leu Phe Asn Trp Ala Val			
545	550	555	560
Arg Thr Lys Leu Lys Leu Thr Pro Ile Pro Ala Ala Ser Arg Leu Asp			
565	570	575	
Leu Ser Gly Trp Phe Val Ala Gly Tyr Asn Gly Gly Asp Ile Tyr His			
580	585	590	
Ser Leu Ser Arg Ala Arg Pro Arg Trp Phe Met Leu Cys Leu Leu Leu			
595	600	605	
Leu Ser Val Gly Val Gly Ile Tyr Leu Leu Pro Asn Arg			
610	615	620	

<210> 2  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Vorwärts-Primer

<400> 2

acgcagaaaag cgtctagcca tggcgtagt

30

<210> 3  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Reverse-Primer

&lt;400&gt; 3

**tcccggggca ctcgcaagca ccctatcagg**

30

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 26

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; PUTR-Sonde

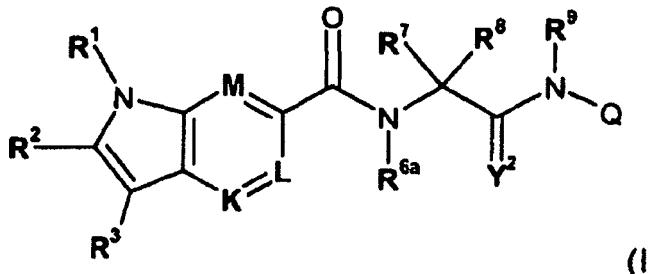
&lt;400&gt; 4

**tggtctgcgg aaccggtag tacacc**

26

**Patentansprüche**

1. Enantiomer, Diastereoisomer oder Tautomer einer Verbindung, dargestellt durch die Formel II:



(II)

worin:

 $R^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit:-Halogen,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$  oder  $N(R^{12})_2$ , worin  $R^{11}$  und jedes  $R^{12}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het, wobei das Aryl oder Het gegebenenfalls mit  $R^{10}$  substituiert ist; oderbeide  $R^{12}$  werden kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie beide gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; $R^2$  ist ausgewählt aus: Halogen,  $R^{21}$ ,  $OR^{21}$ ,  $SR^{21}$ ,  $COOR^{21}$ ,  $SO_2N(R^{22})_2$ ,  $N(R^{22})_2$ ,  $CON(R^{22})_2$ ,  $NR^{22}C(O)R^{22}$  oder  $NR^{22}C(O)NR^{22}$ , worin  $R^{21}$  und jedes  $R^{22}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, Haloalkyl, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{2-6}$ )-Alkinyl, ( $C_{5-7}$ )-Cycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het, wobei  $R^{21}$  und  $R^{22}$  gegebenenfalls mit  $R^{20}$  substituiert sind;oder beide  $R^{22}$  sind miteinander und an den Stickstoff, an den sie beide gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; $R^3$  ist ausgewählt aus ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{5-7}$ )-Cycloalkenyl, ( $C_{6-10}$ )-Bicycloalkyl, ( $C_{6-10}$ )-Bicycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Aryl, Het, Alkylaryl und Alkyl-Het gegebenenfalls mit 1 bis 4 Substituenten substituiert sind, ausgewählt aus: Halogen odera) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit:- $OR^{31}$  oder  $SR^{31}$ , worin  $R^{31}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ -Alkyl), ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het; oder- $N(R^{32})_2$ , worin jedes  $R^{32}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het; oder beide  $R^{32}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;b)  $OR^{33}$ , worin  $R^{33}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het;d)  $SR^{34}$ , worin  $R^{34}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het; undd)  $N(R^{35})_2$ , worin jedes  $R^{35}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het; oder beide  $R^{35}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;K ist N oder  $CR^4$ , worin  $R^4$  ist: H, Halogen, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, oder  $R^4$  ist  $OR^{41}$  oder  $SR^{41}$ ,  $COR^{41}$  oder  $NR^{41}COR^{41}$ , worin jedes  $R^{41}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl; oder  $R^4$  ist  $NR^{42}R^{43}$ , worin  $R^{42}$  und  $R^{43}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, oder beide  $R^{42}$  und  $R^{43}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Hetero-

cyclus zu bilden;

L ist N oder CR<sup>5</sup>, worin R<sup>5</sup> dieselbe Definition wie das oben definierte R<sup>4</sup> aufweist;

M ist N oder CR<sup>7</sup>, worin R<sup>7</sup> dieselbe Definition wie das oben definierte R<sup>4</sup> aufweist;

R<sup>6a</sup> ist H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl;

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> sind jeweils unabhängig H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het, worin das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het gegebenenfalls mit R<sup>70</sup> substituiert sind;

oder

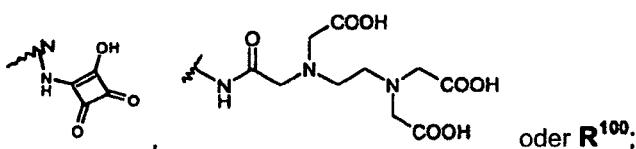
R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> sind kovalent miteinander gebunden, um ein zweites (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, zu bilden; oder eines von R<sup>7</sup> oder R<sup>8</sup> ist kovalent an R<sup>6a</sup> gebunden, um einen stickstoffhaltigen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus zu bilden;

Y<sup>2</sup> ist O oder S;

R<sup>9</sup> ist H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het, wovon sämtliche gegebenenfalls mit R<sup>90</sup> substituiert sind; oder

R<sup>9</sup> ist kovalent an entweder R<sup>7</sup> oder R<sup>8</sup> gebunden, um einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus zu bilden;

Q ist ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-CONH-aryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-CONH-Het, wovon sämtliche gegebenenfalls substituiert sind mit:



oder ein Salz oder ein Derivat hiervon;

worin Het definiert ist als 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, oder ein 9- oder 10-gliedriger Heterobicyclus mit 1 bis 5 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S; und worin R<sup>70</sup> ausgewählt ist aus:

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano, Azido; oder

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind;

b) OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup>, worin jedes R<sup>108</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder beide R<sup>108</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin R<sup>111</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, und R<sup>112</sup> ist: H, CN, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, COOR<sup>115</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup>, worin R<sup>115</sup> ist: (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup>, worin R<sup>116</sup> und R<sup>117</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, worin R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder R<sup>118</sup> ist kovalent an R<sup>119</sup> und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup>, worin R<sup>121</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist; und R<sup>122</sup> ist OR<sup>123</sup> oder

$N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist; H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $R^{124}$  ist OH oder O( $C_{1-6}$ -Alkyl) oder beide  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

i)  $COR^{127}$ , worin  $R^{127}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

j)  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl und ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

l) Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert sind, worin  $R^{150}$  ausgewählt ist aus:

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen,  $NO_2$ , Cyano, Azido; oder

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{2-8}$ )-Alkinyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert sind;

b)  $OR^{104}$ , worin  $R^{104}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

d)  $SR^{108}$ ,  $SO_2N(R^{108})_2$ , worin  $R^{108}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das Alkyl oder Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin  $R^{111}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, und  $R^{112}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het,  $COOR^{115}$  oder  $SO_2R^{115}$ , worin  $R^{115}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

f)  $NR^{116}COR^{117}$ , worin  $R^{116}$  und  $R^{117}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

g)  $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ , worin  $R^{118}$ ,  $R^{119}$  und  $R^{120}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl; oder  $R^{119}$  und  $R^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das Alkyl oder Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; oder  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder  $R^{124}$  ist OH oder O( $C_{1-6}$ -Alkyl) oder beide  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

j) Tetrazol,  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl und ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; und

k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; worin  $R^{160}$  definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus: Tetrazol, Halogen, CN,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Haloalkyl,  $COOR^{161}$ ,  $OR^{161}$ ,  $N(R^{162})_2$  oder  $CON(R^{162})_2$ , worin  $R^{161}$  und jedes  $R^{162}$  unabhängig ist: H oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl;

$R^{10}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{90}$  und  $R^{100}$  jeweils definiert sind als:

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen,  $OPO_3H$ ,  $NO_2$ , Cyano, Azido,  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NH)NH(C_{1-6})$ -Alkyl oder  $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ -Alkyl; oder

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{2-8}$ )-Alkinyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, von denen sämtliche mit  $R^{150}$  substituiert sind;

b)  $OR^{104}$ , worin  $R^{104}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

nenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

c) OCOR<sup>105</sup>, worin R<sup>105</sup> ist: (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup>, worin jedes R<sup>108</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder C<sub>(1-6)</sub>-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder beide R<sup>108</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit Rq<sup>150</sup> substituiert ist;

e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin R<sup>111</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, und R<sup>112</sup> ist: H, CN, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, COOR<sup>115</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup>, worin R<sup>115</sup> ist: (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup>, worin R<sup>116</sup> und R<sup>117</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, C<sub>(1-6)</sub>-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, worin R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, C<sub>(1-6)</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het; oder R<sup>118</sup> ist kovalent an R<sup>119</sup> und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

wobei das Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>(1-6)</sub>-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup>, worin R<sup>121</sup> und R<sup>122</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkyl-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

oder R<sup>122</sup> ist OR<sup>123</sup> oder N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>123</sup> und jedes R<sup>124</sup> unabhängig ist; H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het; oder R<sup>124</sup> ist OH oder O(C<sub>1-6</sub>-Alkyl) oder beide R<sup>124</sup> sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclicus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

i) COR<sup>127</sup>, worin R<sup>127</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

j) COOR<sup>128</sup>, worin R<sup>128</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl und (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup>, worin R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> unabhängig sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder beide R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclicus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;

l) Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, die sämtlich gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind, wobei R<sup>150</sup> definiert ist als:

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, OPO<sub>3</sub>H, NO<sub>2</sub>, Cyano, Azido, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder C(=NH)NHCO(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl; oder

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert sind;

b) OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist;

c) OCOR<sup>105</sup>, worin R<sup>105</sup> ist: (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist;

d) SR<sup>108</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>N(R<sup>108</sup>)C(O)R<sup>108</sup>, worin jedes R<sup>108</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloal-

kyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{108}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin  $R^{111}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, und  $R^{112}$  ist: H, CN, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het,  $COOR^{115}$  oder  $SO_2R^{115}$ , worin  $R^{115}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

f)  $NR^{116}COR^{117}$ , worin  $R^{116}$  und  $R^{117}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

g)  $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ , worin  $R^{118}$ ,  $R^{119}$  und  $R^{120}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $R^{118}$  ist kovalent an  $R^{119}$  und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder  $R^{119}$  und  $R^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;

wobei das Alkyl, Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  und  $R^{122}$  jeweils ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; oder  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $R^{124}$  ist OH oder  $O(C_{1-6}$ -Alkyl) oder bei den  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

i)  $COR^{127}$ , worin  $R^{127}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;

j) Tetrazol,  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl und ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; und

k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; und

worin  $R^{160}$  definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus: Tetrazol, Halogen, CN,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Haloalkyl,  $COOR^{161}$ ,  $SO_3H$ ,  $SR^{161}$ ,  $SO_2R^{161}$ ,  $OR^{161}$ ,  $N(R^{162})_2$ ,  $SO_2N(R^{162})_2$ ,  $NR^{162}COR^{162}$  oder  $CON(R^{162})_2$ , worin  $R^{161}$  und jedes  $R^{162}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl; oder beide  $R^{162}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder ein Salz hiervon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin M, K und L CH oder N darstellen.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin M, K und L CH darstellen.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R^1$  ausgewählt ist aus: H oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl.

5. Verbindung nach Anspruch 4, worin  $R^1$  H,  $CH_3$ , Isopropyl oder Isobutyl darstellt.

6. Verbindung nach Anspruch 5, worin  $R^1$  H oder  $CH_3$  darstellt.

7. Verbindung nach Anspruch 6, worin  $R^1$   $CH_3$  darstellt.

8. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R^2 CON(R^{22})_2$  darstellt, worin jedes  $R^{22}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Al-

kyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{5-7}$ )-Cycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het, oder beide  $R^{22}$  sind miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, zu bilden; oder  $R^2$  ist ausgewählt aus: H, Halogen, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, Haloalkyl, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{5-7}$ )-Cycloalke-nyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het, worin jedes Alkyl, Haloalkyl, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{5-7}$ )-Cycloalkenyl, Aryl oder Het gegebenenfalls mit  $R^{20}$  substituiert ist, worin  $R^{20}$  definiert ist als:

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen,  $NO_2$ , Cyano, Azido,  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NH)NH(C_{1-6})$ -Alkyl oder  $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ -Alkyl; oder

– 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{2-8}$ )-Alkinyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert sind;

b)  $OR^{104}$ , worin  $R^{104}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Al-kylyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gege- benenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

c)  $OCOR^{105}$ , worin  $R^{105}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

d)  $SR^{108}$ ,  $SO_2N(R^{108})_2$  oder  $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ , worin jedes  $R^{108}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloal-kylyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, oder beide  $R^{108}$  sind kova- lент miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin  $R^{111}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Al-kylyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, und  $R^{112}$  ist: H, CN, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het,  $COOR^{115}$  oder  $SO_2R^{115}$ , worin  $R^{115}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kova- lент miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

f)  $NR^{116}COR^{117}$ , worin  $R^{116}$  und  $R^{117}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cyclo-alkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

g)  $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ , worin  $R^{118}$ ,  $R^{119}$  und  $R^{120}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Al-kylyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $R^{118}$  ist kovalent an  $R^{119}$  und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder  $R^{119}$  und  $R^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebun- den, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Al-kylyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  und  $R^{122}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloal-kylyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkyl-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist; oder  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Al-kylyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $R^{124}$  ist OH oder  $O(C_{1-6}$ -Alkyl) oder bei- de  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bil- den, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Hete- rocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

i)  $COR^{127}$ , worin  $R^{127}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Al-kylyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gege- benenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

j)  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Al-kylyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl und ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cyclo-alkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyc- lus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

l) Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert sind, worin  $R^{150}$  ist:

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen,  $NO_2$ , Cyano oder Azido; oder

– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

- a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{2-8}$ )-Alkinyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert sind;
  - b)  $OR^{104}$ , worin  $R^{104}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das Alkyl oder Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
  - d)  $SR^{108}$ ,  $SO_2N(R^{108})_2$  oder  $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ , worin jedes  $R^{108}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, oder beide  $R^{108}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
  - e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin  $R^{111}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, und  $R^{112}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl,  $COOR^{115}$  oder  $SO_2R^{115}$ , worin  $R^{115}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
  - f)  $NR^{116}COR^{117}$ , worin  $R^{116}$  und  $R^{117}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl und ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
  - g)  $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ , worin  $R^{118}$ ,  $R^{119}$  und  $R^{120}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl; oder  $R^{118}$  kovalent an  $R^{119}$  und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden ist, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder  $R^{119}$  und  $R^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
  - h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; oder  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ ,  $R^{123}$  worin  $R^{124}$  und jedes R unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder beide  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
  - i)  $COR^{127}$ , worin  $R^{127}$  H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl ist, wobei das Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
  - j)  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl und ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; und
  - k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- worin  $R^{160}$  definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus:
- Halogen, CN,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Haloalkyl,  $COOR^{161}$ ,  $OR^{161}$ ,  $N(R^{162})_2$ ,  $SO_2N(R^{162})_2$ ,  $NR^{162}COR^{162}$  oder  $CON(R^{162})_2$ , worin  $R^{161}$  und jedes  $R^{162}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl; oder beide  $R^{162}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden.

9. Verbindung nach Anspruch 8, worin  $R^2$  ausgewählt ist aus: Aryl oder Het, jedes gegebenenfalls monosubstituiert oder disubstituiert mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Haloalkyl,  $N_3$  oder

- a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH oder  $O(C_{1-6})$ -alkyl;
- b) ( $C_{1-6}$ )-Alkoxy;
- e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder  $R^{112}$  ist ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkylaryl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het; oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden, wobei jedes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, Alkylaryl oder Alkyl-Het gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder:
- $OR^{2h}$  oder  $N(R^{2h})_2$  ist, worin jedes  $R^{2h}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, oder beide  $R^{2h}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocyclus zu bilden;
- f)  $NHCOR^{117}$ , worin  $R^{117}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl;
- i) CO-Aryl; und
- k)  $CONH_2$ ,  $CONH(C_{1-6}$ -Alkyl),  $CON(C_{1-6}$ -Alkyl) $_2$ , CONH-Aryl oder  $CONHC_{1-6}$ -Alkylaryl.

10. Verbindung nach Anspruch 9, worin  $R^2$  Aryl oder Het darstellt, jedes gegebenenfalls monosubstituiert oder disubstituiert mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Halogen, Haloalkyl oder

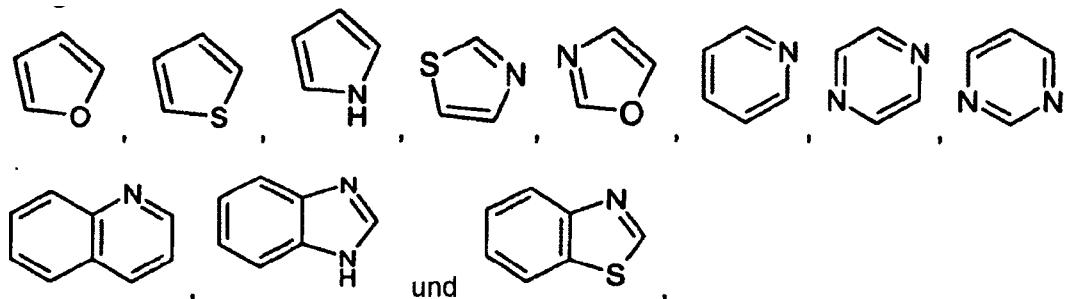
- a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit OH oder  $O(C_{1-6})$ -alkyl;

b) ( $C_{1-6}$ )-Alkoxy; und

e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder R<sup>112</sup> ist ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ )-Alkyaryl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-Het; oder beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocycus zu bilden, wobei jedes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, Alkyaryl oder Alkyl-Het gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder:

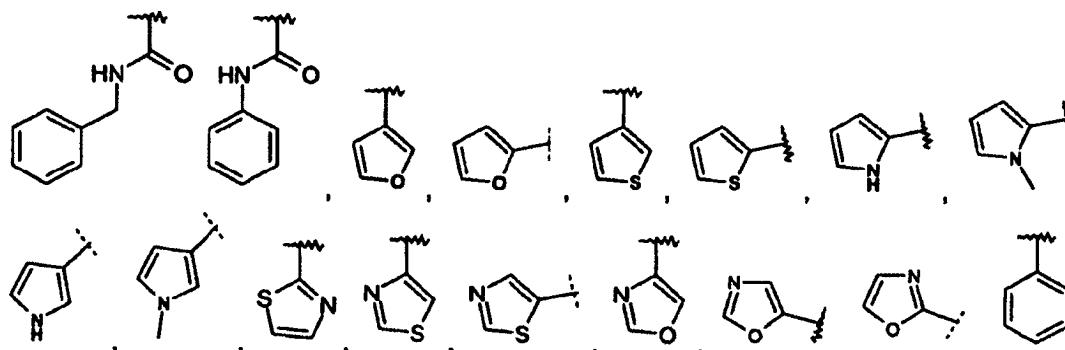
– OR<sup>2h</sup> oder N(R<sup>2h</sup>)<sub>2</sub> ist, worin jedes R<sup>2h</sup> unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, oder beide R<sup>2h</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen Stickstoff-enthaltenden Heterocycus zu bilden.

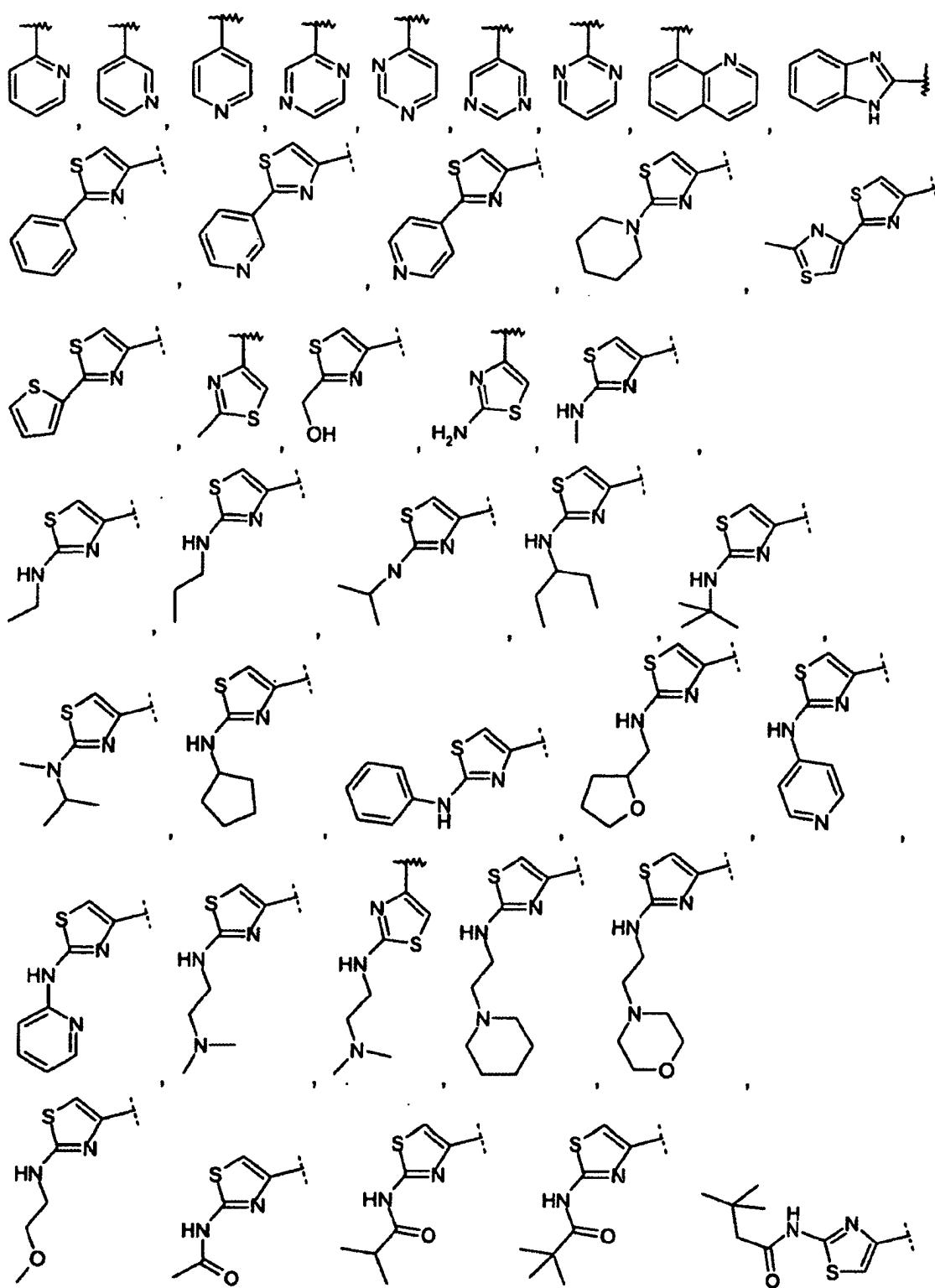
11. Verbindung nach Anspruch 10, worin R<sup>2</sup> Phenyl darstellt oder einen Heterocycus, ausgewählt aus:

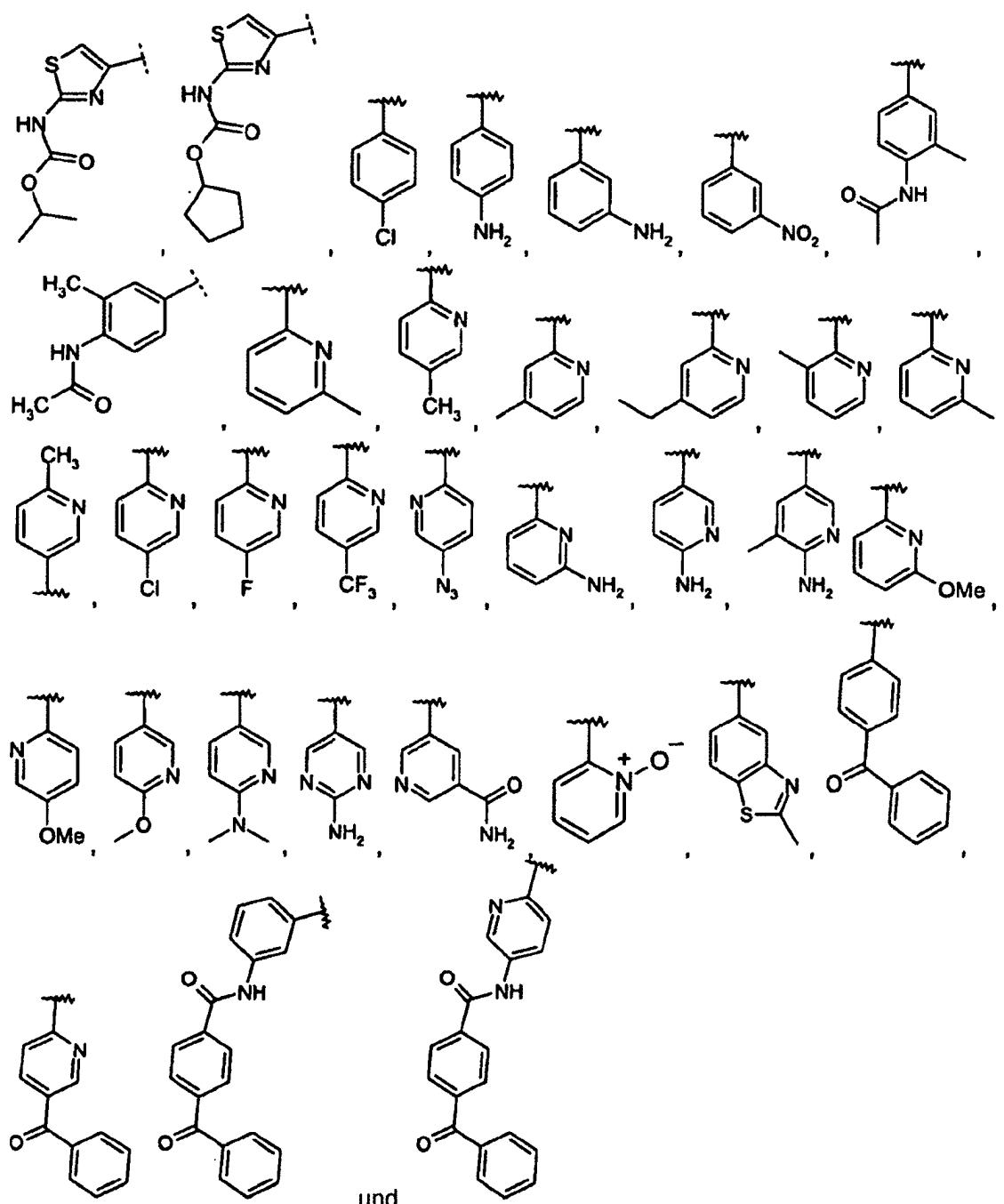


wovon sämtliche gegebenenfalls wie in Anspruch 10 definiert sind.

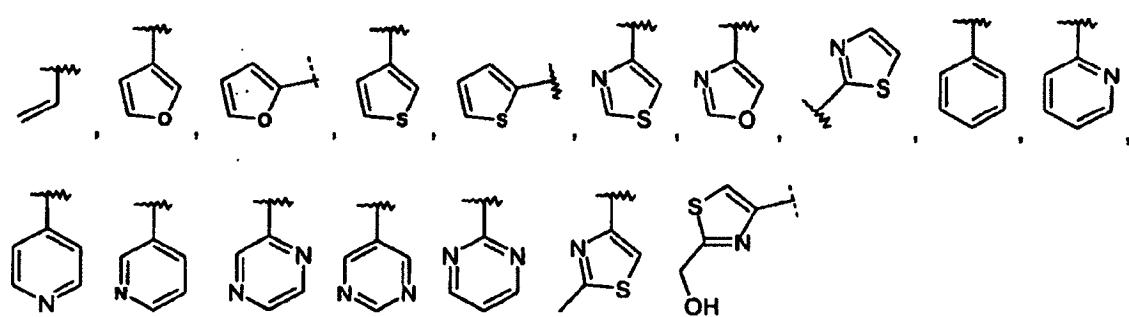
12. Verbindung nach Anspruch 1 oder 8, worin R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus: H, Br, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH=CH<sub>2</sub>.

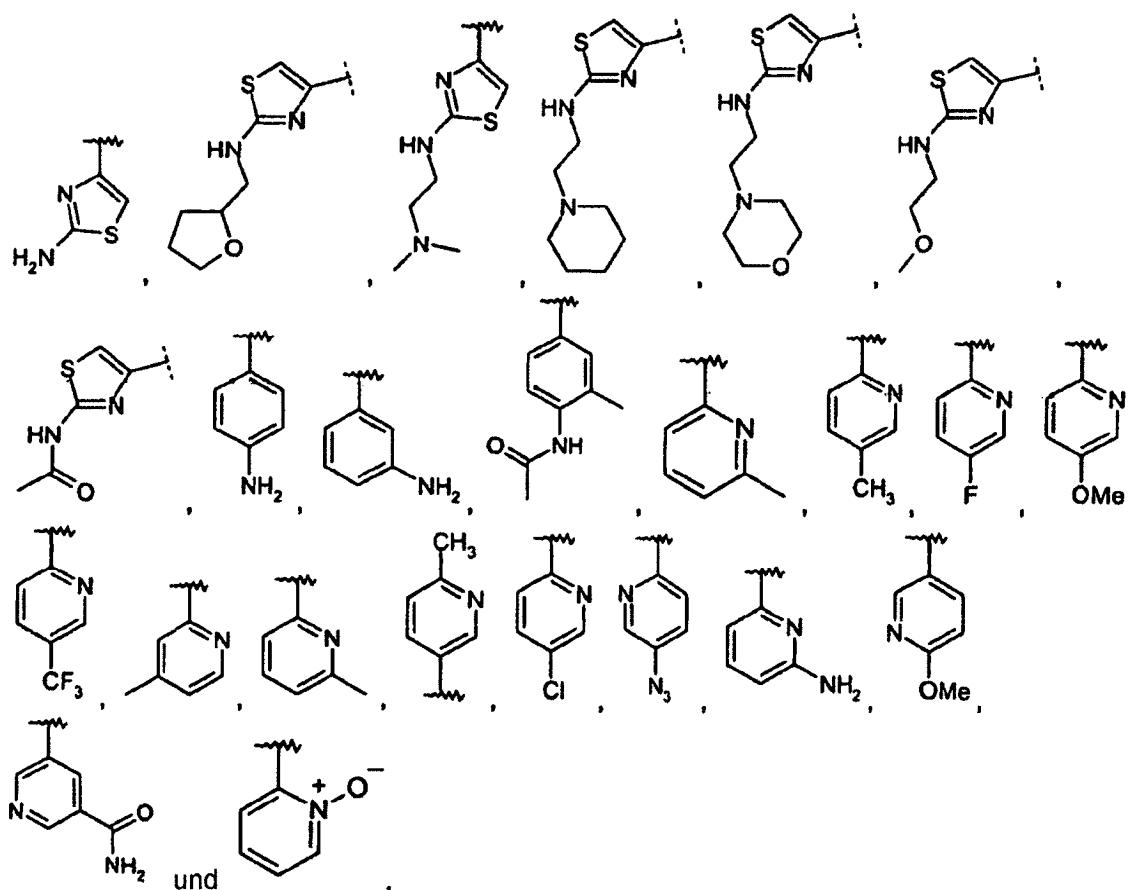




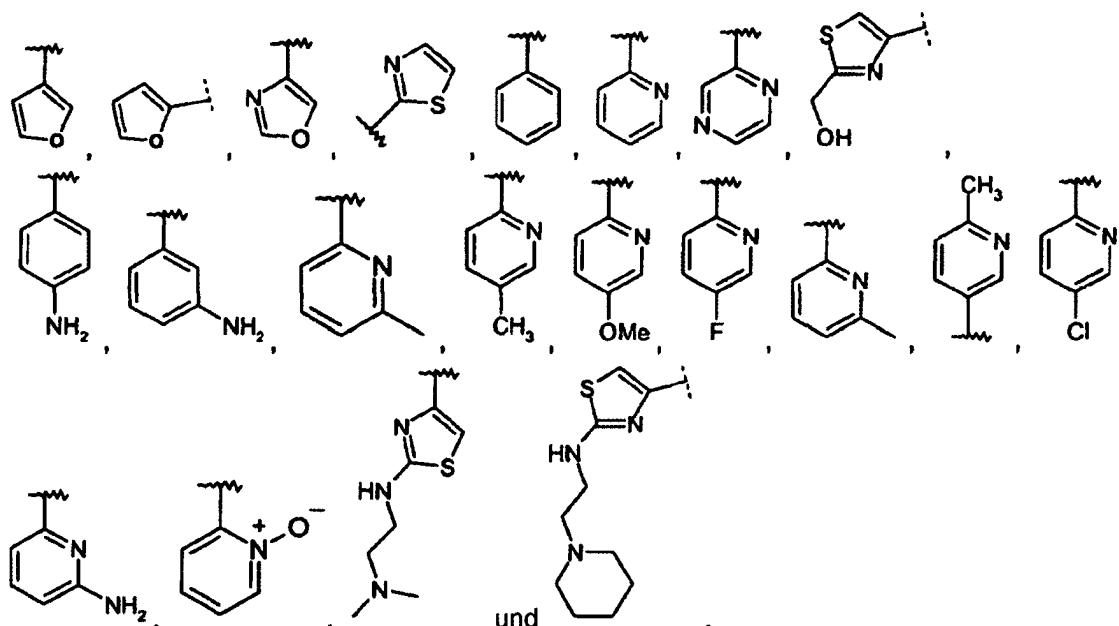


13. Verbindung nach Anspruch 12, worin R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus:





14. Verbindung nach Anspruch 13, worin R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus:



15. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus: (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkenyl, (C<sub>6-10</sub>)-Bicycloalkyl, (C<sub>6-10</sub>)-Bicycloalkenyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het.

16. Verbindung nach Anspruch 15, worin R<sup>3</sup> (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl darstellt.

17. Verbindung nach Anspruch 16, worin R<sup>3</sup> Cyclopentyl oder Cyclohexyl darstellt.

18. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sup>6a</sup> H darstellt.

19. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils unabhängig sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Haloalkyl,

(C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het, von denen sämtliche gegebenenfalls mit 1 bis 4 Substituenten substituiert sind, ausgewählt aus Halogen oder:

a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl; und

b) N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>8a</sup>, COOR<sup>8a</sup>, CON(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, worin jedes R<sup>8a</sup> oder R<sup>8a'</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, oder jedes R<sup>8a'</sup> ist unabhängig miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder R<sup>8a''</sup> ist unabhängig: (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl; oder R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> sind kovalent miteinander gebunden, um (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, N und S, zu bilden.

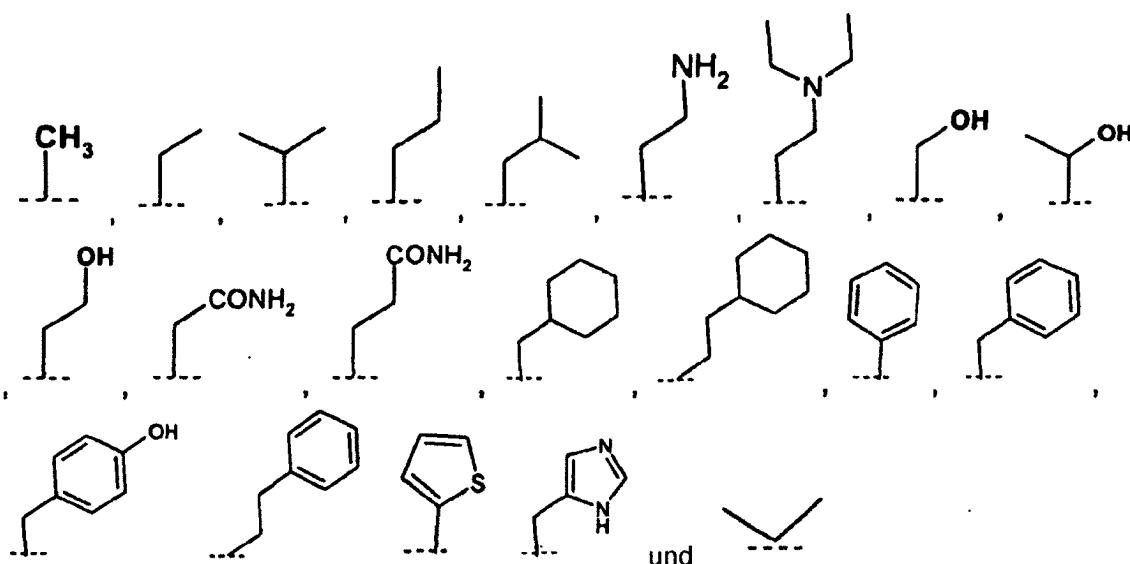
20. Verbindung nach Anspruch 19, worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils unabhängig sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het, oder R<sup>7</sup> oder R<sup>8</sup> sind kovalent miteinander gebunden, um Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Pyrrolidin, Piperidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran oder Pentamethylensulfid zu bilden;

worin das Alkyl, Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-Het gegebenenfalls monosubstituiert ist mit Substituenten, ausgewählt aus:

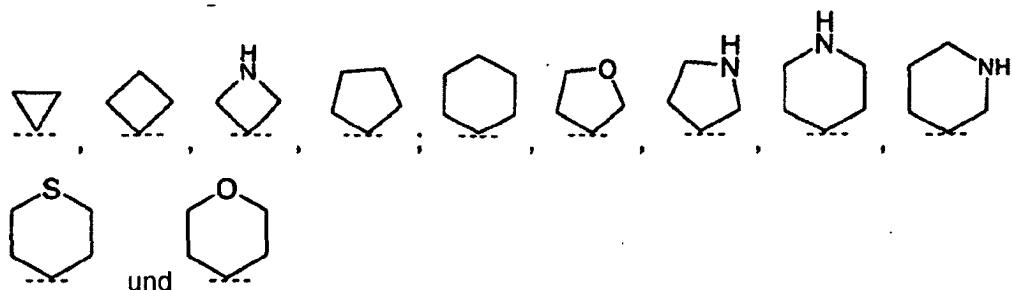
a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl; und

b) NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> oder COCH<sub>3</sub>.

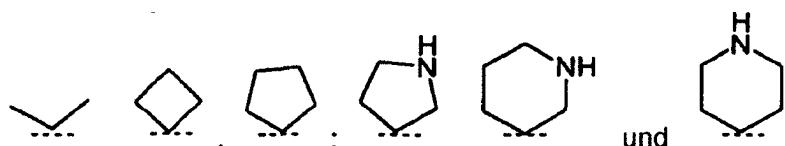
21. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> ausgewählt sind aus:



oder R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden zusammen:



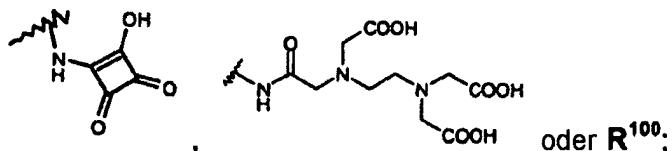
22. Verbindung nach Anspruch 21, worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> ausgewählt sind aus:



23. Verbindung nach Anspruch 21, worin R<sup>9</sup> H darstellt oder R<sup>9</sup> kovalent entweder an R<sup>7</sup> oder R<sup>8</sup> gebunden ist, um einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus zu bilden.

24. Verbindung nach Anspruch 23, worin R<sup>9</sup> H darstellt.

25. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylaryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het darstellt, von denen sämtliche gegebenenfalls substituiert sind mit:



worin R<sup>100</sup> darstellt:

- 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano oder Azido; oder
- 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:
  - a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind;
  - b) OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
  - d) SR<sup>108</sup>, worin R<sup>108</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, die sämtlich gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind;
  - e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin jedes R<sup>111</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, und R<sup>112</sup> ist: H, CN, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, COOR<sup>115</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>115</sup>, worin R<sup>115</sup> ist: (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het, oder beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
  - f) NR<sup>116</sup>COR<sup>117</sup>, worin R<sup>116</sup> und R<sup>117</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
  - g) NR<sup>118</sup>CONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, worin R<sup>118</sup>, R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder R<sup>118</sup> ist kovalent an R<sup>119</sup> und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;
- oder R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden;
- wobei das Alkyl, Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- h) NR<sup>121</sup>COCOR<sup>122</sup>, worin R<sup>121</sup> und R<sup>122</sup> jeweils sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- oder R<sup>122</sup> ist OR<sup>123</sup> oder N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>123</sup> und jedes R<sup>124</sup> unabhängig ist; H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het; oder R<sup>124</sup> ist OH oder O(C<sub>1-6</sub>-Alkyl) oder beide R<sup>124</sup> sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- j) COOR<sup>128</sup>, worin R<sup>128</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, wobei das (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl und (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup>, worin R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> unabhängig sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, oder beide R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist;
- l) Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het, die sämtlich gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind, wobei R<sup>150</sup> ausgewählt ist aus:
  - 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano oder Azido; oder
  - 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:
    - a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Spirocycloalkyl, gegebenenfalls enthaltend 1 oder 2 Heteroatome, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit

$R^{160}$  substituiert sind;

- b)  $OR^{104}$ , worin  $R^{104}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- d)  $SR^{108}$ ,  $SO_2N(R^{108})_2$  oder  $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ , worin jedes  $R^{108}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, oder beide  $R^{108}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- e)  $NR^{111}R^{112}$ , worin jedes  $R^{111}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, und  $R^{112}$  ist: H, CN, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder  $SO_2R^{115}$ , worin  $R^{115}$  ist: ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, oder beide  $R^{111}$  und  $R^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- f)  $NR^{116}COR^{117}$ , worin  $R^{116}$  und  $R^{117}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- g)  $NR^{118}CONR^{119}R^{120}$ , worin  $R^{118}$ ,  $R^{119}$  und  $R^{120}$  jeweils sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $R^{118}$  ist kovalent an  $R^{119}$  und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; oder  $R^{119}$  und  $R^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- h)  $NR^{121}COCOR^{122}$ , worin  $R^{121}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert, und  $R^{122}$  ist  $OR^{123}$  oder  $N(R^{124})_2$ , worin  $R^{123}$  und jedes  $R^{124}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, oder  $R^{124}$  ist OH oder  $O(C_{1-6}$ -Alkyl) oder beide  $R^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- j) Tetrazol,  $COOR^{128}$ , worin  $R^{128}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl und ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist; und
- k)  $CONR^{129}R^{130}$ , worin  $R^{129}$  und  $R^{130}$  unabhängig sind: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, oder beide  $R^{129}$  und  $R^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{160}$  substituiert ist;
- worin  $R^{160}$  definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus:
- Tetrazol, Halogen, CN,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Haloalkyl,  $COOR^{161}$ ,  $SO_3H$ ,  $SR^{161}$ ,  $SO_2R^{161}$ ,  $OR^{161}$ ,  $N(R^{162})_2$ ,  $SO_2N(R^{162})_2$ ,  $NR^{162}COR^{162}$  oder  $CON(R^{162})_2$ , worin  $R^{161}$  und jedes  $R^{162}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl; oder beide  $R^{162}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus zu bilden.

26. Verbindung nach Anspruch 1, worin Q ein 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het darstellt, von denen sämtliche gegebenenfalls substituiert sind mit:

- 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen,  $NO_2$ , Cyano oder Azido; oder
- 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus:

- a) ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder Haloalkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $C_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $C_{2-8}$ )-Alkinyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert sind;
- b)  $OR^{104}$ , worin  $R^{104}$  ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Het gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;
- d)  $SR^{108}$ ,  $SO_2N(R^{108})_2$  oder  $SO_2N(R^{108})C(O)R^{108}$ , worin jedes  $R^{108}$  unabhängig ist: H, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl-( $C_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $R^{108}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $C_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $R^{150}$  substituiert ist;

- e)  $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ , worin  $\text{R}^{111}$  ist: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het, und  $\text{R}^{112}$  ist: H, CN, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het,  $\text{COOR}^{115}$  oder  $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ , worin  $\text{R}^{115}$  ist: ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $\text{R}^{111}$  und  $\text{R}^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $\text{R}^{150}$  substituiert ist;
- f)  $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ , worin  $\text{R}^{116}$  und  $\text{R}^{117}$  jeweils sind: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $\text{R}^{150}$  substituiert ist;
- g)  $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ , worin  $\text{R}^{118}$ ,  $\text{R}^{119}$  und  $\text{R}^{120}$  jeweils sind: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $\text{R}^{119}$  und  $\text{R}^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $\text{R}^{150}$  substituiert ist;
- h)  $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ , worin  $\text{R}^{121}$  ist: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, gegebenenfalls mit  $\text{R}^{150}$  substituiert, und  $\text{R}^{122}$  ist  $\text{OR}^{123}$  oder  $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ , worin  $\text{R}^{123}$  und jedes  $\text{R}^{124}$  unabhängig ist: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder 1 ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder  $\text{R}^{124}$  ist OH oder  $\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})$  oder beide  $\text{R}^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $\text{R}^{150}$  substituiert ist;
- j)  $\text{COOR}^{128}$ , worin  $\text{R}^{128}$  ist: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl und ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $\text{R}^{150}$  substituiert ist;
- k)  $\text{CONR}^{129}\text{R}^{130}$ , worin  $\text{R}^{129}$  und  $\text{R}^{130}$  unabhängig sind: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het, oder beide  $\text{R}^{129}$  und  $\text{R}^{130}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het und der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $\text{R}^{150}$  substituiert ist;
- l) Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het, die sämtlich gegebenenfalls mit  $\text{R}^{150}$  substituiert sind, worin  $\text{R}^{150}$  ausgewählt ist aus:
- 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus: Halogen,  $\text{NO}_2$ , Cyano, Azido; oder
  - 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:
- a) ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl oder Haloalkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $\text{C}_{2-6}$ )-Alkenyl, ( $\text{C}_{2-8}$ )-Alkinyl, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, von denen sämtliche gegebenenfalls mit  $\text{R}^{160}$  substituiert sind;
- b)  $\text{OR}^{104}$ , worin  $\text{R}^{104}$  ist: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und Het gegebenenfalls mit  $\text{R}^{160}$  substituiert ist;
- c)  $\text{OCOR}^{105}$ , worin  $\text{R}^{105}$  ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)Het, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)Het gegebenenfalls mit  $\text{R}^{160}$  substituiert ist;
- d)  $\text{SR}^{108}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})_2$  oder  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{108})\text{C}(\text{O})\text{R}^{108}$ , worin jedes  $\text{R}^{108}$  unabhängig ist: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder beide  $\text{R}^{108}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $\text{R}^{160}$  substituiert ist;
- e)  $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ , worin  $\text{R}^{111}$  ist: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl und  $\text{R}^{112}$  ist: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl,  $\text{COOR}^{115}$  oder  $\text{SO}_2\text{R}^{115}$ , worin  $\text{R}^{115}$  ist: ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl oder beide  $\text{R}^{111}$  und  $\text{R}^{112}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $\text{R}^{160}$  substituiert ist;
- f)  $\text{NR}^{116}\text{COR}^{117}$ , worin  $\text{R}^{116}$  und  $\text{R}^{117}$  jeweils sind: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het, wobei das ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl-( $\text{C}_{3-7}$ )-cycloalkyl, Aryl, Het, ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)aryl oder ( $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl)-Het gegebenenfalls mit  $\text{R}^{160}$  substituiert ist;
- g)  $\text{NR}^{118}\text{CONR}^{119}\text{R}^{120}$ , worin  $\text{R}^{118}$ ,  $\text{R}^{119}$  und  $\text{R}^{120}$  jeweils sind: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl; oder  $\text{R}^{119}$  und  $\text{R}^{120}$  sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl oder der Heterocyclus gegebenenfalls mit  $\text{R}^{160}$  substituiert ist;
- h)  $\text{NR}^{121}\text{COCOR}^{122}$ , worin  $\text{R}^{121}$  ist: H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl, gegebenenfalls mit  $\text{R}^{160}$  substituiert, und  $\text{R}^{122}$  ist  $\text{OR}^{123}$  oder  $\text{N}(\text{R}^{124})_2$ , worin  $\text{R}^{123}$  und jedes  $\text{R}^{124}$  unabhängig ist; H, ( $\text{C}_{1-6}$ )-Alkyl oder ( $\text{C}_{3-7}$ )-Cycloalkyl, oder  $\text{R}^{124}$  ist OH oder  $\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})$  oder beide  $\text{R}^{124}$  sind kovalent miteinander gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten

Heterocyclus zu bilden, wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist;

- j) Tetrazol, COOR<sup>128</sup>, worin R<sup>128</sup> ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, wobei (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist; und
- k) CONR<sup>129</sup>R<sup>130</sup>, worin R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> abhängig sind: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, oder beide R<sup>129</sup> und R<sup>130</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden; wobei das Alkyl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls mit R<sup>160</sup> substituiert ist;

worin R<sup>160</sup> definiert ist als 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus:

Tetrazol, Halogen, CN, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Haloalkyl, COOR<sup>161</sup>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>R<sup>161</sup>, OR<sup>161</sup>, N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>162</sup>COR<sup>162</sup> oder CON(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>, worin R<sup>161</sup> und jedes R<sup>162</sup> unabhängig ist: H, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl; oder beide R<sup>162</sup> sind kovalent miteinander und an den Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebunden, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus zu bilden.

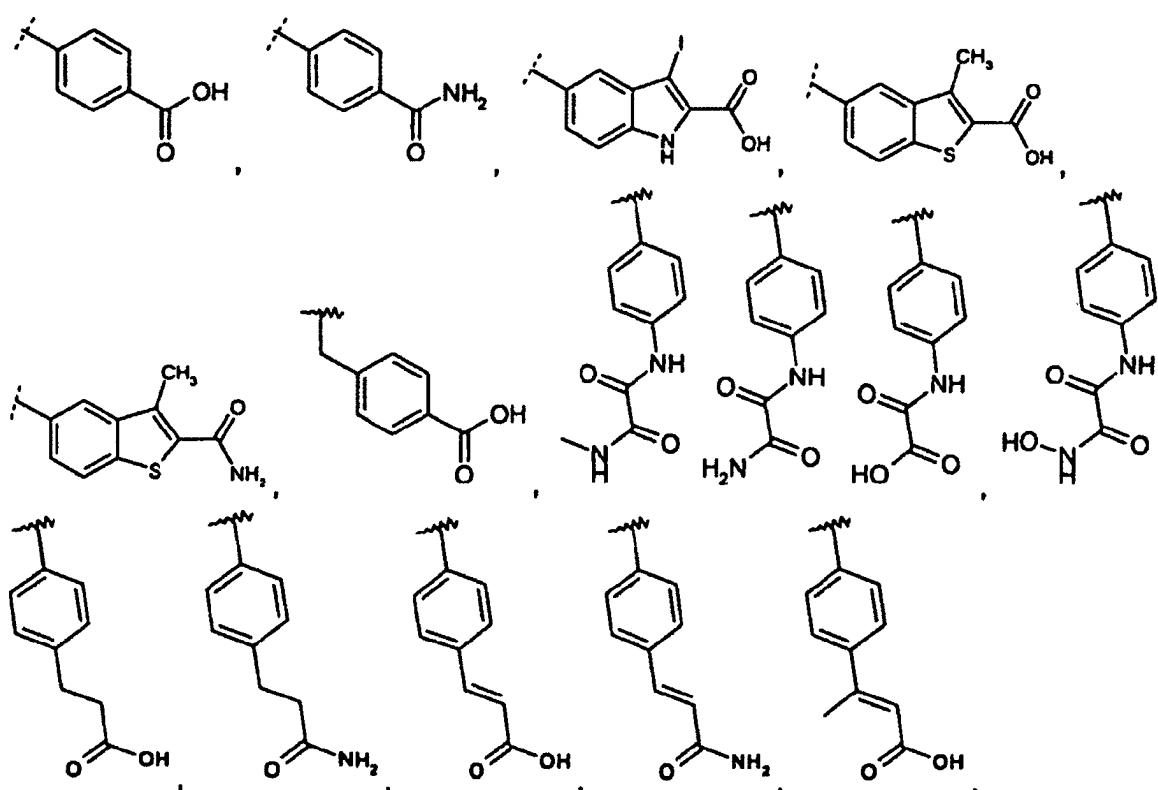
27. Verbindung nach Anspruch 26, worin Q ein 6- oder 10-gliedriges Aryl oder Het ist, beide gegebenenfalls substituiert mit:

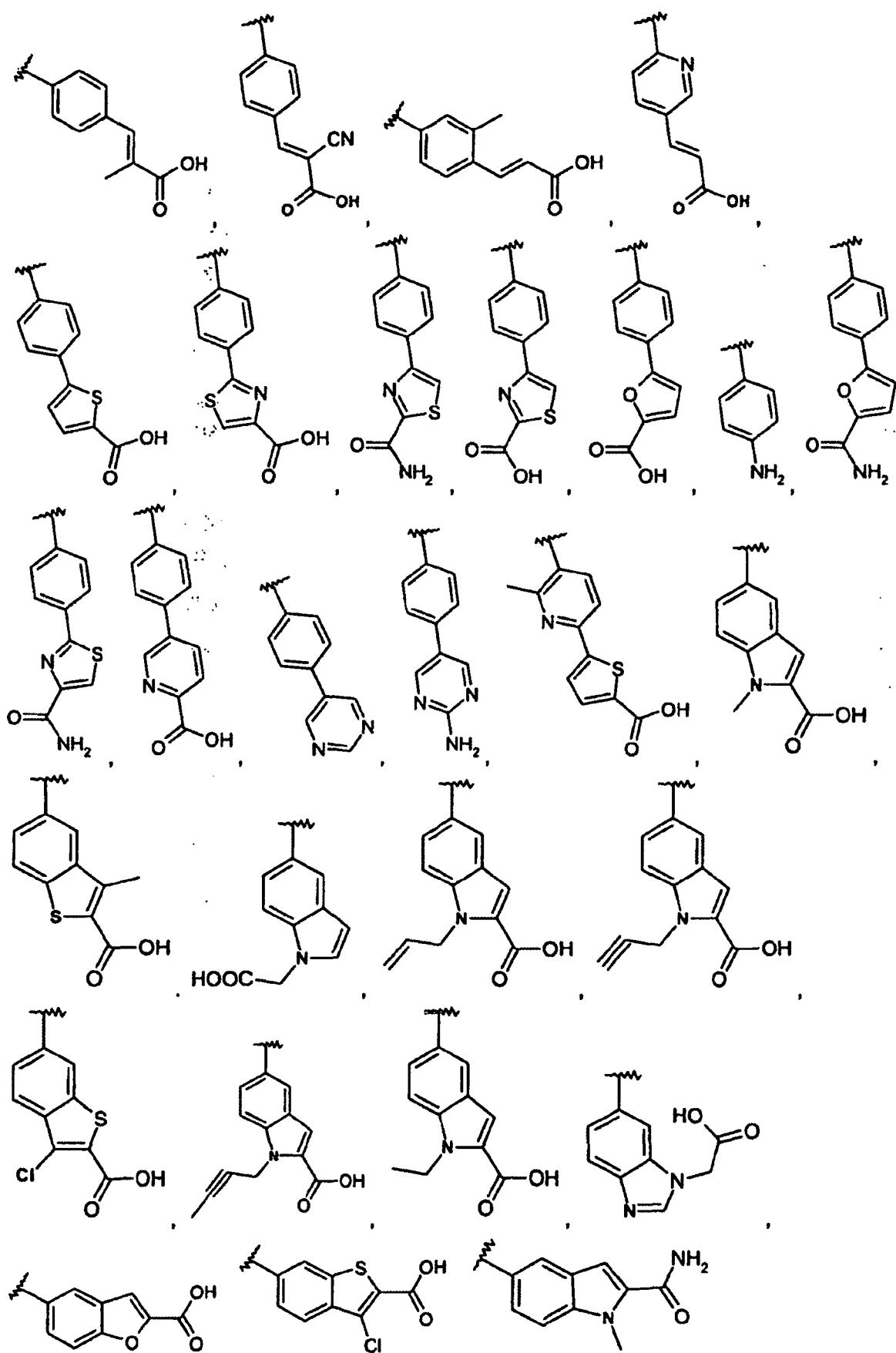
– 1 bis 3 Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano, Azido; oder

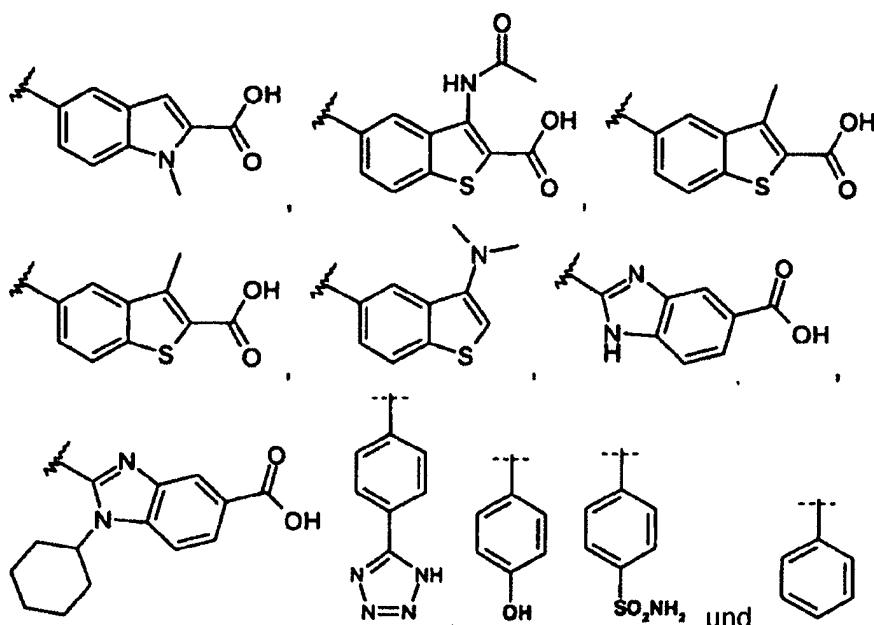
– 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:

- a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, die sämtlich gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert sind;
  - b) OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
  - d) SO<sub>2</sub>NHR<sup>108</sup>, worin R<sup>108</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
  - e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> unabhängig H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
  - f) NHCOR<sup>117</sup>, worin R<sup>117</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
  - g) NHCONR<sup>119</sup>R<sup>120</sup>, worin R<sup>119</sup> und R<sup>120</sup> jeweils unabhängig H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl sind;
  - h) NHOCOCOR<sup>122</sup>, worin R<sup>122</sup> OR<sup>123</sup> oder N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub> ist, worin R<sup>123</sup> und jedes R<sup>124</sup> unabhängig H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
  - j) COOR<sup>128</sup>, worin R<sup>128</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
  - k) CONHR<sup>130</sup>, worin R<sup>130</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
  - l) 6- oder 10-gliedriges Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het ist, wobei das Aryl, Het, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)aryl oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Het gegebenenfalls mit R<sup>150</sup> substituiert ist; worin R<sup>150</sup> ausgewählt ist aus:
- 1 bis 3 Halogenen; oder
- 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus:
- a) (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Haloalkyl, (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2-6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2-8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)-cycloalkyl, die sämtlich gegebenenfalls mit Tetrazol, OR<sup>102</sup>, COOR<sup>102</sup> substituiert sind, worin R<sup>102</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl darstellt;
  - b) OR<sup>104</sup>, worin R<sup>104</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
  - d) SO<sub>2</sub>NHR<sup>108</sup>, worin R<sup>108</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
  - e) NR<sup>111</sup>R<sup>112</sup>, worin beide R<sup>111</sup> und R<sup>112</sup> unabhängig H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl darstellen;
  - f) NHCOR<sup>117</sup>, worin R<sup>117</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
  - h) NHOCOCOR<sup>122</sup>, worin R<sup>122</sup> OR<sup>123</sup> oder N(R<sup>124</sup>)<sub>2</sub> ist, worin R<sup>123</sup> und jedes R<sup>124</sup> unabhängig H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl sind;
  - j) COOR<sup>128</sup>, worin R<sup>128</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;
  - k) CONHR<sup>130</sup>, worin R<sup>130</sup> H oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist.

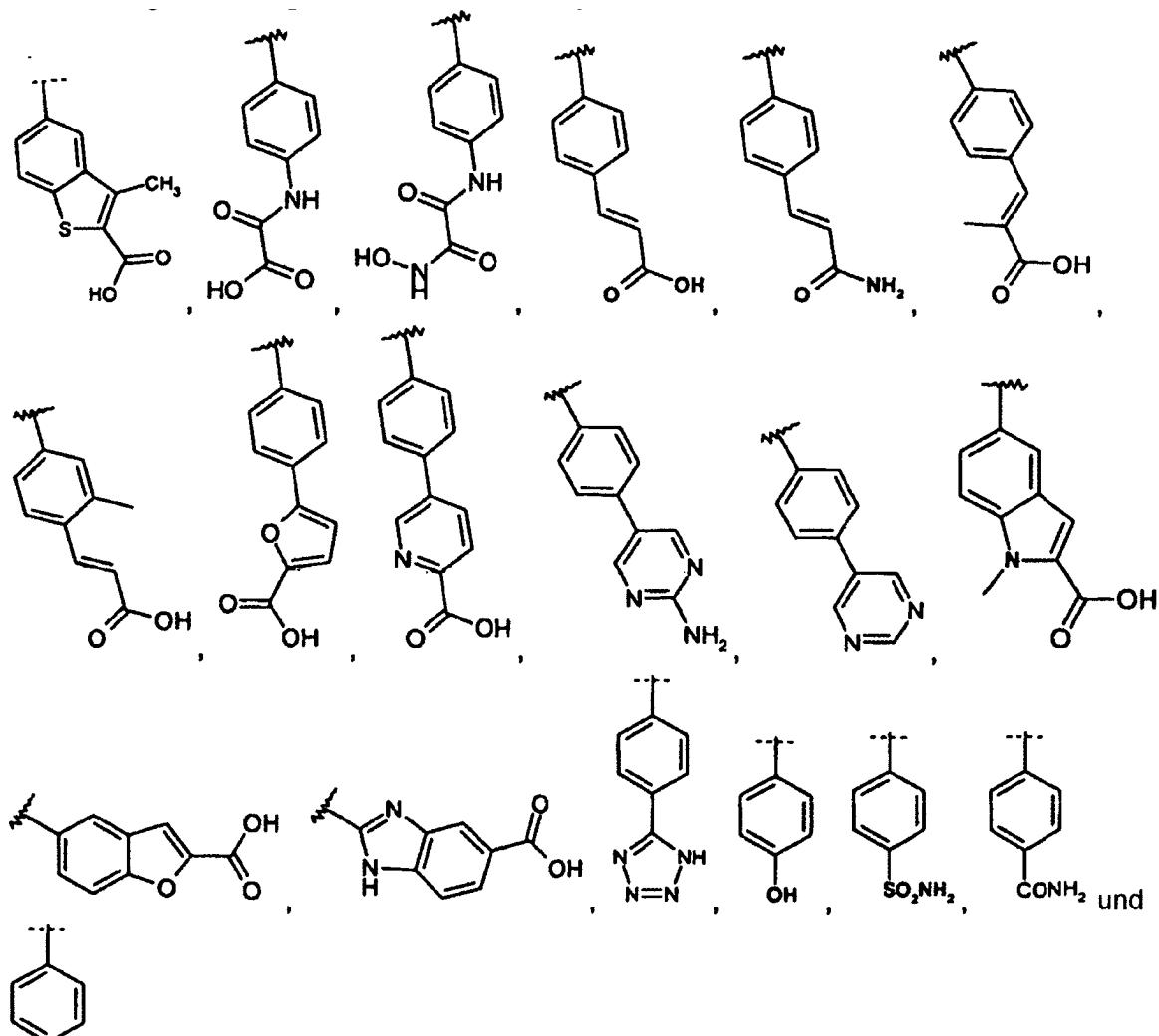
28. Verbindung nach Anspruch 1 oder 26, worin Q ausgewählt ist aus:



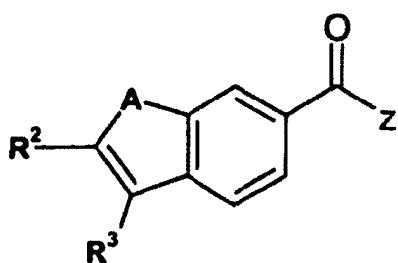




29. Verbindung nach Anspruch 28, worin Q ausgewählt ist aus:



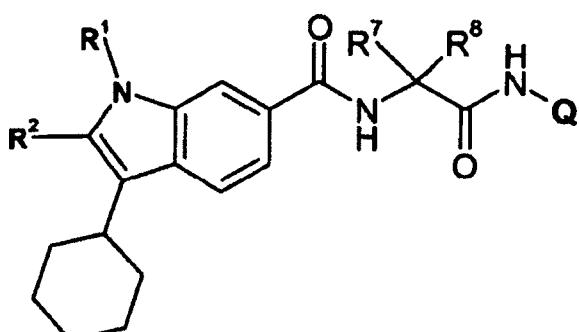
30. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



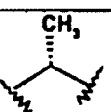
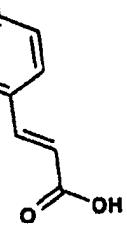
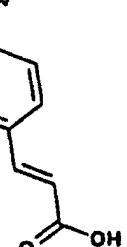
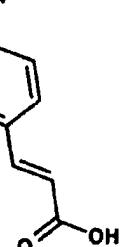
worin A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und Z wie folgt definiert sind:

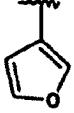
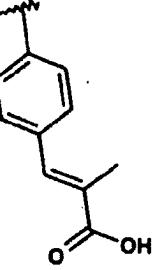
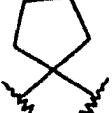
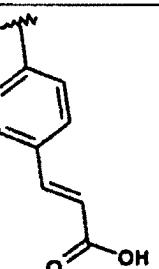
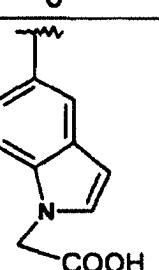
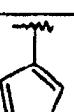
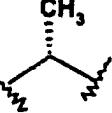
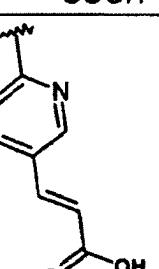
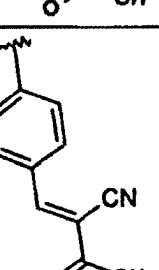
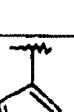
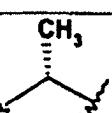
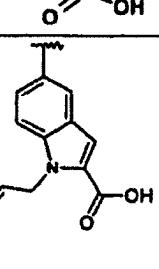
Verb. #	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	
1006	NMe				:
1031	NMe				:
1032	NMe				und
1033	NMe				:

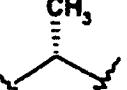
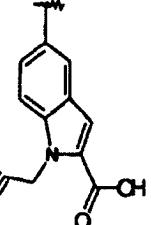
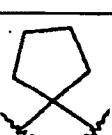
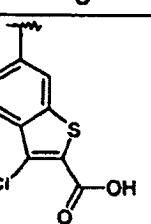
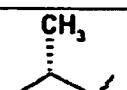
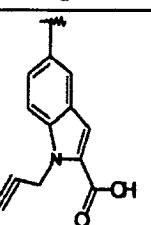
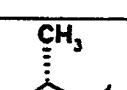
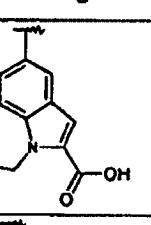
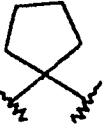
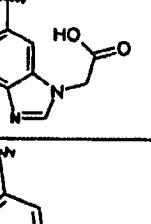
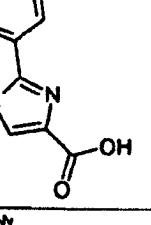
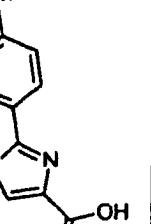
31. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:

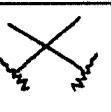
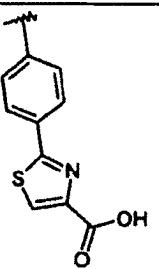
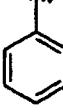
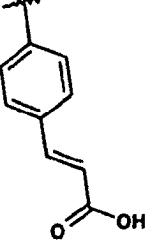
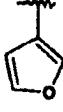
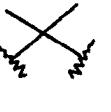
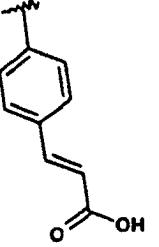
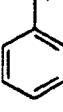
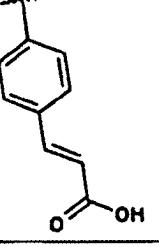
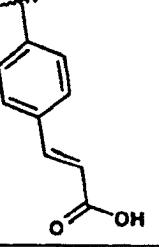


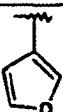
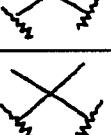
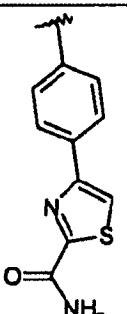
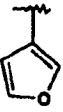
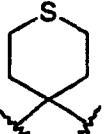
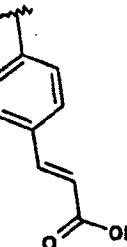
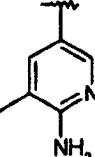
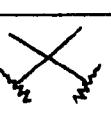
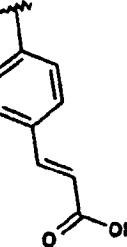
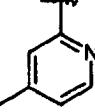
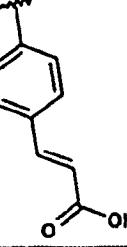
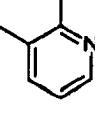
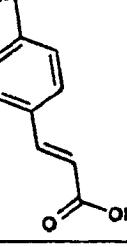
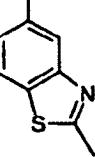
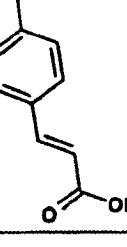
worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und Q wie folgt definiert sind:

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q
2001	H			
2002	H			
2003	H	Br		
2004	H			

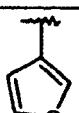
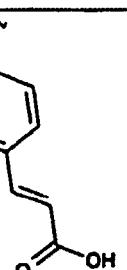
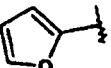
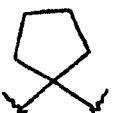
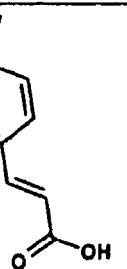
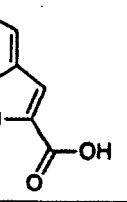
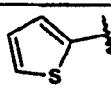
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Q
2005	H			
2006	Me			
2008	H			
2009	H			
2010	H			
2011	H			

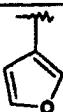
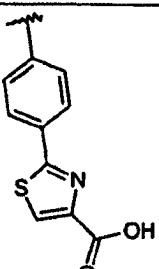
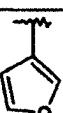
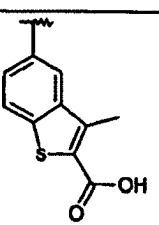
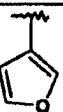
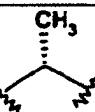
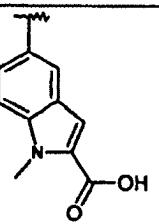
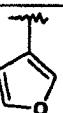
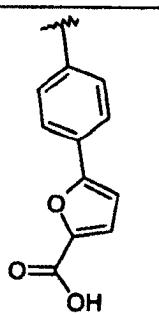
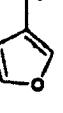
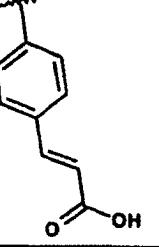
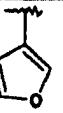
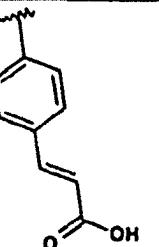
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Q	
2012	H				:
2013	H				:
2014	H				:
2015	H				:
2016	H				:
2017	H				:
2018	H				:

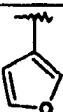
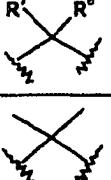
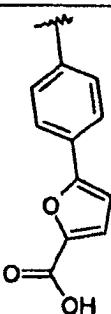
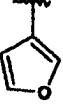
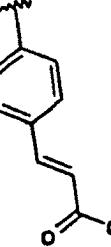
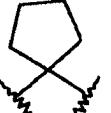
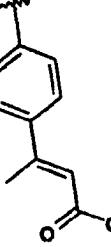
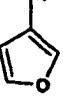
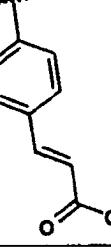
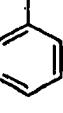
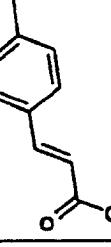
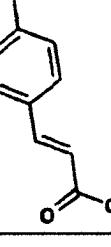
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Q
2019	H			
2020	Et			
2021				
2022				
2023	Me	H		

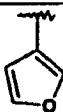
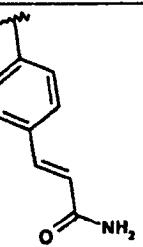
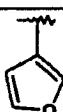
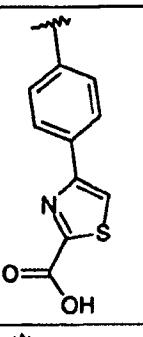
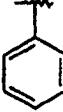
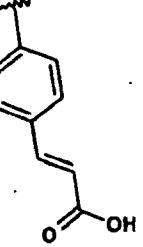
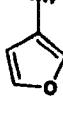
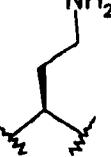
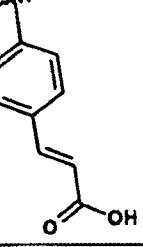
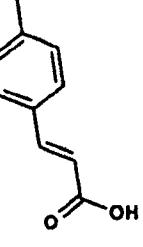
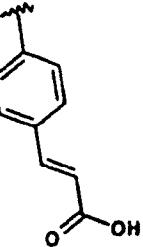
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Q	:
2024	H		<del></del>		:
2025	H				:
2026	Me		<del></del>		:
2027	Me		<del></del>		:
2028	Me		<del></del>		:
2029	Me		<del></del>		:

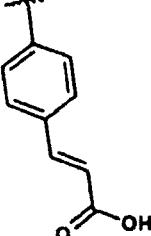
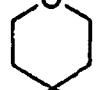
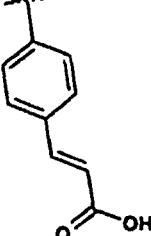
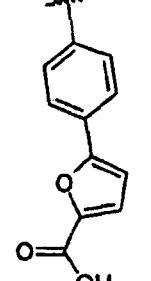
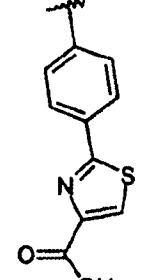
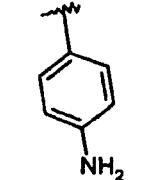
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q
2030	Me			
2031	Me			
2032	Me			
2033	H			
2034	Me			
2035	H			

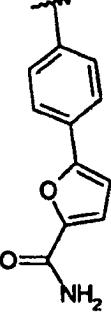
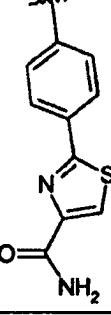
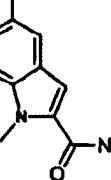
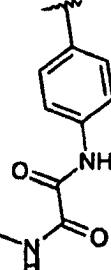
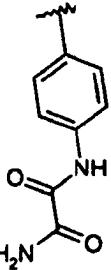
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q
2036	H			
2037	H			
2038	H			
2039	H			
2041	Me			
2042	H			

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q
2044	H			
2046	H			
2047	H			
2048	H			
2050	H			
2051	Me			

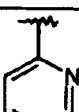
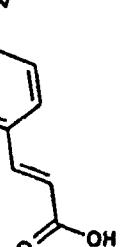
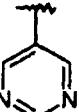
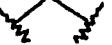
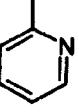
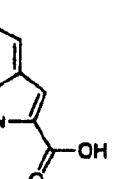
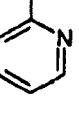
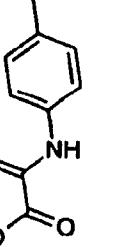
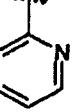
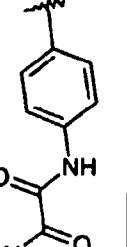
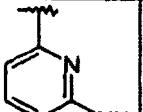
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	:
2053	H				:
2054	Et				:
2056	H				:
2057	H				:
2058	H				:
2059	H				:

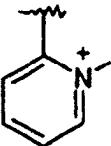
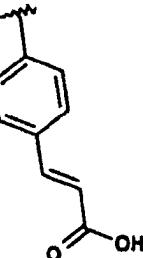
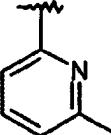
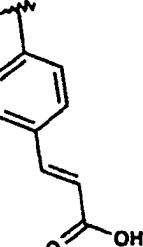
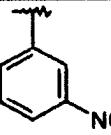
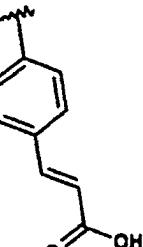
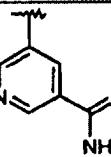
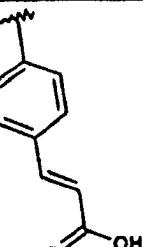
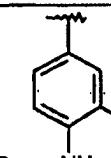
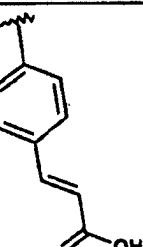
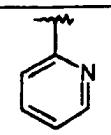
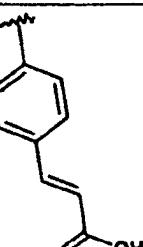
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> X	Q	
2060	H				:
2061	H				:
2062	Me				:
2064	H				:
2065	H				:
2066	Me				:

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Q
2068	Me		<del></del>	
2069	H			
2070	Me		<del></del>	
2071	Me		<del></del>	
2072	Me		<del></del>	

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	
2073	Me				:
2074	Me				:
2075	Me				:
2076	Me				:
2077	Me				:

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q
2080	Me			
2081	Me			
2082	Me			
2084	H			
2087	Me			
2089	H			

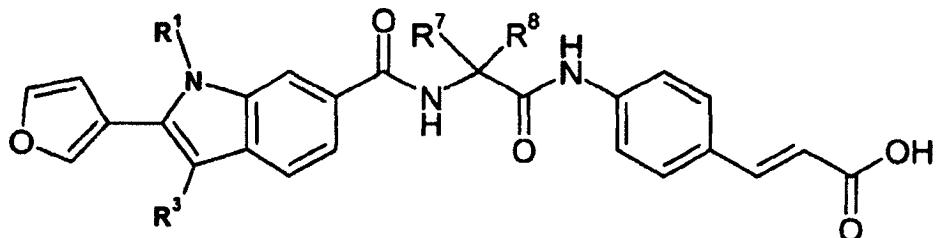
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	:
2090	Me				:
2091	Me				:
2093	Me				:
2094	Me				:
2095	Me				:
2096	Me				:

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Q
2097	Me			
2098	Me			
2102	Me			
2103	Me			
2104	Me			
2107	Me			

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Q
2108	Me			
2109	Me			
2110	Me			
2111	Me			
2112	Me			
2113	Me			

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q
2115	Me			
2117	Me			

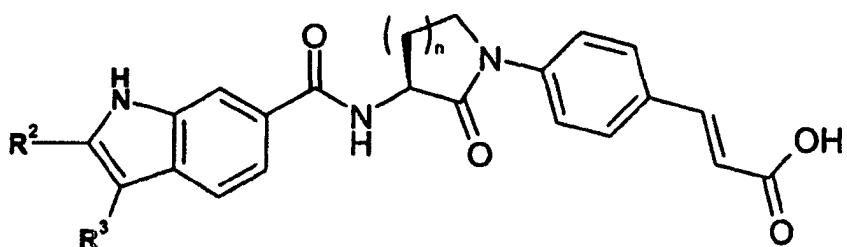
32. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



worin R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> wie folgt definiert sind:

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>
3001	H		
3002	H		
3003	Me		
3004	Me		

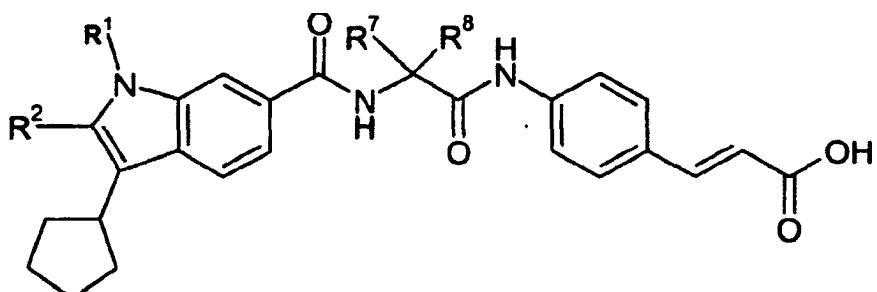
33. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und n wie folgt definiert sind:

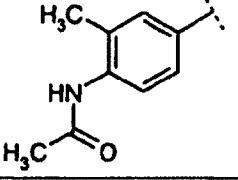
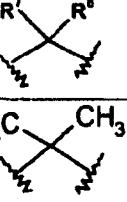
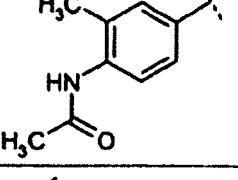
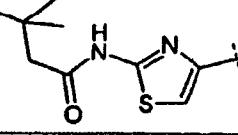
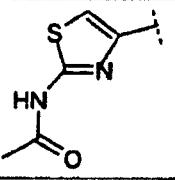
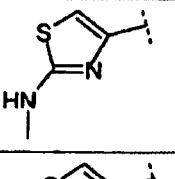
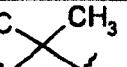
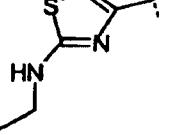
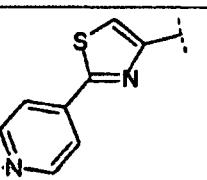
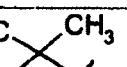
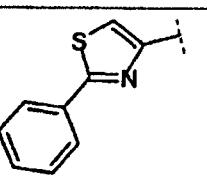
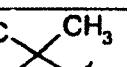
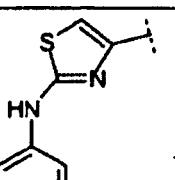
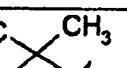
Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n
5001			1

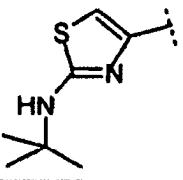
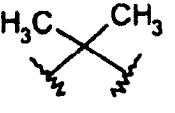
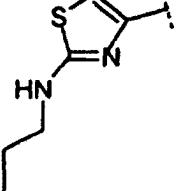
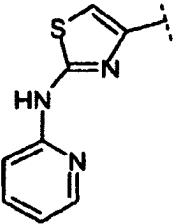
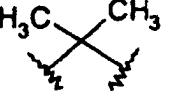
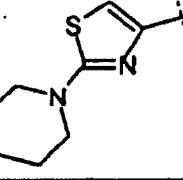
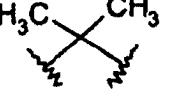
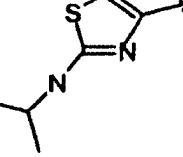
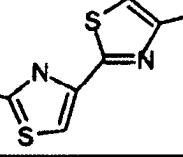
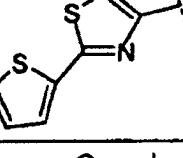
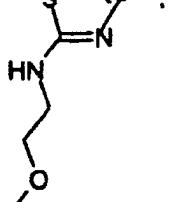
34. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:

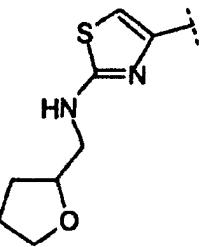
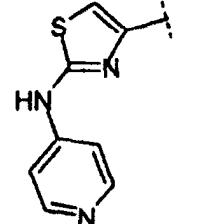
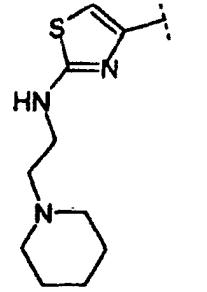
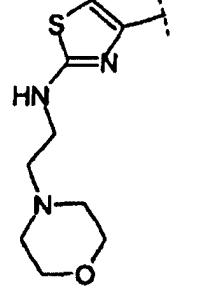
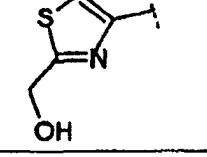
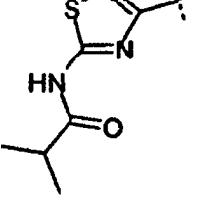


worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> wie folgt definiert sind:

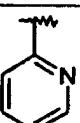
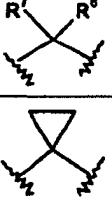
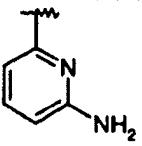
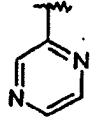
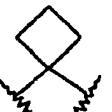
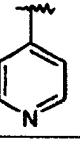
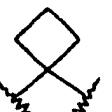
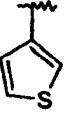
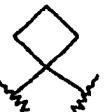
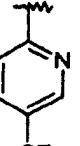
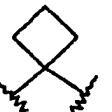
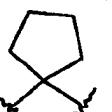
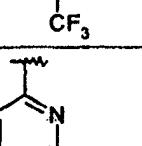
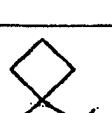
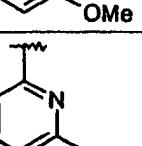
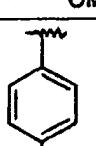
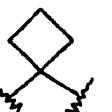
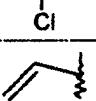
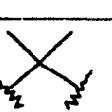
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>
6003	CH <sub>3</sub>		
6004	CH <sub>3</sub>		

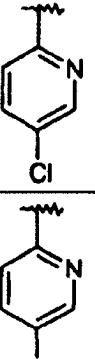
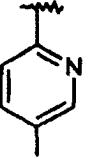
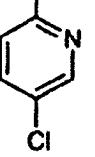
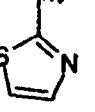
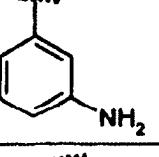
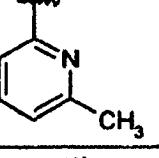
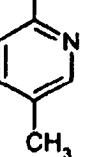
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
6005	CH <sub>3</sub>		
6006	CH <sub>3</sub>		
6007	CH <sub>3</sub>		
6008	CH <sub>3</sub>		
6009	CH <sub>3</sub>		
6010	CH <sub>3</sub>		
6011	CH <sub>3</sub>		
6012	CH <sub>3</sub>		
6013	CH <sub>3</sub>		

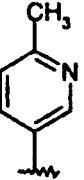
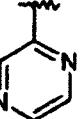
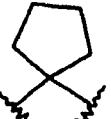
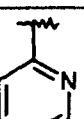
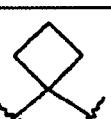
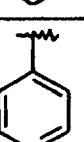
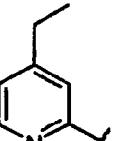
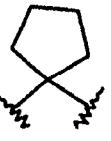
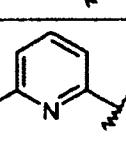
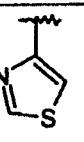
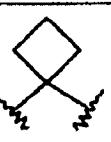
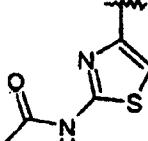
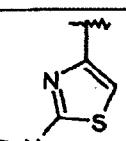
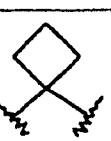
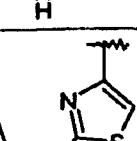
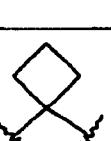
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
6013	CH <sub>3</sub>		
6014	CH <sub>3</sub>		
6015	CH <sub>3</sub>		
6016	CH <sub>3</sub>		
6017	CH <sub>3</sub>		
6018	CH <sub>3</sub>		
6019	CH <sub>3</sub>		
6020	CH <sub>3</sub>		

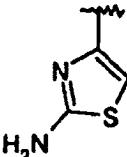
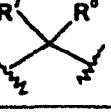
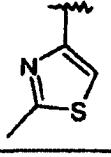
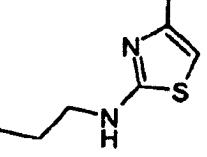
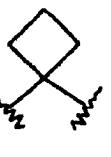
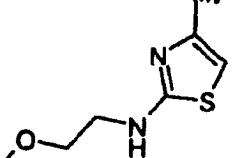
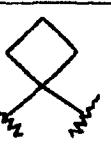
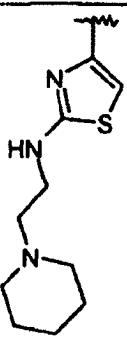
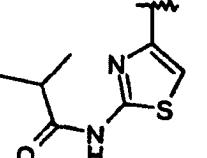
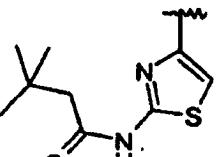
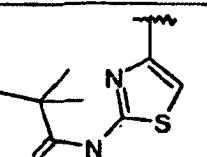
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
6021	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>
6022	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>
6023	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>
6025	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>
6026	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>
6027	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C CH <sub>3</sub>

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	
6028	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C 	:
6029	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C 	:
6030	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C 	:
6031	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C 	:
6033	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C 	:
6034	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C 	:
6035	CH <sub>3</sub>		H <sub>3</sub> C 	:

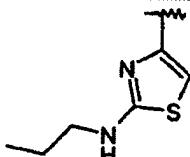
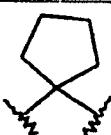
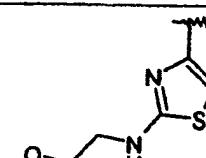
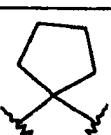
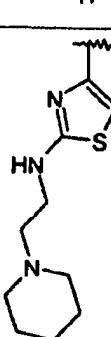
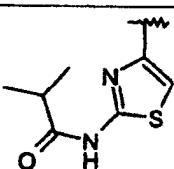
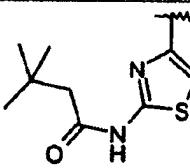
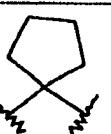
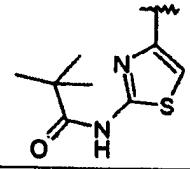
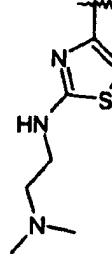
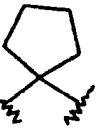
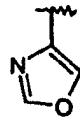
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
6036	CH <sub>3</sub>		
6037	CH <sub>3</sub>		
6038	CH <sub>3</sub>		
6039	CH <sub>3</sub>		
6040	CH <sub>3</sub>		
6041	CH <sub>3</sub>		
6042	CH <sub>3</sub>		
6043	CH <sub>3</sub>		
6044	CH <sub>3</sub>		
6045	CH <sub>3</sub>		
6046	CH <sub>3</sub>		

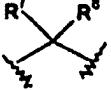
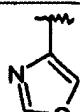
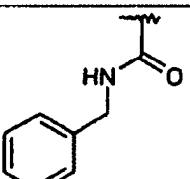
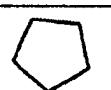
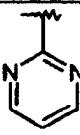
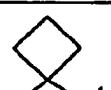
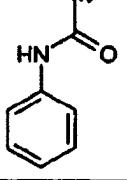
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	
6047	CH <sub>3</sub>			:
6048	CH <sub>3</sub>			:
6049	CH <sub>3</sub>			:
6051	CH <sub>3</sub>			:
6052	CH <sub>3</sub>			:
6053	CH <sub>3</sub>			:
6055	CH <sub>3</sub>			:
6057	CH <sub>3</sub>			:
6060	CH <sub>3</sub>			:

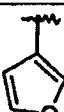
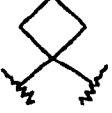
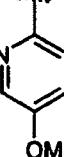
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
6061	CH <sub>3</sub>		
6063	CH <sub>3</sub>		
6064	CH <sub>3</sub>		
6066	CH <sub>3</sub>		
6067	CH <sub>3</sub>		
6069	CH <sub>3</sub>		
6070	CH <sub>3</sub>		
6071	CH <sub>3</sub>		
6072	CH <sub>3</sub>		
6073	CH <sub>3</sub>		

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>
6074	CH <sub>3</sub>		
6075	CH <sub>3</sub>		
6076	CH <sub>3</sub>		
6077	CH <sub>3</sub>		
6078	CH <sub>3</sub>		
6079	CH <sub>3</sub>		
6080	CH <sub>3</sub>		
6081	CH <sub>3</sub>		

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>
6082	CH <sub>3</sub>		
6083	CH <sub>3</sub>		
6084	CH <sub>3</sub>		
6085	CH <sub>3</sub>		
6086	CH <sub>3</sub>		
6087	CH <sub>3</sub>		
6088	CH <sub>3</sub>		
6089	CH <sub>3</sub>		
6090	CH <sub>3</sub>		

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
6091	CH <sub>3</sub>		
6092	CH <sub>3</sub>		
6093	CH <sub>3</sub>		
6094	CH <sub>3</sub>		
6095	CH <sub>3</sub>		
6096	CH <sub>3</sub>		
6097	CH <sub>3</sub>		
6098	CH <sub>3</sub>		

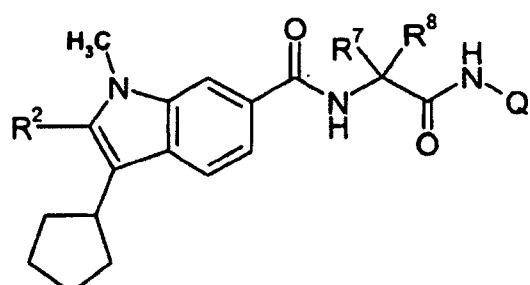
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
6099	CH <sub>3</sub>		
6100	CH <sub>3</sub>		
6106	CH <sub>3</sub>	CONHCH <sub>3</sub>	
6107	CH <sub>3</sub>	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
6110	CH <sub>3</sub>		
6111	CH <sub>3</sub>		
6112	CH <sub>3</sub>		
6113	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	
6119	CH <sub>3</sub>	H	
6120	CH <sub>3</sub>	Br	
6121	H		

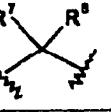
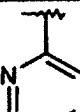
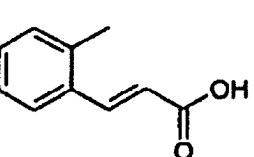
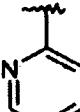
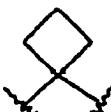
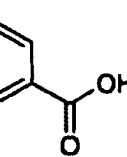
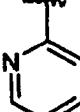
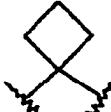
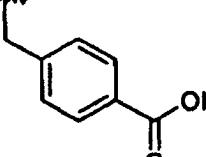
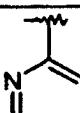
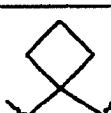
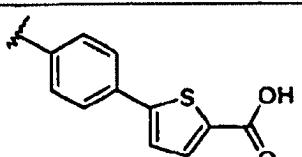
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>  R <sup>8</sup>
6122	CH <sub>3</sub>		
6123	CH <sub>3</sub>		

und

.

35. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:

worin R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und Q wie folgt definiert sind:

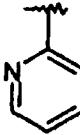
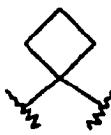
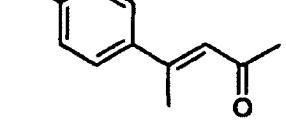
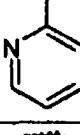
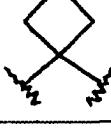
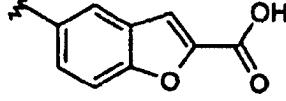
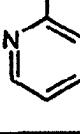
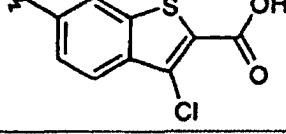
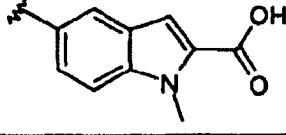
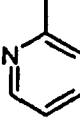
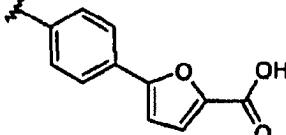
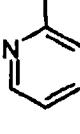
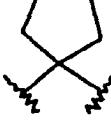
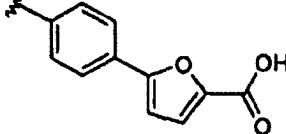
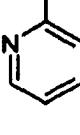
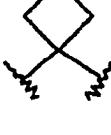
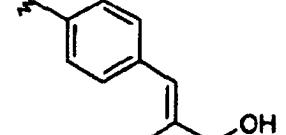
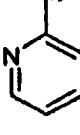
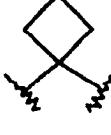
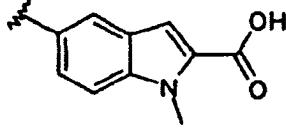
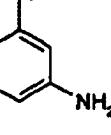
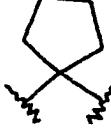
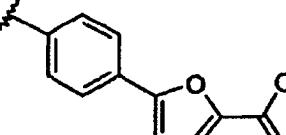
Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>  R <sup>8</sup>	Q
7001			
7002			
7003			
7004			

;

;

;

;

Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Q
7005			
7006			
7007			
7008			
7009			
7010			
7011			
7012			
7013			

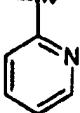
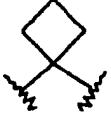
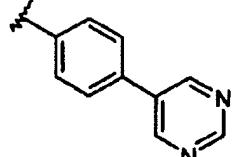
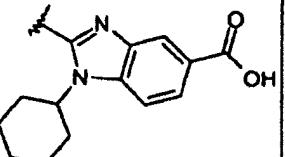
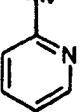
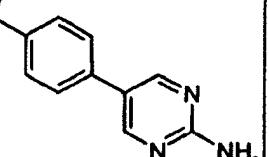
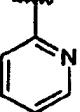
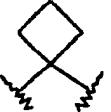
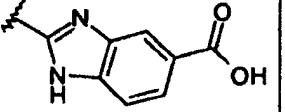
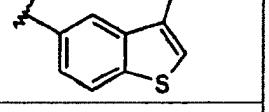
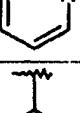
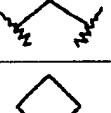
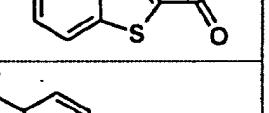
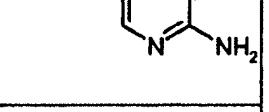
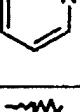
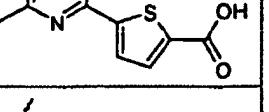
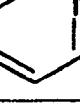
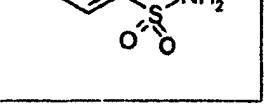
Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q	
7014				:
7015				:
7016				:
7017				:
7018				:
7019				:
7020				:
7021				:

Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q
7022			
7023			
7024			
7025			
7026			
7027			
7028			
7029			

Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> X R <sup>8</sup>	Q	
7030				:
7031				:
7032				:
7033				:
7034				:
7035				:
7036				:
7037				:

Verb. #	$\text{R}^2$	$\text{R}^1$ $\text{R}^6$	$\text{Q}$	
7038				:
7039				:
7040				:
7041				:
7042				:
7043				:
7044				:
7045				:
7046				:

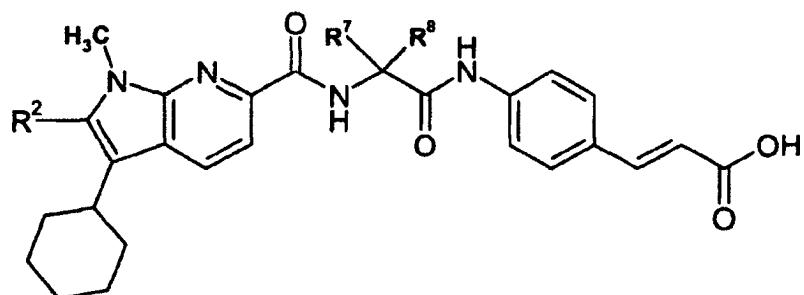
Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q
7047			
7048			
7049			
7050			
7051			
7052			
7053			
7054			

Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Q	
7055				:
7056				:
7059				:
7062				:
7063				:
7064				:
7065				:
7066				:
7068				:

Verb. #	$\text{R}^2$	$\text{R}' \text{---} \text{R}''$	Q
7070			
7071			
7072			
7073			
7076			
7077			
7078			
7079			

Verb. #	$R^2$	$R^7$ $R^8$	$Q$
7080			
7082			
7083			

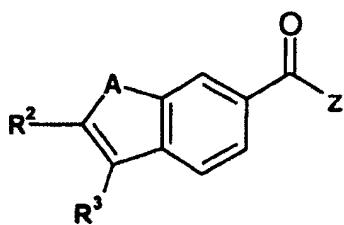
36. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



worin  $R^2$ ,  $R^7$  und  $R^8$  wie folgt definiert sind:

Verb. #	$R^2$	$R^7$ $R^8$
9001		
9002		

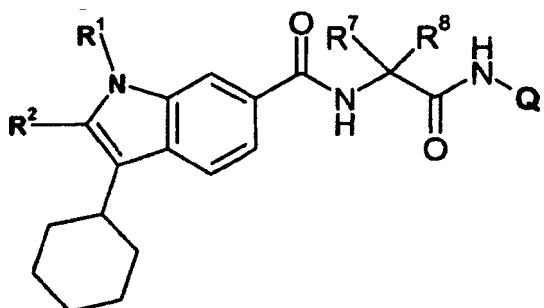
37. Verbindung der Formel:



worin A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und Z wie folgt definiert sind:

Verb. #	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
1013	NMe			

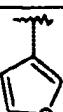
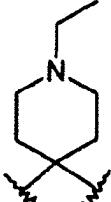
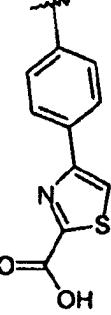
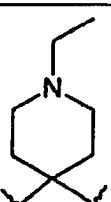
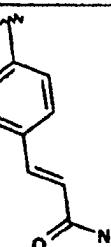
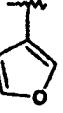
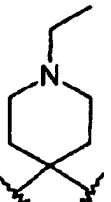
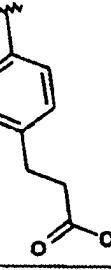
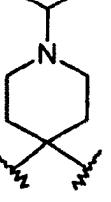
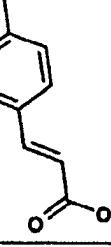
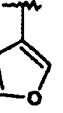
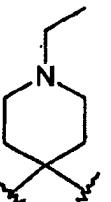
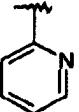
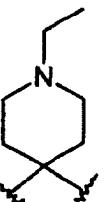
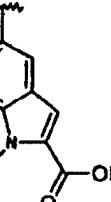
oder eine Verbindung der Formel:

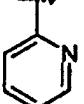
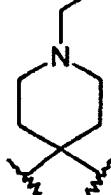
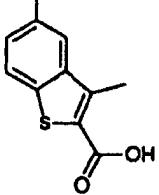
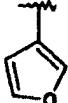
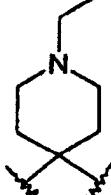
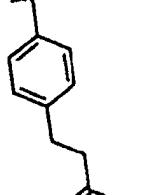
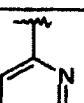
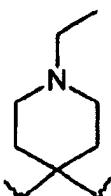
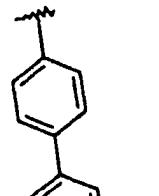
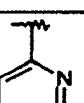
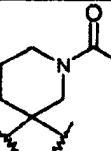
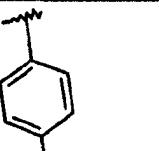
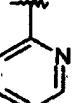
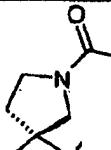
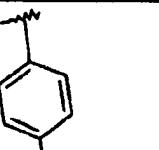
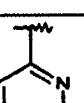
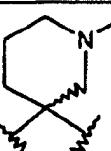
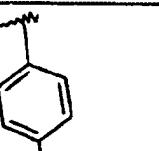


worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und Q wie folgt definiert sind:

Cpd. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Q
2040					

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q
2043				
2045				
2049	H			
2052	H			
2055	H			
2063				

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Q
2067	H			
2078	H			
2079	H			
2086	H			
2088	H			
2092	Me			

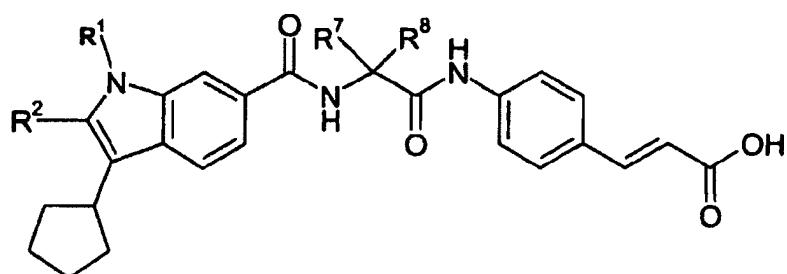
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> X R <sup>8</sup>	Q
2099	Me			
2100	H			
2101	Me			
2105	Me			
2106	Me			
2114	Me			

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q
2116	Me			
2118	Me			

; und

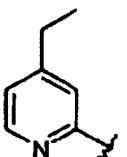
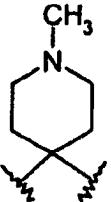
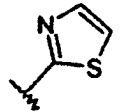
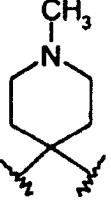
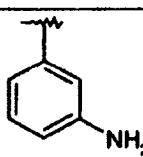
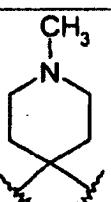
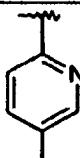
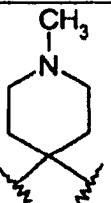
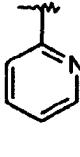
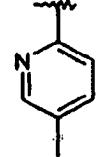
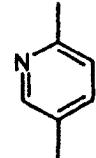
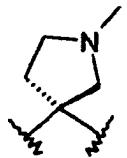
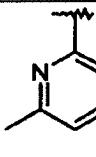
;

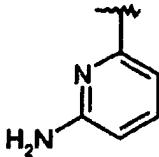
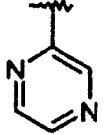
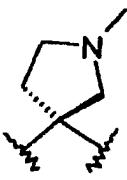
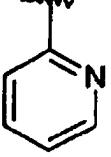
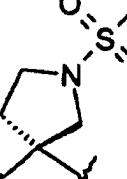
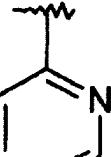
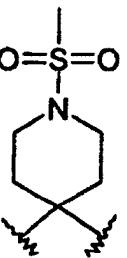
oder eine Verbindung der Formel:

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> wie folgt definiert sind:

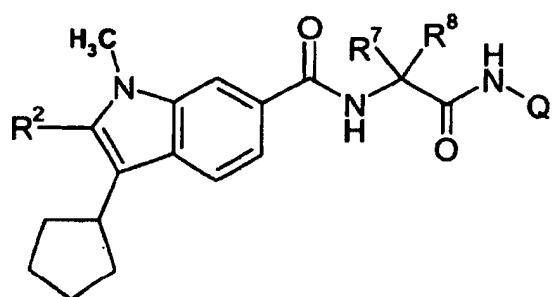
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>
6001	CH <sub>3</sub>		
6002	CH <sub>3</sub>		
6024	CH <sub>3</sub>		

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
6032	CH <sub>3</sub>		
6050	CH <sub>3</sub>		
6054	CH <sub>3</sub>		
6056	CH <sub>3</sub>		
6058	CH <sub>3</sub>		
6059	CH <sub>3</sub>		
6062	CH <sub>3</sub>		
6065	CH <sub>3</sub>		

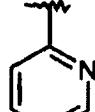
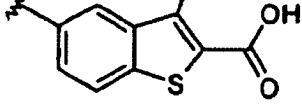
Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	
6068	CH <sub>3</sub>			:
6101	CH <sub>3</sub>			:
6102	CH <sub>3</sub>			:
6103	CH <sub>3</sub>			:
6105	CH <sub>3</sub>			:
6114	CH <sub>3</sub>			:
6115	CH <sub>3</sub>			:
6116	CH <sub>3</sub>			:

Verb. #	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R' R''
6117	CH <sub>3</sub>		
6118	CH <sub>3</sub>		
6124	CH <sub>3</sub>		 ; und
6125	CH <sub>3</sub>		

oder eine Verbindung der Formel



worin R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und Q wie folgt definiert sind:

Verb. #	R <sup>2</sup>	R' R''	Q
7057			

Verb. #	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup> R <sup>8</sup>	Q
7058			
7060			
7061			
7067			
7069			
7075			
7081			

38. Verbindung nach Anspruch 1 oder 37 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon als ein Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase-Aktivität des Enzyms NS5B, kodiert durch HCV.

39. Verbindung nach Anspruch 1 oder 37 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon als Inhibitor der HCV-Replikation.

40. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Vorbeugung einer HCV-Infektion, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 37 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon sowie einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

41. Zusammensetzung nach Anspruch 40, weiterhin umfassend ein immunmodulatorisches Mittel.

42. Zusammensetzung nach Anspruch 41, worin die immunmodulatorischen Mittel ausgewählt sind aus:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\gamma$ - und  $\omega$ -Interferon.

43. Zusammensetzung nach Anspruch 40, weiterhin umfassend ein weiteres antivirales Mittel.

44. Zusammensetzung nach Anspruch 43, worin das antivirale Mittel ausgewählt ist aus: Ribavirin und Amantadin.

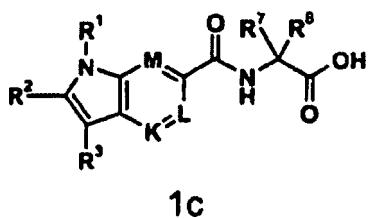
45. Zusammensetzung nach Anspruch 40, weiterhin umfassend einen weiteren Inhibitor der HCV-Polymerase.

46. Zusammensetzung nach Anspruch 40, weiterhin umfassend einen Inhibitor von HCV-Helikase, HCV-Protease, HCV-Metalloprotease oder HCV-IRES.

47. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 37 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der HCV-Infektion.

48. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 37 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung der HCV-Infektion in einem Säugern, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon in Kombination mit einem weiteren anti-HCV-Mittel an den Säugern.

49. Zwischenproduktverbindung, dargestellt durch die Formel 1c:

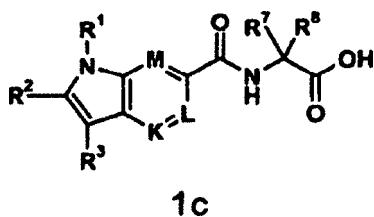


worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $K$ ,  $L$ ,  $M$ ,  $R^7$  und  $R^8$  wie in Anspruch 1 oder 37 definiert sind, oder ein Salz oder ein Derivat hiervon.

50. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 37, umfassend:

a) Koppeln in einer Mischung, enthaltend ein aprotisches Lösungsmittel oder kein Lösungsmittel, und bei einer Temperatur von etwa 20 bis etwa 170°C, eines Kopplungsmittels und eines Zwischenprodukts 1c:



mit dem Amin Q-NH<sub>2</sub>, um Verbindungen nach Anspruch 1 oder 37 herzustellen, worin  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $K$ ,  $L$ ,  $M$  und  $Q$  wie in Anspruch 1 oder 37 definiert sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen