



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 25 316 T2 2009.02.26

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 446 115 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 25 316.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/36352

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 789 611.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/041649

(86) PCT-Anmeldetag: 13.11.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 22.05.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 18.08.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 27.02.2008

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 26.02.2009

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/277 (2006.01)

C07C 321/28 (2006.01)

C07C 323/60 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

C07C 317/44 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

351316 P 13.11.2001 US

(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

(73) Patentinhaber:

AXYS Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco, Calif., US; Merck Frosst Canada Ltd., Kirkland, Quebec, CA

(72) Erfinder:

BLACK, Cameron, Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA; CRANE, Sheldon N., Kirkland, Quebec H9H 3L1, CA; DAVIS, Dana, South San Francisco, CA 94080, US; SETTI, Eduardo L., South San Francisco, CA 94080, US

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81677 München

(54) Bezeichnung: CYANOALKYLAMINO-DERIVATE ALS PROTEASE-HEMMER

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 eingelebt, 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****Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Cyanoalkylaminoderivate, die Inhibitoren von Cysteinprotease, wie z. B. der Kathepsine K, S, B und L, insbesondere Kathepsin K, sind. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die diese Verbindungen enthalten, ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, welche durch ungesteuerte Cysteinproteaseaktivität, insbesondere Kathepsin K, vermittelt werden, bei dem diese Verbindungen eingesetzt werden, und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sind ebenfalls offenbart.

**Stand der Technik**

**[0002]** Cysteinproteasen stellen eine Klasse von Peptidasen dar, die durch die Gegenwart eines Cysteinrestes am Katalyseort des Enzyms gekennzeichnet sind. Cysteinproteasen sind mit der normalen Degradation und Verarbeitung von Proteinen assoziiert. Die aberrierende Aktivität von Cysteinproteasen, z. B. als Folge einer erhöhten Expression oder verstärkten Aktivierung, kann jedoch pathologische Konsequenzen haben. In dieser Beziehung sind bestimmte Cysteinproteasen mit einer Reihe von Erkrankungszuständen assoziiert, einschließlich Arthritis, Muskeldystrophie, Entzündung, Tumorinvasion, Glomerulonephritis, Malaria, Parodontalerkrankung, metachromatischer Leukodystrophie und anderen. Zum Beispiel werden erhöhte Kathepsin-B-Spiegel und die Umverteilung des Enzyms bei Tumoren festgestellt, was darauf hinweist, dass das Enzym bei der Tumorinvasion und -metastase eine Rolle spielt. Darüber hinaus ist eine aberrierende Kathepsin-B-Aktivität bei Erkrankungszuständen wie rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Pneumocystis carinii, akuter Pankreatitis, entzündlicher Atemwegserkrankung und Knochen- und Gelenkstörungen impliziert.

**[0003]** Die prominente Expression von Kathepsin K in Osteoklasten und osteoklastenartigen multinukleierten Zellen und deren ausgeprägte kollagenolytische Aktivität legen nahe, dass das Enzym bei der osteoklastenvermittelten Knochenresorption und somit bei Abnormalitäten, wie sie z. B. bei Osteoporose auftreten, beteiligt ist. Darüber hinaus legen die Kathepsin-K-Expression in der Lunge und ihre elastinolytische Aktivität nahe, dass das Enzym auch eine Rolle bei Lungenstörungen spielt.

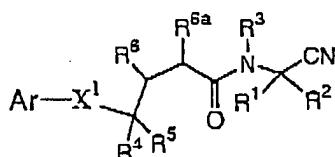
**[0004]** Kathepsin L ist bei der normalen lysosomalen Proteolyse sowie bei verschiedenen Erkrankungszuständen impliziert, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Metastasen von Melanomen. Kathepsin S ist bei Alzheimer-Krankheit und bestimmten Autoimmunstörungen impliziert, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Jugenddiabetes, multiple Sklerose, Pemphigus vulgaris, Graves-Krankheit, Myasthenia gravis, systemischer Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis und Hashimoto-Thyroiditis; allergische Störungen, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Asthma, und allogene Immunreaktionen, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Abstoßung von Organtransplantaten und Gewebetransplantaten.

**[0005]** Angesichts der Zahl von Erkrankungen, bei denen festgestellt wurde, dass eine Erhöhung der Cysteinproteaseaktivität zur Pathologie und/oder Symptomatologie der Erkrankung beiträgt, werden Moleküle, für die eine Inhibierung der Aktivität dieser Klasse von Enzymen nachgewiesen wurde, insbesondere Moleküle, die Inhibitoren der Kathepsine B, K, L und/oder S sind, sich als therapeutische Mittel eignen.

**[0006]** Die WO 00/55125 offenbart bestimmte N-Cyanomethylamide, die Cysteinproteaseinhibitoren sind.

**ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

**[0007]** In einem Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I:



I,

wobei:

$\text{X}^1$  -O-, -NR-, -S-, -S(O)- oder -S(O)<sub>2</sub>- ist, wobei R Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, halogensubstituiertes (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Aryl-(C<sub>1-6</sub>)-alkyl ist;

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;

R<sup>2</sup> eine Gruppe ist, ausgewählt aus Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, halogensubstituiertem (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl, -X<sup>2</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>7</sup>C(NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>P(O)(OR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>-OP(O)(OR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>7</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>8</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>9</sup>C(NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -R<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>10</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>10</sup> und -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, wobei:

X<sup>2</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen oder (C<sub>2-6</sub>)-Alkenylen ist;

R<sup>7</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist;

R<sup>8</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist; und

R<sup>10</sup> -X<sup>3</sup>R<sup>11</sup> ist, wobei X<sup>3</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist; und R<sup>11</sup> entweder:

- (i) (C<sub>3-8</sub>)-Cycloalkyl;
- (ii) (C<sub>3-8</sub>)-Cycloalkenyl;
- (iii) Heterocycloalkyl;
- (iv) Heterocycloalkenyl;
- (v) (C<sub>6-14</sub>)-Aryl oder
- (vi) Heteroaryl ist;

wobei das Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkenyl gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylimino, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Imino, Nitro, Oxo, Thioxo, -X<sup>3</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>7</sup>C(NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>7</sup>, X<sup>3</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)OR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>P(O)(OR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>OP(O)(OR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>8</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> und -X<sup>3</sup>NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>; und

das Aryl oder Heteroaryl gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Nitro, -X<sup>3</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>7</sup>C(NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>P(O)(OR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>OP(O)(OR<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>7</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>8</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> und -X<sup>3</sup>NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, wobei X<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> wie vorstehend definiert sind; oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-8</sub>)-Cycloalkyen oder monocyclisches Heterocycloalkyen bilden;

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist;

R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, bilden:

- (i) monocyclisches (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkyen;
- (ii) verbrücktes polycyclisches (C<sub>7-8</sub>)-Cycloalkyen;
- (iii) monocyclisches (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkenyl;
- (iv) verbrücktes polycyclisches (C<sub>7-8</sub>)-Cycloalkenyl;
- (v) (C<sub>7-8</sub>)-Spirocycloalkyen;
- (vi) monocyclisches Heterocycloalkyen mit drei bis sieben Ringatomen;
- (vii) verbrücktes polycyclisches Heterocycloalkyen mit sieben oder acht Ringatomen;
- (viii) monocyclisches Heterocycloalkenyl mit drei bis sieben Ringatomen;
- (ix) verbrücktes polycyclisches Heterocycloalkenyl mit sieben oder acht Ringatomen;
- (x) Phenylen oder
- (xi) Heteroarylen mit fünf oder sechs Ringatomen; und wobei weiterhin der monocyclische oder verbrückte Cycloalkyen-, monocyclische oder verbrückte Cycloalkenyl-, monocyclische oder verbrückte Heterocycloalkenyl- oder monocyclische oder verbrückte Heterocycloalkenylring gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Fluor, Chlor und Oxo, und der Phenylen- oder Heteroarylenring gegebenenfalls mit einer oder zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Chlor, Fluor und Brom, substituiert ist;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff, Fluor oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl sind oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, monocyclisches -(C<sub>3-6</sub>)-Cycloalkyen oder monocyclisches Heterocycloalkyen mit drei bis sechs Ringatomen bilden; und

Ar aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

- (i) -(C<sub>0-3</sub>)-Alkylen-Ar<sup>1</sup>, wo Ar<sup>1</sup> (C<sub>6-12</sub>)-Aryl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkenyl ist;
- (ii) -(C<sub>0-3</sub>)-Alkylen-Ar<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>2</sup>, wobei Ar<sup>1</sup> wie vorstehend definiert ist;
- (iii) -(C<sub>0-3</sub>)-Alkylen-Ar<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>2</sup>-X<sup>5</sup>-Ar<sup>3</sup>, wobei Ar<sup>1</sup> wie vorstehend definiert ist; und
- (iv) -(C<sub>0-3</sub>)-Alkylen-Ar<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>2</sup>-X<sup>5</sup>-Ar<sup>3</sup>-X<sup>6</sup>-Ar<sup>4</sup>, wobei Ar<sup>1</sup> wie vorstehend definiert ist;

wobei:

$X^4$ ,  $X^5$  und  $X^6$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einer Bindung,  $C_{1-6}$ -Alkylen,  $-X^7NR^{15}X^8$ ,  $-X^7NR^{15}C(O)X^8$ ,  $-X^7C(O)NR^{15}X^8$ ,  $-X^7NR^{15}C(O)OX^8$ ,  $-X^7OC(O)NR^{15}X^8$ ,  $-X^7NR^{15}C(O)NR^{15}X^8$ ,  $-X^7NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}X^8$ ,  $-X^7OX^8$ ,  $-X^7C(O)X^8$ ,  $-X^7C(O)OX^8$ ,  $-X^7OC(O)X^8$ ,  $-X^7S(O)_2NR^{15}X^8$ ,  $-X^7SX^8$ ,  $-X^7S(O)X^8$ ,  $-X^7S(O)_2X^8$ ,  $-X^7NR^{15}S(O)_2X^8$ , und Heteroalkylen, und  $X^4$  und  $X^7$  zusätzlich  $(C_{2-6})$ -Alk-1-inyl sein können, wobei  $X^7$  und  $X^8$  unabhängig eine Bindung oder  $(C_{1-6})$ -Alkylen sind und jedes  $R^{15}$  Wasserstoff oder  $(C_{1-6})$ -Alkyl ist; und

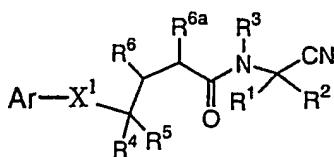
$Ar^2$ ,  $Ar^3$  und  $Ar^4$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

- (i)  $(C_{3-8})$ -Cycloalkyl;
- (ii)  $(C_{3-8})$ -Cycloalkenyl;
- (iii) Heterocycloalkyl;
- (iv) Heterocycloalkenyl;
- (v)  $(C_{6-14})$ -Aryl; und
- (iv) Heteroaryl;

mit der Maßgabe, dass nur eines von  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$  und  $Ar^4$  Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl mit mehr als sechs Ringatomen sein kann; und weiterhin, wenn  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$  und  $Ar^4$  Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkenyl ist, es gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $(C_{1-6})$ -Alkyl,  $(C_{1-6})$ -Alkyldien,  $(C_{1-6})$ -Alkylimino, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem  $(C_{1-4})$ -Alkyl, Imino, Nitro, Oxo, Thioxo,  $-X^9NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $-X^9C(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $-X^9OC(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(NR^{16})NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9OR^{16}$ ,  $-X^9C(O)R^{16}$ ,  $-X^9C(O)OR^{16}$ ,  $-X^9OC(O)R^{16}$ ,  $-X^9S(O)_2NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9P(O)(OR^{16})OR^{16}$ ,  $-X^9OP(O)(OR^{16})OR^{16}$ ,  $-X^9SR^{16}$ ,  $-X^9S(O)R^{17}$ ,  $-X^9S(O)_2R^{17}$  und  $-X^9NR^{16}S(O)_2R^{17}$ , wobei  $X^9$  eine Bindung,  $(C_{1-6})$ -Alkylen oder  $(C_{2-6})$ -Alk-1-inyl ist,  $R^{16}$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff,  $(C_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(C_{1-3})$ -Alkyl ist, und  $R^{17}$   $(C_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(C_{1-3})$ -Alkyl ist; und

wenn  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$  und  $Ar^4$  Aryl oder Heteroaryl ist, es gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $(C_{1-6})$ -Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem  $(C_{1-4})$ -Alkyl, Nitro,  $-X^9NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $-X^9C(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $-X^9OC(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(NR^{16})NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9OR^{16}$ ,  $-X^9C(O)R^{16}$ ,  $-X^9C(O)OR^{16}$ ,  $-X^9OC(O)R^{16}$ ,  $-X^9S(O)_2NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9P(O)(OR^{16})OR^{16}$ ,  $-X^9OP(O)(OR^{16})OR^{16}$ ,  $-X^9SR^{16}$ ,  $-X^9S(O)R^{17}$ ,  $-X^9S(O)_2R^{17}$ ,  $-OS(O)_2R^{17}$ ,  $-X^9NR^{16}S(O)_2R^{17}$  und Heteroalkyl, wobei  $X^9$  eine Bindung oder  $(C_{1-6})$ -Alkylen ist,  $R^{16}$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff,  $(C_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(C_{1-3})$ -Alkyl ist; und einzelne Isomere und Gemische von Isomeren; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon, mit der Maßgabe, dass es nicht mehr als 5 Ringsysteme in einer Verbindung der Formel I gibt.

**[0008]** In einer Klasse ist eine Verbindung der Formel I:



I,

wobei:

$X^1$  -O-, -NR-, -S-, -S(O)- oder -S(O)<sub>2</sub>- ist, wobei R Wasserstoff oder  $(C_{1-6})$ -Alkyl ist;

$R^1$  Wasserstoff oder  $(C_{1-6})$ -Alkyl ist;

$R^2$  eine Gruppe ist, ausgewählt aus Wasserstoff,  $(C_{1-6})$ -Alkyl, halogensubstituiertem  $(C_{1-3})$ -Alkyl,  $-X^2NR^7R^7$ ,  $-X^2NR^7C(O)R^7$ ,  $-X^2C(O)NR^7R^7$ ,  $-X^2NR^7C(O)OR^7$ ,  $-X^2OC(O)NR^7R^7$ ,  $-X^2NR^7C(O)NR^7R^7$ ,  $-X^2NR^7C(NR^7)NR^7R^7$ ,  $-X^2OR^7$ ,  $-X^2C(O)R^7$ ,  $-X^2C(O)OR^7$ ,  $-X^2OC(O)R^7$ ,  $-X^2S(O)_2NR^7R^7$ ,  $-X^2P(O)(OR^7)OR^7$ ,  $-X^2OP(O)(OR^7)OR^7$ ,  $-X^2SR^7$ ,  $-X^2S(O)R^8$ ,  $-X^2S(O)R^8$ ,  $-X^2NR^7S(O)_2R^8$ ,  $-X^2NR^9R^{10}$ ,  $-X^2NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-X^2C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-X^2S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-X^2NR^9S(O)_2R^{10}$ ,  $-X^2OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $-X^2NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-X^2NR^9C(NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-R^{10}$ ,  $-X^2OR^{10}$ ,  $-X^2C(O)R^{10}$ ,  $-X^2C(O)OR^{10}$ ,  $-X^2OC(O)R^{10}$ ,  $-X^2SR^{10}$ ,  $-X^2S(O)R^{10}$  und  $-X^2S(O)_2R^{10}$ , wobei:

$X^2$   $(C_{1-6})$ -Alkylen oder  $(C_{2-6})$ -Alkenylen ist;

$R^7$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff,  $(C_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(C_{1-3})$ -Alkyl ist;

$R^8$   $(C_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(C_{1-3})$ -Alkyl ist;

$R^9$  Wasserstoff oder  $(C_{1-6})$ -Alkyl ist; und

$R^{10}$  - $X^3R^{11}$  ist, wobei  $X^3$  eine Bindung oder ( $C_{1-6}$ )-Alkylen ist; und  $R^{11}$  entweder:

- (i) ( $C_{3-8}$ )-Cycloalkyl;
- (ii) ( $C_{3-8}$ )-Cycloalkenyl;
- (iii) Heterocycloalkyl;
- (iv) Heterocycloalkenyl;
- (v) ( $C_{6-14}$ )-Aryl oder
- (vi) Heteroaryl ist;

wobei das Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkenyl gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkyldien, ( $C_{1-6}$ )-Alkylimino, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem ( $C_{1-4}$ )-Alkyl, Imino, Nitro, Oxo, Thioxo, - $X^3NR^7R^7$ , - $X^3NR^7C(O)R^7$ , - $X^3C(O)NR^7R^7$ , - $X^3NR^7C(O)OR^7$ , - $X^3OC(O)NR^7R^7$ , - $X^3NR^7C(O)NR^7R^7$ , - $X^3NR^7C(NR^7)NR^7R^7$ , - $X^3OR^7$ , - $X^3C(O)R^7$ , - $X^3C(O)OR^7$ , - $X^3OC(O)R^7$ , - $X^3S(O)NR^7R^7$ , - $X^3P(O)(OR^7)OR^7$ , - $X^3OP(O)(OR^7)OR^7$ , - $X^3SR^7$ , - $X^3S(O)R^8$ , - $X^3S(O)OR^8$  und - $X^3NR^7S(O)R^8$ ; und

das Aryl oder Heteroaryl gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem ( $C_{1-4}$ )-Alkyl, Nitro, - $X^3NR^7R^7$ , - $X^3NR^7C(O)R^7$ , - $X^3C(O)NR^7R^7$ , - $X^3NR^7C(O)OR^7$ , - $X^3OC(O)NR^7R^7$ , - $X^3NR^7C(NR^7)NR^7R^7$ , - $X^3OR^7$ , - $X^3C(O)R^7$ , - $X^3C(O)OR^7$ , - $X^3OC(O)R^7$ , - $X^3S(O)NR^7R^7$ , - $X^3P(O)(OR^7)OR^7$ , - $X^3OP(O)(OR^7)OR^7$ , - $X^3SR^7$ , - $X^3S(O)R^8$ , - $X^3S(O)OR^8$  und - $X^3NR^7S(O)R^8$ , wobei  $X^3$ ,  $R^7$  und  $R^8$  wie vorstehend definiert sind; oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche  $R^1$  und  $R^2$  gebunden sind, monocyclisches ( $C_{3-8}$ )-Cycloalkylen oder monocyclisches Heterocycloalkylen bilden;

$R^3$  Wasserstoff oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl ist;

$R^6$  und  $R^{6a}$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, bilden:

- (i) monocyclisches ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkylen;
- (ii) verbrücktes polycyclisches ( $C_{7-8}$ )-Cycloalkylen;
- (iii) monocyclisches ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkenyl;
- (iv) verbrücktes polycyclisches ( $C_{7-8}$ )-Cycloalkenyl;
- (v) monocyclisches Heterocycloalkylen mit drei bis sieben Ringatomen;
- (vi) verbrücktes polycyclisches Heterocycloalkylen mit sieben oder acht Ringatomen;
- (vii) monocyclisches Heterocycloalkenyl mit drei bis sieben Ringatomen;
- (viii) verbrücktes polycyclisches Heterocycloalkenyl mit sieben oder acht Ringatomen;
- (ix) Phenylen oder
- (x) Heteroarylen mit fünf oder sechs Ringatomen; und wobei weiterhin der monocyclische oder verbrückte Cycloalkylen-, monocyclische oder verbrückte Cycloalkenyl-, monocyclische oder verbrückte Heterocycloalkylen- oder monocyclische oder verbrückte Heterocycloalkenylring gegebenenfalls substituiert ist mit einer bis zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus ( $C_{1-3}$ )-Alkyl, Hydroxy und Oxo, und der Phenylen- oder Heteroarylenring gegebenenfalls mit einer oder zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Chlor, Fluor und Brom, substituiert ist;

$R^4$  und  $R^5$  jeweils unabhängig Wasserstoff, Fluor oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl sind oder  $R^4$  und  $R^5$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, monocyclisches -( $C_{3-6}$ )-Cycloalkylen oder monocyclisches Heterocycloalkylen mit drei bis sechs Ringatomen bilden; und

Ar aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

- (i) -( $C_{0-3}$ )-Alkylen-Ar<sup>1</sup>, wo Ar<sup>1</sup> ( $C_{6-12}$ )-Aryl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkenyl ist;
- (ii) -( $C_{0-3}$ )-Alkylen-Ar<sup>1</sup>- $X^4$ -Ar<sup>2</sup>, wobei Ar<sup>1</sup> wie vorstehend definiert ist;
- (iii) -( $C_{0-3}$ )-Alkylen-Ar<sup>1</sup>- $X^4$ -Ar<sup>2</sup>- $X^5$ -Ar<sup>3</sup>, wobei Ar<sup>1</sup> wie vorstehend definiert ist; und
- (iv) -( $C_{0-3}$ )-Alkylen-Ar<sup>1</sup>- $X^4$ -Ar<sup>2</sup>- $X^5$ -Ar<sup>3</sup>- $X^6$ -Ar<sup>4</sup> wobei Ar<sup>1</sup> wie vorstehend definiert ist;

wobei:

$X^4$ ,  $X^5$  und  $X^6$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einer Bindung, -( $C_{1-6}$ )-Alkylen, - $X^7NR^{15}X^8$ -, - $X^7NR^{15}C(O)X^8$ -, - $X^7C(O)NR^{15}X^8$ -, - $X^7NR^{15}C(O)OX^8$ -, - $X^7OC(O)NR^{15}X^8$ -, - $X^7NR^{15}C(O)NR^{15}X^8$ -, - $X^7NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}X^8$ -, - $X^7OX^8$ -, - $X^7C(O)X^8$ -, - $X^7C(O)OX^8$ -, - $X^7OC(O)X^8$ -, - $X^7S(O)NR^{15}X^8$ -, - $X^7SX^8$ -, - $X^7S(O)X^8$ -, - $X^7S(O)OR^8$  und - $X^7NR^{15}S(O)X^8$ -,

wobei  $X^7$  und  $X^8$  unabhängig eine Bindung sind, oder -( $C_{1-6}$ )-Alkylen sind und jedes  $R^{15}$  Wasserstoff oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl ist; und

Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup> und Ar<sup>4</sup> unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

- (i) ( $C_{3-8}$ )-Cycloalkyl;
- (ii) ( $C_{3-8}$ )-Cycloalkenyl;
- (iii) Heterocycloalkyl;
- (iv) Heterocycloalkenyl;

- (v) ( $C_{6-14}$ )-Aryl und
- (iv) Heteroaryl;

mit der Maßgabe, dass nur eines von  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$  und  $Ar^4$  Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl mit mehr als sechs Ringatomen sein kann; und weiterhin, wenn  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$  und  $Ar^4$  Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkenyl ist, es gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkylen, ( $C_{1-6}$ )-Alkylimino, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem ( $C_{1-4}$ )-Alkyl, Imino, Nitro, Oxo, Thioxo,  $-X^9NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $-X^9C(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $-X^9OC(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(NR^{16})NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9OR^{16}$ ,  $-X^9C(O)R^{16}$ ,  $-X^9C(O)OR^{16}$ ,  $-X^9OC(O)R^{16}$ ,  $-X^9S(O)_2NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9P(O)(OR^{16})OR^{16}$ ,  $-X^9OP(O)(OR^{16})OR^{16}$ ,  $-X^9SR^{16}$ ,  $-X^9S(O)R^{17}$ ,  $-X^9S(O)_2R^{17}$  und  $-X^9NR^{16}S(O)_2R^{17}$ , wobei  $X^9$  eine Bindung oder ( $C_{1-6}$ )-Alkylen ist,  $R^{16}$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder halogensubstituiertes ( $C_{1-3}$ )-Alkyl ist, und  $R^{17}$  ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder halogensubstituiertes ( $C_{1-3}$ )-Alkyl ist; und

wenn  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$  und  $Ar^4$  Aryl oder Heteroaryl ist, es gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem ( $C_{1-4}$ )-Alkyl, Nitro,  $-X^9NR^{16}R^{16}$ ,  $X^9NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $-X^9C(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $-X^9OC(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(NR^{16})NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9OR^{16}$ ,  $-X^9C(O)R^{16}$ ,  $-X^9C(O)OR^{16}$ ,  $-X^9OC(O)R^{16}$ ,  $-X^9S(O)_2NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9P(O)(OR^{16})OR^{16}$ ,  $-X^9OP(O)(OR^{16})OR^{16}$ ,  $-X^9SR^{16}$ ,  $-X^9S(O)R^{17}$ ,  $-X^9S(O)_2R^{17}$  und  $-X^9NR^{16}S(O)_2R^{17}$ , wobei  $X^9$  eine Bindung oder ( $C_{1-6}$ )-Alkylen ist  $R^{16}$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder halogensubstituiertes ( $C_{1-3}$ )-Alkyl ist; und  $R^{17}$  ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder halogensubstituiertes ( $C_{1-3}$ )-Alkyl ist; und einzelne Isomere und Gemische von Isomeren; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon, mit der Maßgabe, dass es nicht mehr als 5 Ringsysteme in einer Verbindung der Formel I gibt.

**[0009]** In einem zweiten Aspekt betrifft diese Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I, einzelne Isomere, Mischungen aus Isomeren oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon im Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen enthält. Die pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I enthält, kann darüber hinaus einen oder mehrere Wirkstoff(e), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (i) einer therapeutisch wirksamen Menge einer Bisphosphonsäure oder einem Säureester davon oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon und (ii) einer therapeutisch wirksamen Menge eines Östrogenrezeptoragonisten oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon enthalten.

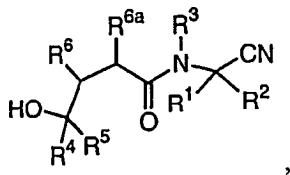
**[0010]** Die Bisphosphonsäure(n), die in der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung verwendet wird/werden, ist/sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus 4-Amino-1-hydroxybutylen-1,1-bisphosphonsäure, 1,1-Dichlormethylen-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 1-Hydroxyethyliden-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propyliden-1,1-bisphosphonsäure, 6-Amino-1-hydroxyhexylen-1,1-bisphosphonsäure, 3-(Dimethylamino)-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 2-Pyrid-2-ylethyliden-1,1-bisphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-pyrid-3-ylethyliden-1,1-bisphosphonsäure, 4-Chlorphenylthiomethylenebisphosphonsäure und 1-Hydroxy-2-(1H-imdazol-1-yl)ethyliden-1,1-bisphosphonsäure oder einem Säureester davon oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon.

**[0011]** Eine Ausführungsform dieses Aspekts umfasst pharmazeutische Zusammensetzungen, die 4-Amino-1-hydroxybutylen-1,1-bisphosphonsäure oder Aldendronat-Mononatriumtrihydrat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthalten.

**[0012]** In einem dritten Aspekt betrifft diese Erfindung ein Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung bei einem Tier, bei dem die Inhibierung einer Cysteinprotease, insbesondere Kathepsin K, die Pathologie und/oder Symptomatologie der Erkrankung verhindern, inhibieren oder lindern kann, wobei das Verfahren die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I, eines einzelnen Isomers, einer Mischung aus Isomeren oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon enthält, an das Tier umfasst. Ein bevorzugtes Verfahren ist ein Verfahren, bei dem die Erkrankung Osteoporose ist und das behandelte Tier ein Mensch ist. Ein besonders bevorzugtes Verfahren umfasst eine postmenopausale Frau als das behandelte Tier, und dabei ist die Cysteinprotease Kathepsin-K-Aktivität. Das obige Verfahren kann auch durch Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I, ein einzelnes Isomer, eine Mischung aus Isomeren oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthält, in Kombination mit einem oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (i) einer therapeutisch wirksamen Menge einer Bisphosphonsäure oder eines Säureesters davon oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon und (ii) einer therapeutisch wirk-

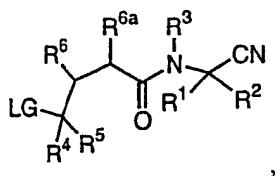
samen Menge eines Östrogenrezeptoragonisten oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, durchgeführt werden. Vorzugsweise sind die Bisphosphonsäuren 1,1-Dichlormethylen-1,1-diphosphonsäure, 1,1-Dichlormethylen-1,1-diphosphonat-Mononatriumtrihydrat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0013]** In einem vierten Aspekt betrifft diese Erfindung ein Zwischenprodukt der Formel 4:



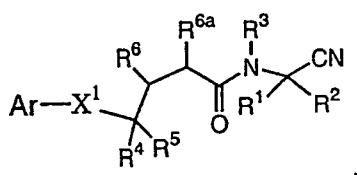
wobei A, R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> wie in der obigen Formel I definiert sind. Vorzugsweise sind die Gruppen R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> wie in dem nachstehenden Abschnitt mit dem Titel "Klassen von Ausführungsformen" offenbart.

**[0014]** In einem fünften Aspekt betrifft diese Erfindung ein Zwischenprodukt der Formel 5:



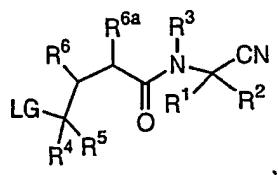
wobei A, R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> wie in der obigen Formel I definiert sind und LG eine Abgangsgruppe ist. Klassen der Gruppen R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> sind wie in dem nachstehenden Abschnitt mit dem Titel "Klassen von Ausführungsformen" offenbart. Bei einer Klasse ist die Abgangsgruppe Chlor, Brom, Iod, Mesylat oder Triflat.

**[0015]** In einem sechsten Aspekt betrifft diese Erfindung die Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I:



wobei Ar, X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>-R<sup>6a</sup> wie in der Zusammenfassung der Erfindung definiert sind, wobei das Verfahren umfasst:

(A) Umsetzung einer Verbindung der Formel 5:



wobei LG eine Abgangsgruppe ist und R<sup>1</sup>-R<sup>6a</sup> wie in der Zusammenfassung der Erfindung definiert sind, mit einer Verbindung der Formel Ar-X<sup>1</sup>H, wobei X<sup>1</sup>-NR-, -O- oder -S- ist und R und Ar wie in der Zusammenfassung der Erfindung definiert sind.

(B) gegebenenfalls Umwandlung einer in dem obigen Schritt A erhaltenen Verbindung der Formel I, bei der X<sup>1</sup>-S- ist, in eine Verbindung der Formel I, bei der X<sup>1</sup> entweder -S(O)- oder S(O)<sub>2</sub>- ist,

(C) gegebenenfalls Umwandlung einer Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch annehmbares Salz, (D) gegebenenfalls Umwandlung einer Salzform einer Verbindung der Formel I in eine Nichtsalzform,

(E) gegebenenfalls Trennung der einzelnen Isomere und

(F) gegebenenfalls Modifizierung irgendwelcher der Gruppen X<sup>1</sup>, Ar und R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>.

**[0016]** Die durch das obige Verfahren hergestellten Verbindungen sind in dem nachstehenden Abschnitt mit dem Titel "Klassen von Ausführungsformen" offenbart.

## DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

## Definitionen:

**[0017]** Sofern nichts anderes angegeben ist, sind die folgenden, in der Beschreibung und in den Ansprüchen verwendeten Bezeichnungen für die Zwecke dieser Anmeldung definiert und besitzen die in diesem Abschnitt angegebenen Bedeutungen:

"Alkyl" bedeutet einen geraden oder verzweigten, gesättigten aliphatischen Rest mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen, sofern nicht anders angegeben; z. B. umfasst (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen. Vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl.

**[0018]** "Alkylen" bedeutet einen geraden oder verzweigten, gesättigten aliphatischen bivalenten Rest mit ein bis sechs Kohlenstoffatomen, sofern nicht anders angegeben; z. B. umfasst (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, sek.-Butylen, Isobutyl, tert.-Butylen, Pentylen, Hexylen und dergleichen. Vorzugsweise umfasst (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen Methylen, Ethylen, Propylen oder Isopropylen. Wenn die Bezeichnung (C<sub>0-3</sub>)-Alkylen verwendet wird, umfasst sie eine kovalente Bindung (wenn sie Co ist), Methylen, Ethylen oder Propylen (einschließlich aller seiner Isomere).

**[0019]** "Alkenylen" bedeutet einen geraden oder verzweigten, ungesättigten aliphatischen bivalenten Rest mit zwei bis sechs Kohlenstoffatomen, sofern nicht anders angegeben; z. B. umfasst (C<sub>2-6</sub>)-Alkenylen -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH=CH<sub>2</sub>CH=CH- und dergleichen. Vorzugsweise -CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>-.

**[0020]** "Alkyliden" bedeutet einen geraden oder verzweigten, ungesättigten aliphatischen bivalenten Rest mit der angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen; z. B. umfasst (C<sub>1-6</sub>)-Alkyliden (=CH<sub>2</sub>), (=CHCH<sub>3</sub>), (=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) und dergleichen. Vorzugsweise (=CH<sub>2</sub>).

**[0021]** "Alkylimino" bedeutet einen Rest (=NR), wobei R eine wie oben definierte Alkylgruppe ist; z. B. umfasst (C<sub>1-6</sub>)-Alkylimino (=NHCH<sub>3</sub>), (=NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), (=NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), [=NCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>] und dergleichen.

**[0022]** "Acyl" bedeutet einen Rest -COR, wobei R Alkyl wie oben definiert ist, z. B. Acetyl, Propionyl und dergleichen.

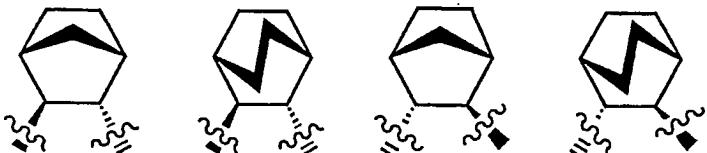
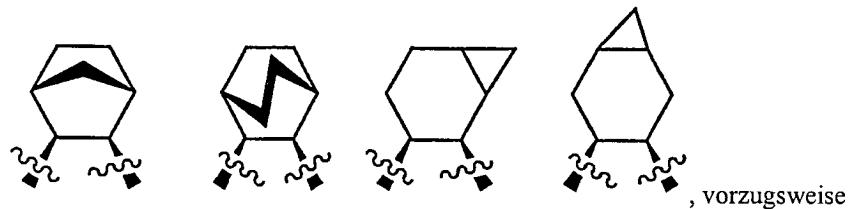
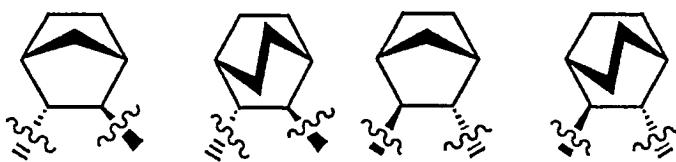
**[0023]** "Aryl" bedeutet ein aromatisches monocyclisches, polycyclisches oder kondensiertes polycyclisches Ringsystem mit 6-14 Kohlenstoffatomen, sofern nicht anders angegeben, wobei jeder darin enthaltene Ring aus 6 Ringelementen besteht; z. B. umfasst (C<sub>6-14</sub>)-Aryl Phenyl, Naphthalenyl oder Anthracenyl, vorzugsweise Phenyl.

**[0024]** "Tier" umfasst Menschen, nichtmenschliche Säuger (z. B. Hunde, Katzen, Kaninchen, Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine, Rotwild usw.) und Nichtsäuger (z. B. Vögel usw.).

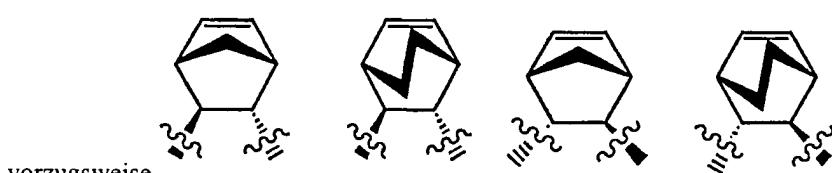
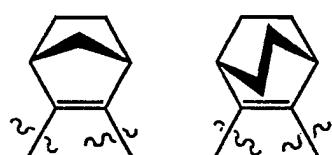
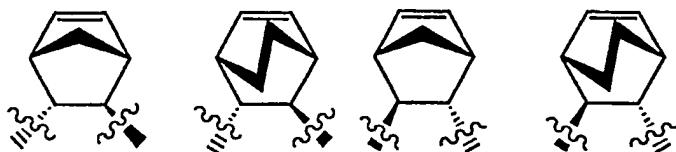
**[0025]** "Cycloalkyl" bedeutet ein gesättigtes monocyclisches, polycyclisches oder kondensiertes polycyclisches Ringsystem mit 3 bis 8 Ring-Kohlenstoffatomen, sofern nicht anders angegeben; z. B. umfasst (C<sub>3-8</sub>)-Cycloalkyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

**[0026]** "Cycloalkenyl" bedeutet ein teilweise ungesättigtes monocyclisches, polycyclisches oder kondensiertes polycyclisches Ringsystem mit der angegebenen Anzahl von Ring-Kohlenstoffatomen, oder es enthält 3 bis 8 Kohlenstoff-Ringatome; z. B. umfasst (C<sub>3-8</sub>)-Cycloalkenyl Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, 2,5-Cyclohexadienyl, Decahydronaphthalinyl und dergleichen. Vorzugsweise Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl.

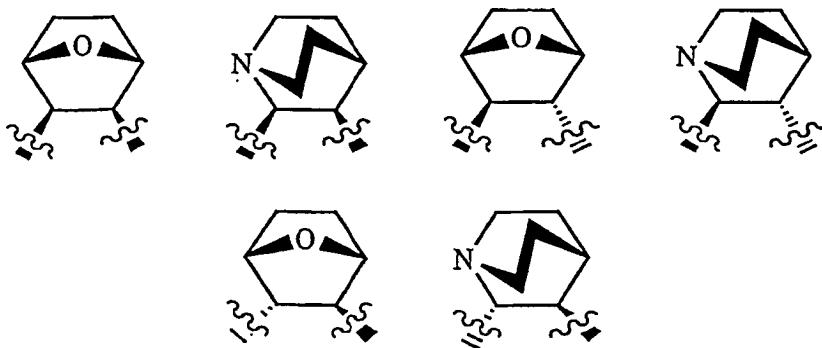
**[0027]** "Verbrücktes polycyclisches Cycloalkylen" bedeutet ein gesättigtes bivalentes verbrücktes polycyclisches Ringsystem, das sieben oder acht Ring-Kohlenstoffatome enthält, sofern nicht anders angegeben. Wenn zum Beispiel R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen verbrückten polycyclischen Cycloalkylenrest bilden, umfasst dieser, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die folgenden Ringe:



**[0028]** "Verbrücktes polycyclisches Cycloalkenylen" bedeutet einen teilweise ungesättigten bivalenten verbrückten polycyclischen Ring, der sieben oder acht Ring-Kohlenstoffatome enthält, sofern nicht anders angegeben. Beispiele sind u. a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Ringe, wie z. B.



**[0029]** "Verbrücktes polycyclisches Heterocycloalkylen" bedeutet ein gesättigtes bivalentes verbrücktes polycyclisches Ringsystem, das sieben oder acht Ringatome enthält, sofern nicht anders angegeben, wobei eines oder mehrere, vorzugsweise eines, zwei oder drei der Ringatome ein Heteroatomrest ist, unabhängig ausgewählt aus N, NR, O, S(O)<sub>n</sub> (wobei R Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist, und n 0, 1 oder 2 ist), vorzugsweise NR, O, S(O)<sub>n</sub>). Wenn zum Beispiel R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen verbrückten polycyclischen Heterocycloalkylenrest bilden, umfasst dieser, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein,



**[0030]** "Verbrücktes polycyclisches Heterocycloalkenylen" bedeutet ein teilweise ungesättigtes bivalentes verbrücktes polycyclisches Ringsystem, das sieben oder acht Ringatome enthält, sofern nicht anders angegeben, wobei eines oder mehrere der Ringatome ein Heteroatomrest ist, unabhängig ausgewählt aus N, NR, O, S(O)<sub>n</sub> (wobei R Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist und n 0, 1 oder 2 ist), vorzugsweise NR, O, S(O)<sub>n</sub>. Wenn zum Beispiel R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen verbrückten polycyclischen Heterocycloalkenylenrest bilden, umfasst dieser, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, den folgenden Ring:



**[0031]** Für einen Fachmann wird es klar sein, dass die Doppelbindung an andere Positionen im obigen Ring verschoben werden kann.

**[0032]** "Erkrankung" umfasst speziell jeglichen ungesunden Zustand eines Tieres oder eines Teils davon und umfasst einen ungesunden Zustand, der durch medizinische oder tiermedizinische Therapie, die an dem Tier erfolgt, verursacht wird oder daraus resultiert, d. h. die "Nebenwirkungen" einer solchen Therapie.

**[0033]** "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

**[0034]** "Halogensubstituiertes Alkyl" bedeutet eine Alkylgruppe, wie sie hierin definiert ist, bei der ein, zwei oder drei Wasserstoffatome in der Alkylgruppe durch eine wie oben definierte Halogengruppe ersetzt worden sind, z. B. Trifluormethyl, Difluorchlormethyl, Tribrommethyl, Chlorfluorethyl, Dichlorfluorethyl, Chlordifluormethyl, einschließlich aller isomerer Formen davon, und dergleichen.

**[0035]** "Heteroalkyl" bedeutet einen wie oben definierten Alkylrest, wobei ein oder zwei Kohlenstoffatome in dem Alkylrest ersetzt worden sind durch eine Gruppe, unabhängig ausgewählt aus -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>3</sub>-, -NH-, -NHCO-, -CONH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, und ferner wobei der Alkylrest gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>c</sup> oder S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> (wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist, R<sup>a</sup> Wasserstoff, Alkyl, halogensubstituiertes Alkyl oder Acyl ist, R<sup>b</sup> Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Aryl(C<sub>1-6</sub>)-alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl(C<sub>1-6</sub>)-alkyl ist, R<sup>c</sup> Wasserstoff, Alkyl oder halogensubstituiertes Alkyl ist und R<sup>d</sup> Wasserstoff (vorausgesetzt, dass n 0 ist), Alkyl, halogensubstituiertes Alkyl, Amino, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylamino oder Di(C<sub>1-6</sub>)-alkylamino ist). Repräsentative Beispiele sind u. a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, 2-Methoxyethoxy, 2-Dimethylsulfonyl-aminoethylsulfanyl, 2-Hydroxyethylsulfanyl, 2-Methylcarbonylaminoethylsulfanyl und dergleichen.

**[0036]** "Heteroalkylen" bedeutet einen wie oben definierten Alkylenrest, wobei ein oder zwei Kohlenstoffatome durch eine Gruppe, unabhängig ausgewählt aus -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>3</sub>-, -NH-, NHCO-, -CONH-, NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- ersetzt worden sind, und ferner wobei der Alkylenrest gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OR<sup>c</sup> oder S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> (wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist, R<sup>a</sup> Wasserstoff, Alkyl, halogensubstituiertes Alkyl oder Acyl ist; R<sup>b</sup> Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Aryl(C<sub>1-6</sub>)-alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl(C<sub>1-6</sub>)-alkyl ist, R<sup>c</sup> Wasserstoff, Alkyl oder halogensubstituiertes Alkyl ist und R<sup>d</sup> Wasserstoff (vorausgesetzt, dass n 0 ist), Alkyl, halogensubstituiertes Alkyl, Amino, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylamino oder Di(C<sub>1-6</sub>)-alkylamino ist).

**[0037]** "Heteroaryl" oder "Heteroarylen" bedeutet ein aromatisches monocyclisches, polycyclisches oder kon-

densiertes polycyclisches Ringsystem, das 5 bis 14 Ringatome enthält (sofern nicht anders angegeben), wobei einer, zwei oder drei Ringatome Heteroatome sind, unabhängig ausgewählt aus N, NR, O oder S(O) (wobei R Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder eine Schutzgruppe ist und n 0, 1 oder 2 ist), wobei die restlichen Ringatome Kohlenstoff sind. Repräsentative Beispiele sind u. a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Isobenzofuranyl, Purinyl, Chinoliny, Isochinolyl, Pterdanyl, Perimidinyl, 1-Methylimidazolyl, 1-Benzylimidazolyl, Pyridyl, Pyrazolyl, [2,4']Bipyridinyl, 2-Phenylpyridinyl und dergleichen. Die Definition von Heteroaryl oder Heteroarylen umfasst auch die N-Oxid-Derivate ( $\equiv N^+ \rightarrow O^-$ ), d. h. bei denen das Stickstoffatom im Ring oxidiert ist. Geeignete Schutzgruppen sind u. a. tert.-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 2-Nitrobenzyl und dergleichen.

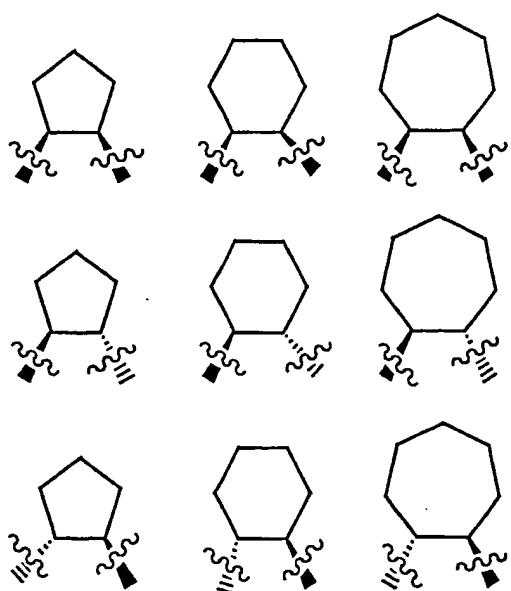
**[0038]** "Heterocycloalkyl" bedeutet Cycloalkyl, wie es hierin definiert ist, wobei eines oder mehrere, vorzugsweise eines, zwei oder drei, der angegebenen Ring-Kohlenstoffatome ersetzt ist/sind durch ein Heteroatom, unabhängig ausgewählt aus NR, O oder S(O)<sub>n</sub> (wobei R Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder eine Schutzgruppe ist und n 0, 1 oder 2 ist); z. B. umfasst die Bezeichnung Heterocycloalkyl Tetrahydrofuranyl, Piperidyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Imidazolidinyl, Chinuclidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und dergleichen. Die Definition von Heterocycloalkyl umfasst auch die N-Oxid-Derivate ( $\equiv N^+ \rightarrow O^-$ ), d. h. bei denen das Stickstoffatom im Ring oxidiert ist. Geeignete Schutzgruppen sind u. a. tert.-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 2-Nitrobenzyl und dergleichen.

**[0039]** "Heterocycloalkenyl" bedeutet Cycloalkenyl, wie es hierin definiert ist, wobei eines oder mehrere, vorzugsweise eines, zwei oder drei, der angegebenen Ring-Kohlenstoffatome ersetzt ist/sind durch ein Heteroatom, unabhängig ausgewählt aus N, NR, O oder S(O)<sub>n</sub> (wobei R Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder eine Schutzgruppe ist und n 0, 1 oder 2 ist); z. B. umfasst die Bezeichnung Heterocycloalkenyl Dihydropyridinyl, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydrochinoxaliny, Tetrahydroindolyl und dergleichen. Die Definition von Heterocycloalkenyl umfasst auch die N-Oxid-Derivate ( $\equiv N^+ \rightarrow O^-$ ), d. h. bei denen das Stickstoffatom im Ring oxidiert ist. Geeignete Schutzgruppen sind u. a. tert.-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 2-Nitrobenzyl und dergleichen.

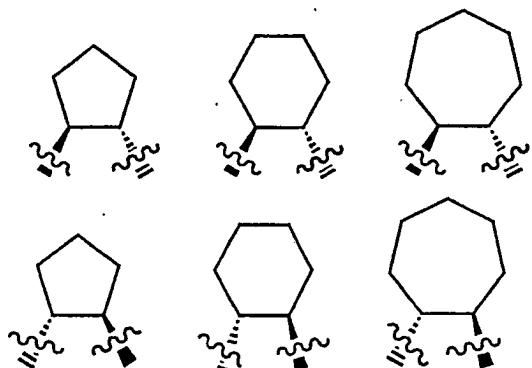
**[0040]** "Imino" bedeutet den Rest  $-(=NH)$ .

**[0041]** "Isomere" bedeutet Verbindungen der Formel I mit identischen Molekülformeln, die sich jedoch in der Beschaffenheit oder Reihenfolge der Bindung ihrer Atome oder in der Anordnung ihrer Atome im Raum unterscheiden. Isomere, die sich in der Anordnung ihrer Atome im Raum unterscheiden, werden "Stereoisomere" genannt. Stereoisomere, die keine gegenseitigen Spiegelbilder sind, werden als "Diastereomere" bezeichnet, und Stereoisomere, die keine überlagerbaren Spiegelbilder sind, werden als "Enantiomere" oder manchmal "optische Isomere" bezeichnet. Ein Kohlenstoffatom, das an vier nichtidentische Substituenten gebunden ist, wird als "Chiralitätszentrum" bezeichnet. Eine Verbindung mit einem Chiralitätszentrum besitzt zwei enantiomere Formen mit entgegengesetzter Chiralität, was als "racemische Mischung" bezeichnet wird. Eine Verbindung, die mehr als ein Chiralitätszentrum besitzt, hat  $2^{n-1}$  Enantiomerenpaare, wobei n die Anzahl der Chiralitätszentren ist. Verbindungen mit mehr als einem Chiralitätszentrum können entweder als ein einzelnes Diastereomer oder als eine Mischung aus Diastereomeren existieren, die "Diastereomerenmischung" bezeichnet wird. Wenn ein Chiralitätszentrum vorhanden ist, kann ein Stereoisomer durch die absolute Konfiguration dieses Chiralitätszentrums charakterisiert werden. Die absolute Konfiguration bezeichnet die Anordnung der an das Chiralitätszentrum gebundenen Substituenten im Raum. Enantiomere werden durch die absolute Konfiguration ihrer Chiralitätszentren charakterisiert und durch die R- und S-Sequenzregeln von Cahn, Ingold und Prelog beschrieben. Übereinkommen für die stereochemische Nomenklatur, Verfahren zur Ermittlung der Stereochemie und Trennung von Stereoisomeren sind im Stand der Technik gut bekannt (siehe z. B. "Advanced Organic Chemistry", 3. Auflage, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1985). Es ist zu verstehen, dass die in dieser Anmeldung zur Beschreibung von Verbindungen der Formel I verwendeten Namen und Illustrationen alle möglichen Stereoisomere und beliebige Mischungen davon, racemisch oder andersartig, umfassen sollen.

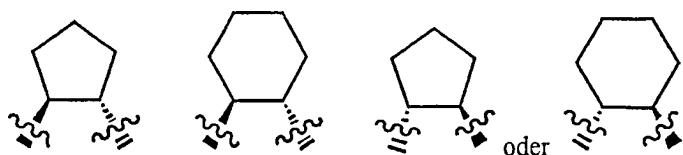
**[0042]** "Monocyclisches Cycloalkyen" bedeutet einen gesättigten bivalenten monocyclischen Ring, der drei bis sieben Ringatome enthält, sofern nicht anders angegeben. Wenn zum Beispiel R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen monocyclischen Cycloalkyenrest bilden, umfasst dies, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die folgenden Ringe:



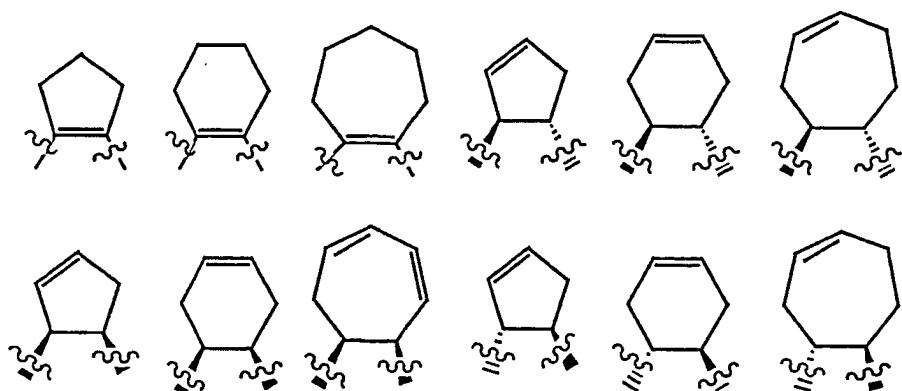
vorzugsweise



in einer Unterklasse

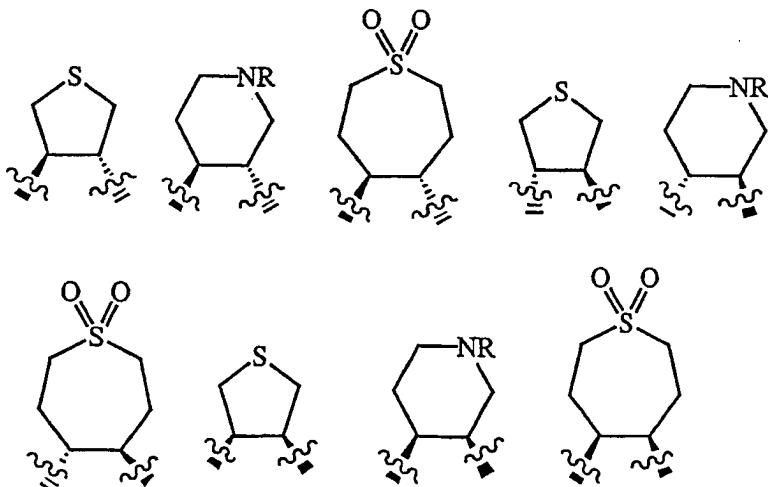


[0043] "Monocyclisches Cycloalkenylen" bedeutet einen teilweise ungesättigten bivalenten monocyclischen Ring, der drei bis acht Ring-Kohlenstoffatome enthält, sofern nicht anders angegeben. Wenn zum Beispiel  $R^6$  und  $R^{6a}$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen monocyclischen Cycloalkenylenrest bilden, umfasst dies, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die folgenden Ringe:

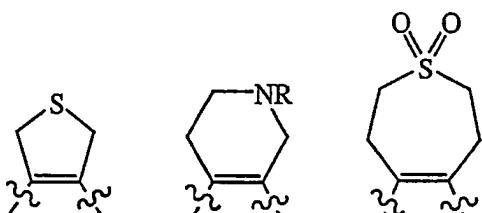


[0044] "Monocyclisches Heterocycloalkyen" bedeutet ein gesättigtes bivalentes monocyclisches Ringsys-

tem, das drei bis acht, vorzugsweise drei bis sechs, Ringatome enthält, sofern nicht anders angegeben, wobei eines oder mehrere, vorzugsweise eines, zwei oder drei, der Ringatome ein Heteroatomrest ist/sind, unabhängig ausgewählt aus NR, O, S(O)<sub>n</sub> (wobei R Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist und n 0, 1 oder 2 ist). Wenn zum Beispiel R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen monocyclischen Heterocycloalkyenrest bilden, umfasst dies, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die folgenden Ringe:



**[0045]** "Monocyclisches Heterocycloalkenylen" bedeutet ein teilweise ungesättigtes bivalentes monocyclisches Ringsystem, das drei bis acht Ringatome, vorzugsweise drei bis sechs Ringatome, enthält, sofern nicht anders angegeben, wobei eines oder mehrere der Ringatome ein Heteroatomrest ist, unabhängig ausgewählt aus N, NR, O, S(O)<sub>n</sub> (wobei R Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist und n 0, 1 oder 2 ist), vorzugsweise NR, O, S(O)<sub>n</sub>. Wenn zum Beispiel R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen monocyclischen Heterocycloalkyenrest bilden, umfasst dies, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die folgenden Ringe:



**[0046]** "Nitro" bedeutet den Rest NO<sub>2</sub>.

**[0047]** "Gegebenenfalls" oder "optional" bedeutet, dass das/der nachfolgend beschriebene Ereignis oder Umstand stattfinden kann oder nicht, und dass die Beschreibung Fälle umfasst, bei denen das Ereignis oder der Umstand stattfindet, und Fälle, bei denen es/er nicht stattfindet. Zum Beispiel bedeutet der Satz "Ar ist gegebenenfalls substituiert mit -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl", dass das -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl vorhanden sein kann, jedoch nicht vorhanden sein muss, und die Beschreibung umfasst Situationen, bei denen die Ar-Gruppe mit -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl substituiert ist, und Situationen, bei denen die Ar-Gruppe nicht durch -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl substituiert ist.

**[0048]** "Oxo" bedeutet den Rest =(O).

**[0049]** "Pathologie" einer Erkrankung bedeutet die wesentliche(n) Beschaffenheit, Ursachen und Entwicklung der Erkrankung sowie die strukturellen und funktionellen Änderungen, die aus den Erkrankungsverläufen resultieren.

**[0050]** "Pharmazeutisch annehmbar" bedeutet dasjenige, das zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung geeignet ist, welche im Allgemeinen sicher, nichttoxisch und weder biologisch noch anderweitig unerwünscht ist, und umfasst dasjenige, das für die tiermedizinische Verwendung sowie zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen geeignet ist.

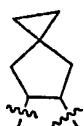
**[0051]** "Pharmazeutisch annehmbare Salze" bedeutet Salze von Verbindungen der Formel I, die pharmazeutisch annehmbar sind, wie es oben definiert ist, und welche die erwünschte pharmakologische Aktivität besitzen. Solche Salze sind u. a. Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren gebildet werden, wie z. B.

Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen, oder mit organischen Säuren, wie z. B. Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Heptansäure, Cyclopentanpropionsäure, Glycolsäure, Brenztraubensäure, Milchsäure, Malonsäure, Succinsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoësäure, o-(4-Hydroxybenzoyl)benzoësäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 1,2-Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Chlorbenzolsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, 4-Methylbicyclo[2.2.2]oct-2-en-1-carbonsäure, Glucoheptonsäure, 4,4'-Methylenbis(3-hydroxy-2-en-1-carbonsäure), 3-Phenylpropionsäure, Trimethylessigsäure, tert.-Butylessigsäure, Laurylschwefelsäure, Gluconsäure, Glutaminsäure, Hydroxynaphthoësäure, Salicylsäure, Stearinsäure, Schleimsäure und dergleichen.

**[0052]** Pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen auch Basenadditionssalze, die gebildet werden können, wenn vorhandene saure Protonen mit anorganischen oder organischen Basen reagieren können. Annehmbare anorganische Basen sind u. a. Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumhydroxid, Aluminiumhydroxid und Calciumhydroxid. Annehmbare organische Basen sind u. a. Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Tromethamin, N-Methylglucamin und dergleichen.

**[0053]** "Ringsystem", so wie hierin verwendet, bedeutet einen monacyclischen, verbrückten oder kondensierten bicyclischen Ring.

**[0054]** "Spirocycloalkylen" bedeutet ein gesättigtes bivalentes polycyclisches Ringsystem, das sieben oder acht Ring-Kohlenstoffatome enthält, die in einer derartigen Weise gebunden sind, dass ein einzelnes Kohlenstoffatom von beiden Ringen geteilt wird. Beispiele sind u. a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Ringe wie z. B.:



**[0055]** "Sulfanyl" oder "Thio", so wie hierin verwendet, bedeutet den Rest -S-.

**[0056]** Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Prodrugs einer Verbindung der Formel I. Prodrugs bedeutet eine beliebige Verbindung, die einen wirksamen Stammarzneistoff gemäß Formel I in vivo freisetzt, wenn ein solches Prodrug einem Säuger verabreicht wird. Prodrugs einer Verbindung der Formel I werden hergestellt durch Modifizierung von funktionellen Gruppen, die in der Verbindung der Formel I vorliegen, in einer solchen Weise, dass die Modifizierungen in vivo gespalten werden können, um die Stammverbindung freizusetzen. Prodrugs sind u. a. Verbindungen der Formel I, bei denen eine Hydroxy-, Amino- oder Sulfhydrylgruppe in Verbindung I an eine beliebige Gruppe gebunden wird, welche in vivo gespalten werden kann, um die freie Hydroxyl-, Amino- bzw. Sulfhydrylgruppe zu erzeugen. Beispiele für Prodrugs sind u. a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Ester (z. B. Acetat-, Formiat- und Benzoatderivate), Carbamate (z. B. N,N-Dimethylamino-carbonyl) von hydroxyfunktionellen Gruppen in Verbindungen der Formel I und dergleichen.

**[0057]** Die vorliegende Erfindung umfasst auch geschützte Derivate von Verbindungen der Formel I.

**[0058]** "Geschützte Derivate" bedeutet Derivate von Verbindungen der Formel I, bei denen eine reaktive Stelle oder reaktiven Stellen durch Schutzgruppen blockiert ist/sind. Geschützte Derivate von Verbindungen der Formel I eignen sich zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder können ihrerseits wirksame Cysteinproteaseinhibitoren sein. Eine umfassende Liste von geeigneten Schutzgruppen findet sich bei T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981, deren Offenbarung durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit hierin aufgenommen ist.

**[0059]** Die vorliegende Erfindung umfasst auch die N-Oxidderivate einer Verbindung der Formel I. Ein N-Oxidderivat einer Verbindung der Formel I kann sich bilden, wenn die Verbindung der Formel I ein Stickstoffatom in einer Position trägt, die der Oxidation zugänglich ist.

**[0060]** "Thioxo" bedeutet den Rest =(S).

**[0061]** "Therapeutisch wirksame Menge" bedeutet die Menge, die, wenn an ein Tier zur Behandlung einer Erkrankung verabreicht, ausreicht, um eine solche Behandlung für die Erkrankung zu bewirken.

**[0062]** "Behandlung" oder "Behandeln" bedeutet eine beliebige Verabreichung einer Verbindung der vorlie-

genden Erfindung und umfasst:

- (1) Verhindern, dass die Erkrankung bei einem Tier auftritt, welches eine Veranlagung für die Krankheit besitzt, das jedoch noch keine Pathologie oder Symptomatologie der Erkrankung aufweist oder zeigt,
- (2) Inhibierung der Erkrankung bei einem Tier, das die Pathologie oder Symptomatologie der Erkrankung aufweist oder zeigt (d. h. Aufhaltung einer Weiterentwicklung der Pathologie und/oder Symptomatologie), oder
- (3) Linderung der Erkrankung bei einem Tier, das die Pathologie oder Symptomatologie der Erkrankung aufweist oder zeigt (d. h. Umkehrung der Pathologie und/oder Symptomatologie).

Nomenklatur:

**[0063]** Die Verbindungen der Formel I und die Zwischenprodukte und Ausgangsmaterialien, welche für ihre Herstellung verwendet werden, werden im Allgemeinen gemäß IUPAC-Nomenklaturregeln benannt, wobei die charakteristischen Gruppen folgende abnehmende Priorität für die Nennung als die Hauptgruppe besitzen: Säuren, Ester, Amide und Amidine. Zum Beispiel wird eine Verbindung der Formel I, bei der:

Ar 4-Fluorphenyl ist, X<sup>1</sup> S ist, A Cyclohexyl ist und die Bindungen zum Methylen und die -C=O-Gruppe trans stehen und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Wasserstoff sind, *tans*-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorphenylsulfanyl)methyl)cyclohexan-carboxamid genannt,

wenn Ar 4-(4-Piperazin-1-ylphenyl)phenyl ist, X<sup>1</sup> SO<sub>2</sub> ist, A Cyclohexyl ist und die Bindungen an das Methylen und die -C=O-Gruppe trans stehen und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Wasserstoff sind, wird sie *trans*-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonylmethyl)cyclohexan-carboxamid genannt, und

wenn Ar Benzoxazol-2-yl ist, X<sup>1</sup> S ist, A Cyclohexyl ist und die Bindungen an das Methylen und die -C=O-Gruppe trans stehen und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Wasserstoff sind, wird sie *trans*-N-Cyanomethyl-2-(benzoxazol-2-ylsulfanyl)methyl)cyclohexan-carboxamid genannt.

#### Klassen von Ausführungsformen

**[0064]** Während die breiteste Definition dieser Erfindung in der Zusammenfassung der Erfindung genannt ist, werden nachstehend bestimmte Klassen von Verbindungen der Formel I erörtert.

(A) Eine Klassengruppe von Verbindungen ist diejenige, bei der:

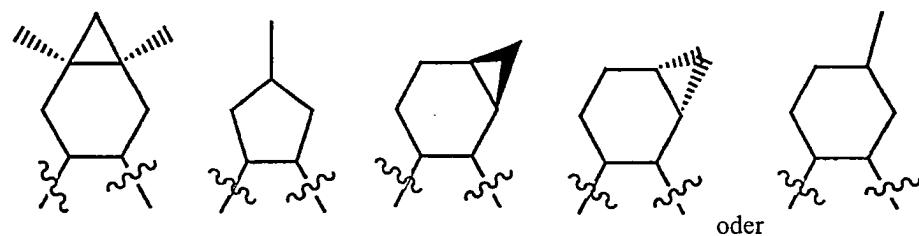
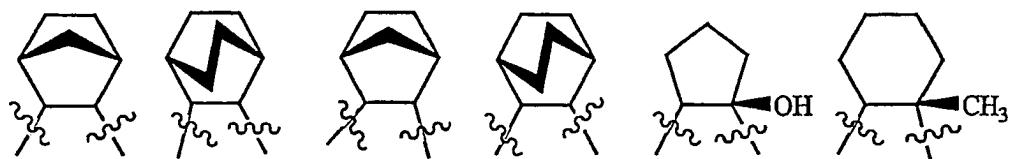
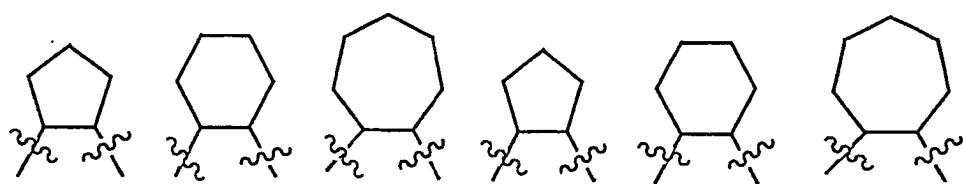
R<sup>1</sup> Wasserstoff ist,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist; in einer Unterkategorie Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl (einschließlich alle isomeren Formen davon) oder Trifluormethyl; in einer weiteren Unterkategorie Wasserstoff,

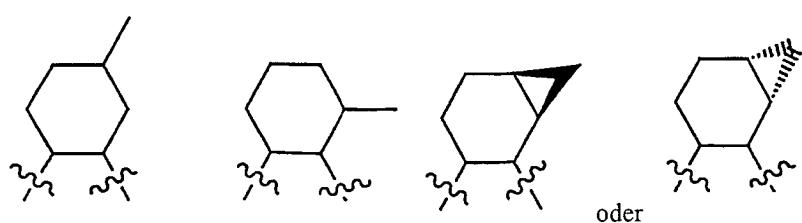
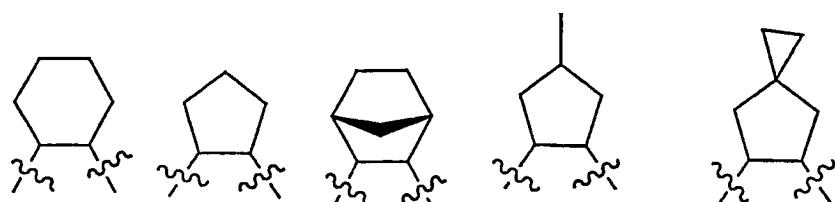
R<sup>3</sup> Wasserstoff ist,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig Wasserstoff oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl sind oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-6</sub>)-Cycloalkylen oder monocyclisches (C<sub>3-6</sub>)-Heterocycloalkylen bilden; in einer Klasse sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopropenyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Tetrahydrofuryl, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl oder 1,4-Piperazinyl. In einer Klasse sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff oder Methyl, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopropenyl, in einer Unterkategorie sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff.

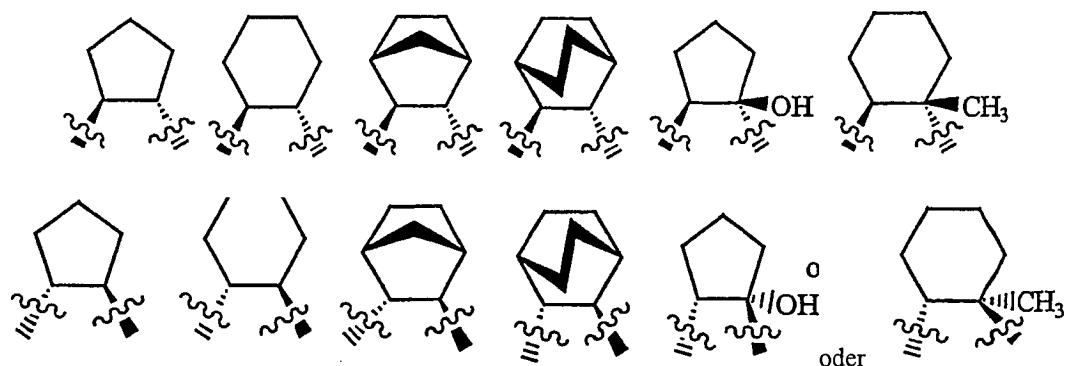
(B) Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist diejenige, worin: R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkylen, Spirocycloalkylen oder verbrücktes polycyclisches (C<sub>7-8</sub>)-Cycloalkylen bilden, wobei das monocyclische Alkylen oder das verbrückte polycyclische Cycloalkylen gegebenenfalls substituiert ist mit Hydroxy oder (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl, in einer Klasse bilden R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkylen oder verbrücktes polycyclisches (C<sub>7-8</sub>)-Cycloalkylen, wobei das monocyclische Alkylen oder das verbrückte polycyclische Cycloalkylen gegebenenfalls substituiert ist mit Wasserstoff oder (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl, in einer Unterkategorie bilden R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind:



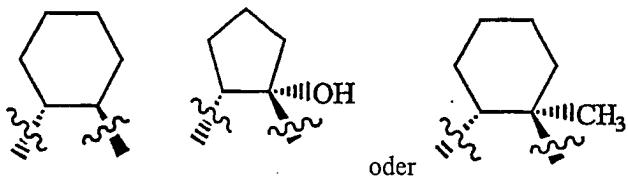
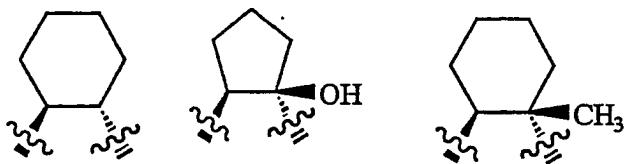
[0065] In einer Klasse



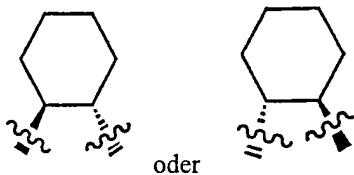
[0066] In einer Klasse



[0067] In einer Unterklasse



[0068] Die Erfindung besonders veranschaulichend ist/sind



oder diastereomere Mischungen davon.

[0069] Innerhalb dieser Gruppe (B) ist eine Unterklasse von Verbindungen diejenige, worin:

R<sup>1</sup> Wasserstoff ist,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist; vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl (einschließlich aller isomeren Formen davon) oder Trifluormethyl; in einer Unterklasse Wasserstoff,

R<sup>3</sup> Wasserstoff ist und

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig Wasserstoff oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl sind oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-6</sub>)-Cycloalkylen oder monocyclisches (C<sub>3-6</sub>)-Heterocycloalkylen bilden; in einer Klasse sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, Cyclopropenyl, Cyclobutenylen, Cyclopentylen, Cyclohexylen, Tetrahydrofuranyl, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl oder 1,4-Piperazinyl. Vorzugsweise sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, Cyclopropenyl, in einer Unterklasse sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff.

[0070] Innerhalb dieser Gruppe (B) ist eine weitere Unterklasse von Verbindungen diejenige, worin:

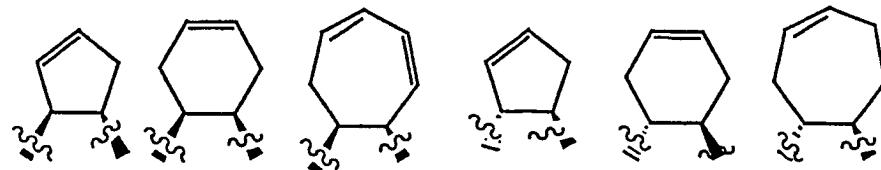
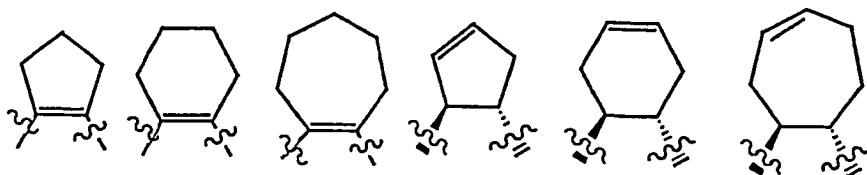
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopropyl bilden,

R<sup>3</sup> Wasserstoff ist und

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff sind.

(C) Eine weitere Unterklasse von Verbindungen der Formel I ist diejenige, worin:

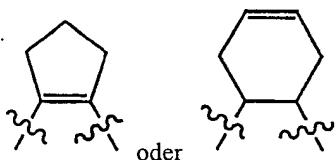
R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkenylen oder verbrücktes Cycloalkenylen bilden, in einer Klasse



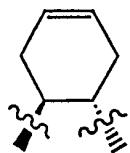
oder



[0071] In einer Unterkasse



[0072] Die Erfindung veranschaulichend ist



[0073] Innerhalb dieser Gruppe (C) ist eine Unterkasse von Verbindungen diejenige, worin:

R<sup>1</sup> Wasserstoff ist,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist; in einer Klasse Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl (einschließlich alle isomeren Formen davon) oder Trifluormethyl; in einer Unterkasse Wasserstoff,

R<sup>3</sup> Wasserstoff ist und

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig Wasserstoff oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl sind oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-6</sub>)-Cycloalkyen oder monocyclisches (C<sub>3-6</sub>)-Heterocycloalkyen bilden; in einer Klasse sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, Cyclopropyen, Cyclobutyen, Cyclopentyen, Cyclohexyen, Tetrahydrofuranyl, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl oder 1,4-Piperazinyl.

[0074] Vorzugsweise sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, Cyclopropyen, besonders bevorzugt sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff.

[0075] Innerhalb dieser Gruppe (C) ist eine weitere Unterkasse von Verbindungen diejenige, worin:

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopropyl bilden,

R<sup>3</sup> Wasserstoff ist und

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff sind.

(D) Eine weitere Klasse von Verbindungen der Formel I ist diejenige, worin:

R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Phenyl oder Heteroarylen bilden, in einer Unterkasse Phenylen, gegebenenfalls substituiert mit Methyl, Chlor oder Fluor.

[0076] Innerhalb dieser Gruppe (D) ist eine Unterkasse von Verbindungen diejenige, worin:

R<sup>1</sup> Wasserstoff ist,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist; in einer Klasse Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl (einschließlich alle isomeren Formen davon) oder Trifluormethyl; in einer Unterkategorie Wasserstoff,

R<sup>3</sup> Wasserstoff ist und

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig Wasserstoff oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl sind oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-6</sub>)-Cycloalkylen oder monocyclisches (C<sub>3-6</sub>)-Heterocycloalkylen bilden; in einer Klasse sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, Cyclopropylen, Cyclobutylen, Cyclopentylen, Cyclohexylen, Tetrahydrofuranyl, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl oder 1,4-Piperazinyl.

**[0077]** In einer Klasse sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, Cyclopropylen, in einer Unterkategorie sind R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff.

(i) Innerhalb der obigen Klasse und Unterklassen (A-D) ist eine weitere Unterkategorie von Verbindungen diejenige, worin:

X<sup>1</sup> -O-, -S oder -SO<sub>2</sub>- ist, in einer Unterkategorie -S- oder -SO<sub>2</sub>-, und

Ar Ar<sup>1</sup> ist, wobei Ar<sup>1</sup> Phenyl oder Naphthyl ist, in einer Klasse Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Nitro, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OC(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OC(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>16</sup>)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OP(O)(OR<sup>16</sup>)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>SR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)R<sup>17</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und -X<sup>9</sup>NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, wobei X<sup>9</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist, R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist und R<sup>17</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist. In einer Klasse ist der Phenylring gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Nitro, -NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -SR<sup>16</sup>, -S(O)2R<sup>17</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>. In einer Klasse ist der Phenylring gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Nitro, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCHO, -NHCOCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-COOH, -SCH<sub>3</sub>, -SC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SCHF<sub>2</sub>, -SCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> oder -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. In einer Unterkategorie ist das Phenyl gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Brom, Chlor, Methyl, -OCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, Nitro, tert.-Butyl, Trifluormethyl, -OH, -SCH<sub>3</sub> und -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

(ii) Innerhalb der obigen Klassen und Unterklassen (A-D) ist eine weitere Unterkategorie von Verbindungen diejenige, worin:

X<sup>1</sup> -O-, -S oder -SO<sub>2</sub>- ist, in einer Unterkategorie -S- oder -SO<sub>2</sub>-, und

Ar Ar<sup>1</sup> ist, wobei Ar<sup>1</sup> Phenyl, substituiert mit Heteroalkyl, ist, in einer Klasse Phenyl, substituiert mit Ethoxy-carbonylmethylsulfanyl, 3-Hydroxypropylsulfanyl, 2-Aminoethylsulfanyl, 2-tert.-Butoxycarbonylaminooethylsulfanyl, 2-(2,2,2-Trifluorethylamino)ethylsulfanyl, 3-Dimethylaminopropoxy, Methylaminocarbonylmethylsulfanyl, 2-(Acetylamino)ethoxy, 2-Aminoethylsulfanyl, 2-(Acetylamino)ethylsulfanyl, 2-(Ethylsulfonylamino)ethylsulfanyl, 2-(Dimethylaminosulfonylamino)ethylsulfanyl, 2-(Methylsulfonyloxy)ethylsulfanyl, 2-Hydroxyethylsulfanyl, Methoxycarbonylmethoxy, 1-Ethoxycarbonylethylsulfanyl, Trifluormethylsulfonyloxy oder 2-Bromethylsulfonyl. In einer Unterkategorie Phenyl, substituiert mit 2-Aminoethylsulfanyl, 2-(Methylsulfonyloxy)ethylsulfanyl, 2-tert.-Butoxycarbonylaminooethylsulfanyl oder 2-Bromethylsulfonyl.

(iii) Innerhalb der obigen Klasse und Unterklassen (A-D) ist eine weitere Unterkategorie von Verbindungen diejenige, worin:

X<sup>1</sup> -O-, -S oder -SO<sub>2</sub>- ist, in einer Unterkategorie -S- oder -SO<sub>2</sub>, und

Ar Ar<sup>1</sup> ist, wobei Ar<sup>1</sup> Heteroaryl mit 5 bis 9 Ringatomen ist, enthaltend ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus NR (wobei R Wasserstoff oder Methyl ist), S oder O, vorzugsweise ist Ar<sup>1</sup> Imidazolyl, 1-Methylimidazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl, Benzthiazol-2-yl, Pyrimidin-2-yl, Thiazol-4-yl oder Pyridin-4-yl, gegebenenfalls substituiert mit -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Nitro -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>SR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)R<sup>17</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und -X<sup>9</sup>NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, wobei X<sup>9</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist, R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist und R<sup>17</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist. Vorzugsweise ist Ar<sup>1</sup> Imidazol, 1-Methylimidazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl, Benzthiazol-2-yl, Pyrimidin-2-yl, Thiazol-4-yl oder Pyridin-4-yl, gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyano, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Nitro, -NHCOCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -OCOCH<sub>3</sub>,

-SCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-Phenyl, -SO<sub>2</sub>NH-Benzyl, -SO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-Benzyl. In einer Unterklasse ist Ar<sup>1</sup> Imidazolyl, 1-Methylimidazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl, Benzthiazol-2-yl, Pyrimidin-2-yl, Thiazol-4-yl oder Pyridin-4-yl, gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Brom, Methyl, -OCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, Nitro, tert.-Butyl, Trifluormethyl, -OH und -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

(iv) Innerhalb der obigen Klassen und Unterklassen (A-D) ist eine weitere Unterkategorie von Verbindungen diejenige, worin:

$X^1$ -O-, S oder  $-SO_2$ - ist, in einer Unterklasse -S- oder  $-SO_2$ , und

Ar Ar<sup>1</sup> ist, wobei Ar<sup>1</sup> Heterocycloalkyl mit 5 bis 6 Ringatomen ist, enthaltend ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus NR (wobei R Wasserstoff oder Methyl ist), S oder O, vorzugsweise Morpholino, Pyrrolidino, Piperazino, Piperidino oder Thiomorpholino, gegebenenfalls substituiert mit -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Nitro, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>SR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)R<sup>17</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und -X<sup>9</sup>NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, wobei X<sup>9</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist, R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist und R<sup>17</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist. In einer Klasse ist Ar<sup>1</sup> Morpholino, Pyrrolidino, Piperazino, Piperidino oder Thiomorpholino, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyano, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Nitro, -NHCOPH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -OCOCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-Phenyl, -SO<sub>2</sub>NH-Benzyl, -SO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-Benzyl. In einer Unterklasse ist Ar<sup>1</sup> Morpholino, Pyrrolidino, Piperazino, Piperidino oder Thiomorpholino, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Brom, Methyl, -OCH<sub>3</sub>, -NHCOPH<sub>3</sub>, Nitro, tert.-Butyl, Trifluormethyl, -OH und -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

(v) Innerhalb der obigen Klassen und Unterklasse (A-D) ist eine weitere Unterklasse von Verbindungen diejenige, worin:

$X^1$  -O-, S oder  $-SO_2-$  ist, in einer Unterklasse -S- oder  $-SO_2-$ , und

Ar 4-Fluorophenyl, 4-Bromophenyl, 4-Chlorophenyl, 4-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-( $\text{-NHCOOH}_3$ )phenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Aminophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 3-Methylphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 4-Thiophenyl, 4-Isopropoxyphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3-( $\text{-NHCOCH}_3$ )-Phenyl, 3-Fluorophenyl, 3-Aminophenyl, 3-Carboxymethylphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Formylaminophenyl, 3-Trifluoracetylaminophenyl, 4-Hydroxymethylphenyl, 4-Trifluorsulfonyloxyphenyl, 3-Carboxylphenyl, 4-Ethylsulfonylphenyl, 3-Methylsulfonylaminophenyl, 3,4-Dimethylsulfonylphenyl, 3,4-Difluorophenyl, 4-tert-Butylsulfonylphenyl, 2,4-Difluorophenyl, 3-Fluor-4-methylsulfonylphenyl, 4-(3-Carboxypropyl)phenyl, 4-(2-Carboxyethyl)phenyl, 4-Carboxymethylphenyl, 4-Iodphenyl, 4-(2,2,2-Trifluorethylsulfonyl)phenyl, 4-Difluormethoxyphenyl, 4-Difluormethylsulfonylphenyl, 4-Ethoxycarbonylmethylsulfonylphenyl, 3-Hydroxypropylsulfonylphenyl, 2-Aminoethylsulfonylphenyl, 4-(2-tert-Butoxycarbonylaminooethylsulfonyl)phenyl, 4-[2-(2,2,2-Trifluorethylamino)ethylsulfonyl]phenyl, 4-Methylaminocarbonylmethylsulfonylphenyl, 4-[2-(Acetylamino)ethoxy]phenyl, 4-[2-Aminoethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Acetylamino)ethylsulfonyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(ethylsulfonylamino)ethylsulfonyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(dimethylaminosulfonylaminooethylsulfonyl)ethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Methylsulfonyloxy)ethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-Hydroxyethylsulfonyl]phenyl, 4-Methoxycarbonylmethoxyphenyl, 4-[1-Ethoxycarbonylethylsulfonyl]phenyl, 4-Trifluormethylsulfonyloxyphenyl oder 4-[2-Bromethylsulfonyl]phenyl ist. In einer Unterklasse ist Ar 4-Hydroxyphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 4-[2-Aminoethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Methylsulfonyloxy)ethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-tert-Butoxycarbonylaminooethylsulfonyl]phenyl oder 4-[2-Bromethylsulfonyl]phenyl.

(vi) Innerhalb der obigen Klassen und Unterklassen von Verbindungen (A-D) ist eine weitere Unterklasse von Verbindungen diejenige, worin:

$X^1$ -O-, S oder  $-SO_2$ - ist, in einer Unterkategorie -S- oder  $-SO_2$ -, und

Ar Ar<sup>2</sup>-X<sup>4</sup> ist, wobei Ar<sup>1</sup> Phenyl ist,

$X^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer Bindung,  $-(C_{1-6})\text{-Alkylen}$ ,  $-\text{X}^7\text{NR}^{15}\text{X}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{NR}^{15}\text{C(O)X}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{C(O)NR}^{15}\text{X}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{OC(O)NR}^{15}\text{X}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{NR}^{15}\text{C(O)NR}^{15}\text{X}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{OX}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{C(O)X}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{C(O)OX}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{OC(O)X}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{S(O)}_2\text{NR}^{15}\text{X}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{SX}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{S(O)X}^8$ -,  $-\text{X}^7\text{S(O)}_2\text{X}^8$ -, und  $-\text{X}^7\text{NR}^{15}\text{S(O)}_2\text{X}^8$ -, wobei  $X^7$  und  $X^8$  unabhängig eine Bindung oder  $-(C_{1-6})\text{-Alkylen}$  sind und  $R^{15}$  Wasserstoff oder  $-(C_{1-6})\text{-Alkyl}$  ist; in einer Klasse ist  $X^4$  eine Bindung, Methylen, Ethylen, Propylen,  $-\text{CH}_2\text{NH-}$ ,  $-\text{NHCH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_3$ -,  $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2$ -,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2$ -,  $-\text{NHCONH-}$ ,  $-\text{CONH-}$ ,  $-\text{NHC(O)O-}$ ,  $-\text{OC(O)NH-}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH-}$ ,  $-\text{NHSO}_2$ -,  $-\text{O-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{O-}$ ,  $-\text{OCH}_2$ -,  $-\text{S-}$ ,  $-\text{SO}_2$ -,  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SO-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2$ -,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$ -,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_2$ -,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_2$ - oder  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2$ -; in einer Klasse ist  $X^4$  eine Bin-

dung,  $-\text{CH}_2\text{S}-$  oder  $-(\text{CH}_2)\text{S}$ ; oder

$\text{X}^4$  ist Heteroalkylen, in einer Klasse  $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{S}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{COCH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{COCH}_2\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$  oder  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ . In einer Unterklasse ist  $\text{X}^4$   $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{COCH}_2\text{S}-$  oder  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$ , und

$\text{Ar}^2$  ist entweder:

(a) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $(\text{C}_{1-6})$ -Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem  $(\text{C}_{1-4})$ -Alkyl, Nitro,  $-\text{X}^9\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ,  $\text{X}^9\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{NR}^{16}\text{C}(\text{NR}^{16})\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{16})\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{16})\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{SR}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$ ,  $-\text{X}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$  und  $-\text{X}^9\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ , wobei  $\text{X}^9$  eine Bindung oder  $(\text{C}_{1-6})$ -Alkylen ist,  $\text{R}^{16}$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff,  $(\text{C}_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(\text{C}_{1-3})$ -Alkyl ist und  $\text{R}^{17}$   $(\text{C}_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(\text{C}_{1-3})$ -Alkyl ist. In einer Klasse ist Phenyl gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyano, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , Nitro,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{OCOCH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$  und  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ . In einer Unterklasse Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Brom, Chlor, Methyl,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ , Nitro,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , tert.-Butyl, Trifluormethyl,  $-\text{OH}$  und  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ , oder

(b) Heteroaryl, enthaltend 5, 6 oder 9 Ringatome, wobei eine, zwei oder drei Heteroatome unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus NR (wobei R Wasserstoff oder Methyl ist), S oder O, und wobei der Ring gegebenenfalls substituiert ist mit  $-(\text{C}_{1-6})$ -Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem  $(\text{C}_{1-6})$ -Alkyl, Nitro,  $-\text{X}^9\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{SR}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$ ,  $-\text{X}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$  und  $-\text{X}^9\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ , wobei  $\text{X}^9$  eine Bindung oder  $(\text{C}_{1-6})$ -Alkylen ist,  $\text{R}^{16}$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff,  $(\text{C}_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(\text{C}_{1-3})$ -Alkyl ist und  $\text{R}^{17}$   $(\text{C}_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(\text{C}_{1-3})$ -Alkyl ist. In einer Klasse ist das Heteroaryl Imidazolyl, 1-Methylimidazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl, Benzthiazol-2-yl, Pyrimidin-2-yl, Thiazol-4-yl, Thienyl, Furanyl, Oxadiazolyl oder Pyridin-4-yl, und ist gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyano, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , Nitro,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{OCOCH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$  oder  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , oder

(c) Heterocycloalkyl mit 5 bis 6 Ringatomen, enthaltend ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus NR (wobei R Wasserstoff oder Methyl ist), S oder O, und gegebenenfalls substituiert mit  $-(\text{C}_{1-6})$ -Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem  $(\text{C}_{1-4})$ -Alkyl, Nitro,  $-\text{X}^9\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{SR}^{16}$ ,  $-\text{X}^9\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$ ,  $-\text{X}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$  und  $-\text{X}^9\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ , wobei  $\text{X}^9$  eine Bindung oder  $(\text{C}_{1-6})$ -Alkylen ist,  $\text{R}^{16}$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff,  $(\text{C}_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(\text{C}_{1-3})$ -Alkyl ist und  $\text{R}^{17}$   $(\text{C}_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(\text{C}_{1-3})$ -Alkyl ist. In einer Klasse ist das Heterocycloalkyl Morpholino, Pyrrolidino, Piperazino, Piperidino oder Thiomorpholino, gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl oder tert.-Butoxycarbonyl.

**[0078]** In einer Unterklasse ist  $\text{Ar}^2\text{-X}^4\text{-Ar}^1$  4-(Morpholin-4-yl)phenyl, 4-(1-Methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)phenyl, 4-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl-N-oxid)ethoxy]phenyl, 4-(4-Thiophenylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 4-(4-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl, 4-Piperidin-4-yloxyphenyl, 4-Thien-2-ylphenyl, 4-(3-Aminophenyl)phenyl, 4-(Pyridin-4-ylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Phenylethylsulfinyl)phenyl, 4-(4-Methoxyphenylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Phenyl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(2-Aminophenylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Chlorphenylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Methylphenylmethysulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-2-ylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Chlorphenylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(3-Aminophenylsulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-3-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(2-Chlorpyridin-3-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Aminophenylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-yl-carbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Thien-2-ylsulfanyl)phenyl, 4-(Furan-2-ylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Furan-2-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-(1-Methylpiperidin-4-ylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Methoxyphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-Furan-2-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 3-Fluor-4-(1-methylimidazol-2-ylsulfanyl)phenyl, 4-(3-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 3-Fluor-4-[2-(phe-

nyl)ethylsulfanyl]phenyl, 3-Fluor-4-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(1-tert-Butylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Phenyl)ethylsulfanyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-tert-Butylpiperazin-1-ylcarbonylmethoxy)phenyl, 4-(2-Phenylethoxy)phenyl, 4-[2-(Thien-2-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfonyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(phenyl)ethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-yl)ethylaminocarbonylmethoxy]phenyl, 4-(3-Methyl[1,3,5]oxadiazol-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-3-yloxy)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(Piperidin-3-ylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethoxy]phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Isopropylpiperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Furan-2-ylmethylaminocarbonylmethyl)phenyl, 4-[2-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)ethyl]phenyl, 4-Benzylsulfanyl methylphenyl, 4-(Benzylsulfonylmethyl)phenyl, 4-[3-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)propyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl methyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfonylmethyl]phenyl, 4-(Thien-2-ylethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl oder 4-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)phenyl. In einer Unterkasse ist  $-Ar^1-X^4-Ar^2$  4-[2-(Pyridin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(2-Phenylethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-3-yloxy)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 3-Fluor-4-(pyridin-2-ylethylsulfanyl)phenyl, 4-(Piperidin-3-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-3-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Thien-2-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-(3-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Methoxyphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Isopropylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl)phenyl oder 4-(Furan-2-ylmethylsulfanyl)phenyl.

(vii) Innerhalb der obigen Klassen und Unterklassen (A-D) ist eine weitere Unterkasse von Verbindungen diejenige, worin:

$X^1$ -O-, S oder  $-SO_2^-$  ist, in einer Klasse  $-SO_2^-$ , und

$Ar$   $Ar^3-X^5-Ar^2-X^4-Ar^1$ - ist, wobei  $Ar^1$  Phenyl oder Heteroaryl ist, vorzugsweise Phenyl, Imidazolyl, 1-Methylimidazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl, Benzthiazol-2-yl, Pyrimidin-2-yl, Thiazol-4-yl oder Pyridinyl, in einer Unterkasse Phenyl,

$X^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer Bindung,  $-(C_{1-6})$ -Alkylen,  $-X^7NR^{15}X^8$ -,  $-X^7NR^{15}C(O)X^8$ -,  $-X^7C(O)NR^{15}X^8$ -,  $-X^7NR^{15}C(O)OX^{8-}$ -,  $-X^7OC(O)NR^{15}X^8$ -,  $-X^7NR^{15}C(O)NR^{15}X^8-X^7OX^{8-}$ -,  $-X^7C(O)X^8$ -,  $-X^7C(O)OX^{8-}$ -,  $-X^7OC(O)X^8$ -,  $-X^7S(O)_2NR^{15}X^8$ -,  $-X^7SX^{8-}$ -,  $-X^7S(O)X^8$ -,  $-X^7S(O)_2X^8$ - und  $-X^7NR^{15}S(O)_2X^8$ -, wobei  $X^7$  und  $X^8$  unabhängig eine Bindung oder  $-(C_{1-6})$ -Alkylen sind und  $R^{15}$  Wasserstoff oder  $-(C_{1-6})$ -Alkyl ist; vorzugsweise ist  $X^4$  eine Bindung, Methylen, Ethylen, Propylen,  $-CH_2NH$ -,  $-NHCH_2$ -,  $-NHCO$ -,  $-NHCONH$ -,  $-CONH$ -,  $NHC(O)O$ -,  $-OC(O)NH$ -,  $-SO_2NH$ -,  $-NHSO_2^-$ ,  $-O$ -,  $-CH_2O$ -,  $-OCH_2^-$ ,  $-S$ - oder  $-SO_2^-$ , vorzugsweise eine Bindung oder  $-NHCOCH_2S$ -,

$Ar^2$  ist entweder:

(a) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $-(C_{1-6})$ -Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem  $(C_{1-4})$ -Alkyl, Nitro  $-X^9NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $-X^9C(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $-X^9OC(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(NR^{16})NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9OR^{16}$ ,  $-X^9C(O)R^{16}$ ,  $-X^9C(O)OR^{16}$ ,  $-X^9OC(O)R^{16}$ ,  $-X^9S(O)_2NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9P(O)OR^{16}$ ,  $-X^9OP(O)OR^{16}$ ,  $-X^9SR^{16}$ ,  $-X^9S(O)R^{17}$ ,  $-X^9S(O)_2R^{17}$  und  $-X^9NR^7S(O)_2R^{17}$ , wobei  $X^9$  eine Bindung oder  $(C_{1-6})$ -Alkylen ist,  $R^{16}$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff,  $(C_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(C_{1-3})$ -Alkyl ist und  $R^{17}$   $(C_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(C_{1-3})$ -Alkyl ist. Vorzugsweise gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyano, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ , Nitro,  $-NHCOCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COOH$ ,  $-COOCH_3$ ,  $-OCOCH_3$ ,  $-SCH_3$ ,  $-SO_2NH$ ,  $-SO_2NHCH_3$  und  $-SO_2N(CH_3)_2$ . In einer Unterkasse gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Brom, Methyl,  $-OCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ , Nitro, tert.-Butyl, Trifluormethyl,  $-OH$  und  $-SO_2CH_3$ , oder

(b) Heteroaryl mit 5 oder 9 Ringatomen, enthaltend ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus NR (wobei R Wasserstoff oder Methyl ist), S oder O, vorzugsweise Imidazolyl, 1-Methylimidazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl, Benzthiazol-2-yl, Pyrimidin-2-yl, Thiazol-4-yl, Pyridin-4-yl, und gegebenenfalls substituiert mit  $-(C_{1-6})$ -Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem  $(C_{1-4})$ -Alkyl, Nitro,  $-X^9NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $-X^9C(O)NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9OR^{16}$ ,  $-X^9C(O)R^{16}$ ,  $-X^9S(O)_2NR^{16}R^{16}$ ,  $-X^9SR^{16}$ ,  $-X^9S(O)R^{17}$ ,  $-X^9S(O)_2R^{17}$  und  $-X^9NR^7S(O)_2R$  wobei  $X^9$  eine Bindung oder  $(C_{1-6})$ -Alkylen ist,  $R^{16}$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff,  $(C_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(C_{1-3})$ -Alkyl ist und  $R^{17}$   $(C_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(C_{1-3})$ -Alkyl ist. Vorzugsweise ist der Heteroarylring substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyano, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ , Nitro,  $-NHCOCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COOH$ ,  $-COOCH_3$ ,  $-OCOCH_3$ ,  $-SCH_3$ ,  $-SO_2NH$ ,  $-SO_2NHCH_3$  und  $-SO_2N(CH_3)_2$ ,

-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -OCOCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-Phenyl, -SO<sub>2</sub>NH-Benzyl, -SO<sub>2</sub>-Phenyl und -SO<sub>2</sub>-Benzyl. In einer Unterkasse ist der Heteroarylring gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Brom, Methyl, -OCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, Nitro, tert.-Butyl, Trifluormethyl, -OH und -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, oder

(c) Heterocycloalkyl mit 5 bis 6 Ringatomen, enthaltend ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus NR (wobei R Wasserstoff oder Methyl ist), S oder O, und gegebenenfalls substituiert mit -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Nitro, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>SR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)R<sup>17</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und -X<sup>9</sup>NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, wobei X<sup>9</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist, R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertem (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist und R<sup>17</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertem (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist. Vorzugsweise ist der Heterocycloalkylring Pyrrolidino, Piperazino oder Piperidino und gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyano, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Nitro, -NHCOCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-NH-Benzyl, -SO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-Benzyl, X<sup>5</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer Bindung, -(C<sub>1-6</sub>)-Alkylen, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>C(O)X<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>C(O)NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>C(O)OX<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>OC(O)NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>OX<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>C(O)X<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>C(O)OX<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>OC(O)X<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>SX<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>S(O)X<sup>8</sup>, -X<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>X<sup>8</sup> und -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>X<sup>8</sup>, wobei X<sup>7</sup> und X<sup>8</sup> unabhängig eine Bindung oder -(C<sub>1-6</sub>)-Alkylen sind und R<sup>15</sup> Wasserstoff oder -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist; vorzugsweise ist X<sup>4</sup> eine Bindung, Methylen, Ethylen, Propylen, -CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>, -NHCO-, -NHCONH-, -CONH-, NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -S- oder -SO<sub>2</sub>-, vorzugsweise ist X<sup>5</sup> eine Bindung oder -O-, und

Ar<sup>3</sup> ist entweder:

(a) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Nitro, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OC(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>16</sup>)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OP(O)(OR<sup>16</sup>)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>SR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)R<sup>17</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und -X<sup>9</sup>NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, wobei X<sup>9</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist, R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertem (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist und R<sup>17</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertem (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist. Vorzugsweise gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyano, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Nitro, -NHCOCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -OCOCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> und -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. In einer Unterkasse gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Brom, Methyl, -OCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, Nitro, tert.-Butyl, Trifluormethyl, -OH oder -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, oder

(b) Heteroaryl mit 5 oder 9 Ringatomen, enthaltend ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus NR (wobei R Wasserstoff oder Methyl ist), S oder O, vorzugsweise Imidazolyl, 1-Methylimidazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl, Benzthiazol-2-yl, Pyrimidin-2-yl, Thiazol-4-yl oder Pyridin-4-yl, und gegebenenfalls substituiert mit -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Nitro, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>SR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)R<sup>17</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und -X<sup>9</sup>NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, wobei X<sup>9</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist, R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertem (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist und R<sup>17</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertem (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist. Vorzugsweise gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyano, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Nitro, -NHCOCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -OCOCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-Phenyl, -SO<sub>2</sub>NH-Benzyl, -SO<sub>2</sub>-Phenyl und -SO<sub>2</sub>-Benzyl. In einer Unterkasse gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Brom, Methyl, -OCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, Nitro, tert.-Butyl, Trifluormethyl, -OH und -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, oder

(c) Heterocycloalkyl mit 5 bis 6 Ringatomen, enthaltend ein oder zwei Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus NR (wobei R Wasserstoff oder Methyl ist), S oder O, Morpholino, Pyrrolidino, Piperazin, Piperidin, Thiomorpholino, und gegebenenfalls substituiert mit -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Nitro, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>SR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)R<sup>17</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und -X<sup>9</sup>NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, wobei X<sup>9</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist, R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertem (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist und R<sup>17</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertem (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist. Vorzugsweise ge-

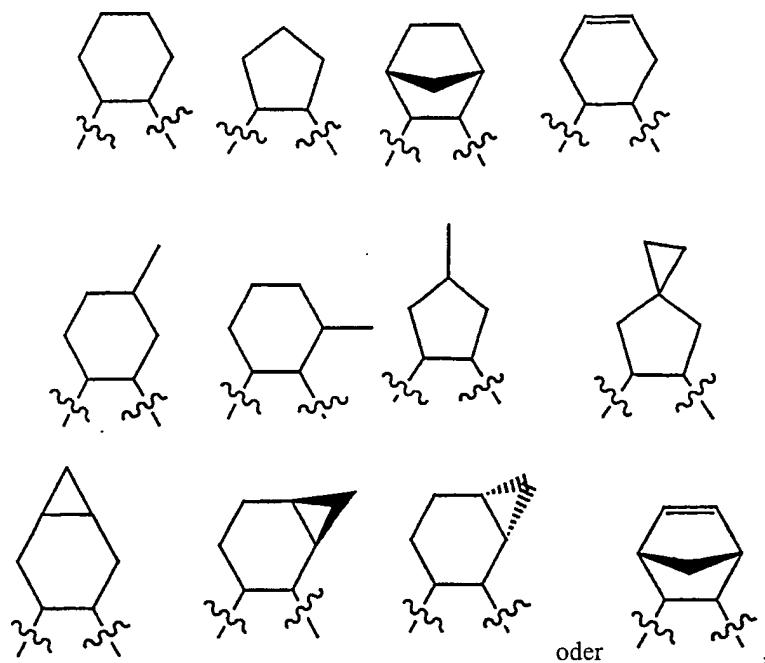
gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyano, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Nitro, -NHCOCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -COCH, -COOCH<sub>3</sub>, -OCOCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-NH-Benzyl, -SO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-Benzyl. In einer Unterkategorie gegebenenfalls substituiert mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Brom, Methyl, -OCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, Nitro, tert.-Butyl, Trifluormethyl, -OH und -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

**[0079]** Ganz besonders bevorzugt ist Ar<sup>3</sup>-X<sup>5</sup>-Ar<sup>2</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>1</sup> 4-[2-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)thiazol-4-yl]phenyl, 4-[4-(tert.-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]phenyl, 4-[4-(Piperazin-1-yl)phenyl]phenyl, 4-[4-(Morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]phenyl, 4-[4-(Piperidin-1-yloxy)phenyl]phenyl, 4-[4-(Pyridin-4-yl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[4-(Pyridin-2-yl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[4-(Piperidin-2-yl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[4-(4-Bromphenyl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl oder 4-[4-Benzylpiperidin-4-ylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl. Besonders bevorzugt ist Ar<sup>3</sup>-X<sup>5</sup>-Ar<sup>2</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>1</sup> 4-[4-(Piperazin-1-yl)phenyl]phenyl, 4-[4-(Pyridin-4-yl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[4-(Piperidin-1-yloxy)phenyl]phenyl oder 4-[4-Benzylpiperidin-4-ylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl.

(E) Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I ist diejenige, worin:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff sind,

R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkylen, verbrücktes polycyclisches (C<sub>7-8</sub>)-Cycloalkylen, monocyclisches (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkenyl oder (C<sub>7-8</sub>)-Spiroalkylen bilden, wobei Monocycloalkylen gegebenenfalls substituiert ist mit Alkyl. Vorzugsweise bilden R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind:



X<sup>1</sup> ist -S- oder -SO<sub>2</sub>-, und

Ar ist:

(i) Phenyl, substituiert mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Alkyl, Cyano, Halogen, halogensubstituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Nitro, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -SR<sup>16</sup>, -S(O)R<sup>17</sup>, -OS(O)R<sup>17</sup> und -NR'S(O)R<sup>17</sup>, wobei X<sup>9</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist, R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist und R<sup>17</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist, oder halogensubstituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl, oder

(ii) Phenyl, substituiert mit Heteroalkyl, vorzugsweise Phenyl, substituiert mit Ethoxycarbonylmethylsulfanyl, 3-Hydroxypropylsulfanyl, 2-Aminoethylsulfanyl, 2-tert.-Butoxycarbonylaminoethylsulfanyl, 2-(2,2,2-Trifluoroethylamino)ethylsulfanyl, 3-Dimethylaminopropylsulfanyl, Methylaminocarbonylmethylsulfanyl, 2-(Acetylamino)ethoxy, 2-Aminoethylsulfanyl, 2-(Acetylamino)ethylsulfanyl, 2-(Ethylsulfonylamino)ethylsulfanyl, 2-(Dimethylaminosulfonylamino)ethylsulfanyl, 2-(Methylsulfonyloxy)ethylsulfanyl, 2-Hydroxyethylsulfanyl, Methoxycarbonylmethoxy, 1-Ethoxycarbonylethylsulfanyl, Trifluormethylsulfonyloxy oder 2-Bromethylsulfanyl. In einer Unterkategorie Phenyl, substituiert an der 4-Position mit 2-Aminoethylsulfanyl, 2-(Methylsulfonyloxy)ethylsulfanyl, 2-tert.-Butoxycarbonylaminoethylsulfanyl oder 2-Bromethylsulfanyl, oder

(iii) Ar<sup>2</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>1</sup>-, wobei Ar<sup>1</sup> Phenyl ist, X<sup>4</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einer Bindung,

$-X^7NR^{15}C(O)X^8-$ ,  $-X^7OX^8-$ ,  $-X^7SX^8-$ ,  $-X^7S(O)X^8-$  und  $-X^7S(O)_2X^8-$ , wobei  $X^7$  und  $X^8$  unabhängig eine Bindung oder  $-(C_{1-6})$ -Alkylen sind und  $R^{15}$  Wasserstoff oder  $-(C_{1-6})$ -Alkyl ist; vorzugsweise ist  $X^4$  eine Bindung,  $-CH_2NHCO-$ ,  $CH_2NHCO(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2NHCOCH_2-$ ,  $-CH_2NHCO(CH_2)_2-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-(CH_2)_2O-$ ,  $-S-$ ,  $-(CH_2)_2S$ ,  $-CH_2S-$ ,  $-(CH_2)_2SO-$ ,  $-(CH_2)_2SO_2-$ ,  $-CH_2SO_2CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2SO_2CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2SCH_2-$  oder  $-CH_2SCH_2-$ ; vorzugsweise ist  $X^4$  eine Bindung,  $-CH_2S-$  oder  $-(CH_2)_2S$ ; oder

$X^4$  ist Heteroalkylen, vorzugsweise  $-CH_2NHCOCH_2S-$ ,  $-(CH_2)_2NHCOCH_2S-$ ,  $-CONH(CH_2)_2S-$ ,  $-NHCOCH_2S-$ ,  $-O(CH_2)_2S-$ ,  $-(CH_2)_2NHCOCH_2SO_2-$ ,  $-COCH_2S-$ ,  $-COCH_2O-$ ,  $-(CH_2)_2NHCOCH_2O-$ ,  $-CONH(CH_2)_2S-$  oder  $-CONH(CH_2)_2O-$ . In einer Unterkategorie ist  $X^4$   $-(CH_2)_2NHCOCH_2S-$ ,  $-CH_2NHCOCH_2S-$ ,  $-O(CH_2)_2S-$ ,  $-NHCOCH_2S-$ ,  $-COCH_2S-$  oder  $-CONH(CH_2)_2S-$ , und

$Ar^2$  ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit  $(C_{1-6})$ -Alkyl,  $-OR^{16}$ , Halogen oder  $-NR^{16}R^{16}$ , oder Heteroaryl, enthaltend fünf oder sechs Ringatome, wobei einer, zwei oder drei Ringatome Heteroatome sind, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, und wobei der Heteroarylring gegebenenfalls substituiert ist mit einer Gruppe, ausgewählt aus Halogen, oder Heterocycloalkylen mit sechs Ringatomen, wobei ein oder zwei Ringatome unabhängig ausgewählt sind aus Stickstoff und Sauerstoff, und wobei der Heterocycloalkylenring gegebenenfalls substituiert ist mit einem Substituenten, ausgewählt aus  $(C_{1-6})$ -Alkyl oder  $-OC(O)R^{16}$ , wobei  $R^{16}$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff,  $(C_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(C_{1-3})$ -Alkyl ist,

(iv)  $Ar^3-X^5-Ar^2X^4-Ar^1$  wobei  $Ar^1$  Phenyl ist,  $X^4$  eine Bindung oder  $-COCH_2S-$  ist,  $Ar^2$  ein 5- oder 6-gliedriger Heteroarylring ist, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff oder Schwefel, oder ein 6-gliedriger Heterocycloalkylenring ist, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält;  $X^5$  eine Bindung,  $-O-$  oder Alkylen ist, und  $Ar^3$  ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, ein 6-gliedriger Heterocycloalkylenring, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält und gegebenenfalls substituiert ist mit  $(C_{1-6})$ -Alkyl, oder  $-OC(O)R^{16}$ , wobei  $R^{16}$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff,  $(C_{1-6})$ -Alkyl oder halogensubstituiertes  $(C_{1-3})$ -Alkyl ist, oder ein 5- oder 6-gliedriger Heteroarylring ist, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff oder Schwefel.

**[0080]** In einer Unterkategorie ist Ar 4-Fluorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-( $-NHCOCH_3$ )phenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Methylsulfanylphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Aminophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 3-Methylphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 4-Thiophenyl, 4-Isopropoxyphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3-( $-NHCOCH_3$ )-Phenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Aminophenyl, 3-Carboxymethylphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Formylaminophenyl, 3-Trifluoracetylaminophenyl, 4-Hydroxymethylphenyl, 4-Trifluorsulfonyloxyphenyl, 3-Carboxylphenyl, 4-Ethylsulfanylphenyl, 3-Methylsulfonylaminophenyl, 3,4-Dimethylsulfanylphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 4-tert-Butylsulfonylphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3-Fluor-4-methylsulfanylphenyl, 4-(3-Carboxypropyl)phenyl, 4-(2-Carboxyethyl)phenyl, 4-Carboxymethylphenyl, 4-Iodphenyl, 4-(2,2,2-Trifluorethylsulfanyl)phenyl, 4-Difluormethoxyphenyl, 4-Difluormethylsulfanylphenyl, 4-Ethoxycarbonylmethylsulfanylphenyl, 3-Hydroxypropylsulfanylphenyl, 2-Aminoethylsulfanylphenyl, 4-(2-tert-Butoxycarbonylaminooethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(2,2,2-Trifluorethylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-Methylaminocarbonylmethylsulfanylphenyl, 4-[2-(Acetylamino)ethoxy]phenyl, 4-[2-Aminoethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Acetylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(ethylsulfonylamo)ethylsulfanyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(dimethylaminosulfonylamo)ethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Methylsulfonyloxy)ethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-Hydroxyethylsulfanyl]phenyl, 4-Methoxycarbonylmethoxyphenyl, 4-[1-Ethoxycarbonylethylsulfanyl]phenyl, 4-Trifluormethylsulfonyloxyphenyl oder 4-[2-Bromethylsulfanyl]phenyl, 4-(Morpholin-4-yl)phenyl, 4-(1-Methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)phenyl, 4-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl-N-oxid)ethoxy]phenyl, 4-(4-Thiophenylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 4-(4-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl, 4-Piperidin-4-yloxyphenyl, 4-Thien-2-ylphenyl, 4-(3-Aminophenyl)phenyl, 4-(Pyridin-4-yl-sulfanyl)phenyl, 4-(2-Phenylethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Methoxyphenylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Phenyl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(2-Aminophenylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Chlorphenylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Methylphenylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-2-ylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Chlorphenylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(3-Aminophenylsulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-3-ylmethoxyaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(2-Chlorpyridin-3-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Aminophenylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-yl-carbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Thien-2-ylsulfanyl)phenyl, 4-(Furan-2-ylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Furan-2-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-(1-Methylpiperidin-4-ylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Methoxyphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Furan-2-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 3-Fluor-4-(1-methylimidazol-2-ylsulfanyl)phenyl, 4-(3-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 3-Fluor-4-[2-(phe-

nyl)ethylsulfanyl]phenyl, 3-Fluor-4-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(1-tert-Butylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Phenyl)ethylsulfanyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-tert-Butylpiperazin-1-ylcarbonylmethoxy)phenyl, 4-(2-Phenylethoxy)phenyl, 4-[2-(Thien-2-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfonyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(phenyl)ethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-yl)ethylaminocarbonylmethoxy]phenyl, 4-(3-Methyl[1,3,5]oxadiazol-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-3-yloxy)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(Piperidin-3-ylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethoxy]phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Isopropylpiperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Furan-2-ylmethylaminocarbonylmethyl)phenyl, 4-[2-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)ethyl]phenyl, 4-Benzylsulfanyl methylphenyl, 4-(Benzylsulfonylmethyl)phenyl, 4-[3-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)propyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl methyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfonylmethyl]phenyl, 4-(Thien-2-ylethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl oder 4-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)phenyl, 4-[2-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)thiazol-4-yl]phenyl, 4-[4-(tert-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]phenyl, 4-[4-(Piperazin-1-yl)phenyl]phenyl, 4-[4-(Morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]phenyl, 4-[4-(Piperidin-1-yloxy)phenyl]phenyl, 4-[4-(Pyridin-4-yl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[4-(Pyridin-2-yl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl oder 4-[4-Benzylpiperidin-4-ylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl. In einer Unterklasse ist Ar 4-[2-(Pyridin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(2-Phenylethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-3-yloxy)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 3-Fluor-4-(pyridin-2-ylethylsulfanyl)phenyl, 4-(Piperidin-3-ylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-3-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Thien-2-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-(3-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Methoxyphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Furan-2-ylmethylsulfanyl)phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Methylsulfanylphenyl, 4-[2-Aminoethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Methylsulfonyloxy)ethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-tert-Butoxycarbonylaminooethylsulfanyl]phenyl oder 4-[2-(Bromethylsulfanyl)phenyl, 4-[4-(Piperazin-1-yl)phenyl]phenyl, 4-[4-(Pyridin-4-yl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[4-(Piperidin-1-yloxy)phenyl]phenyl oder 4-[4-Benzylpiperidin-4-ylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl.

**[0081]** Der Bezug auf die oben angegebenen bevorzugten Ausführungsformen soll alle Kombinationen von speziellen und bevorzugten Gruppen umfassen.

**[0082]** Nichtlimitierende Beispiele für Verbindungen der Formel I sind nachstehend aufgeführt.

1. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorophenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-1)] m/z = 305,2;
2. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-piperazin-1-ylphenyl)phenylsulfanylmethyl]cyclohexancarboxamid;
3. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-bromphenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid;
4. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-bromphenylsulfinylmethyl)cyclohexancarboxamid;
5. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-brombenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
6. trans-N-Cyanomethyl-2-(phenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid;
7. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-chlorphenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid;
8. trans-N-Cyanomethyl-2-(3,4-dichlorphenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid;
9. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylphenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid;
10. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methoxyphenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid;
11. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(morpholin-4-yl)phenylsulfanylmethyl]cyclohexancarboxamid;
12. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(morpholin-4-yl)benzolsulfanylmethyl]cyclohexancarboxamid;
13. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylcarbonylaminophenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid;
14. trans-N-Cyanomethyl-2-(benzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
15. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-chlorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
16. trans-N-Cyanomethyl-2-(3,4-dichlorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
17. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
18. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methoxybenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
19. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-nitrophenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid;
20. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-tert-Butylphenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid;
21. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-trifluormethylphenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid;
22. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylphenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid;
23. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid [APCI, (M-1)] m/z =

- 337,1;
24. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylcarbonylaminobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
25. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-nitrobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
26. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-tert-butylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
27. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfonylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
28. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxyphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
29. trans-N-Cyanomethyl-2-(1-methylimidazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
30. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-aminobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
31. trans-N-Cyanomethyl-2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
32. trans-N-Cyanomethyl-2-(benzoxazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
33. trans-N-Cyanomethyl-2-(4,5-dihydrothiazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
34. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-trifluormethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
35. trans-N-Cyanomethyl-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
36. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxybenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
37. trans-N-Cyanomethyl-2-(1-methylimidazol-2-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
38. trans-N-Cyanomethyl-2-{4-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)thiazol-4-yl]benzolsulfonylmethyl}cyclohexancarboxamid;
39. trans-N-Cyanomethyl-2-(pyridin-4-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
40. trans-N-Cyanomethyl-2-(6-chlorbenzoxazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
41. trans-N-Cyanomethyl-2-(5-methoxybenzothiazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
42. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methoxybenzylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
43. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-thiophenylsulfanyl)phenylsulfanyl methyl]cyclohexancarboxamid;
44. trans-N-Cyanomethyl-2-{4-[4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]phenylsulfanyl methyl}cyclohexancarboxamid;
45. trans-N-Cyanomethyl-2-(2-pyridin-4-yl-1,3,4-oxadiazol-5-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
46. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-pyridin-4-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
47. trans-N-Cyanomethyl-2-(2,4-dichlorbenzylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
48. trans-N-Cyanomethyl-2-(2,4-dichlorphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
49. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)phenylsulfanyl methyl]cyclohexancarboxamid;  $^1\text{H-NMR}$  (dmso- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  8,65 (1H, m), 7,23 (2H, d,  $J$  = 8,0 Hz), 6,98 (2H, d,  $J$  = 8,0 Hz), 4,10 (2H, m), 3,80 (2H, m), 3,4 (6H, m), 2,86 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,05 (3H, m), 1,65 (3H, m), 1,10 (8H, m). LC/MS, M+1: 401,9;
50. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-dimethylaminophenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
51. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-dimethylaminobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
52. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-trifluormethoxyphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
53. trans-N-Cyanomethyl-2-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
54. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenylsulfanyl methyl]cyclohexancarboxamid;
55. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(3-dimethylaminopropoxy)phenylsulfanyl methyl]cyclohexancarboxamid;
56. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-N-oxid;
57. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-methylpiperazin-4-yl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
58. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-morpholin-4-ylpiperidin-1-yl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
59. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methoxyphenylsulfanyl methyl)cyclopentancarboxamid MS [ESI, (M-H) $^-$ ] m/z = 303,2;
60. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-tert-butoxypiperidin-4-yloxy)phenylsulfanyl methyl]cyclohexancarboxamid;
61. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-tert-butoxypiperidin-4-yloxy)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
62. trans-N-Cyanomethyl-6-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohex-3-encarboxamid MS [ESI, (M-H) $^-$ ] m/z = 335,0;
63. trans-N-Cyanomethyl-2-(cyclohexylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;
64. trans-N-Cyanomethyl-6-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)-cyclohex-3-encarboxamid MS [APCI, (M-H) $^-$ ] m/z = 362,9;
65. trans-N-Cyanomethyl-2-(3-carboxymethylphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid MS [APCI, (M-H) $^-$ ] m/z = 345,1;
66. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-thien-3-ylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
67. trans-N-Cyanomethyl-2-(3-trifluoracetylaminophenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H) $^-$ ] m/z = 398,1;
68. trans-N-Cyanomethyl-2-(3-methylsulfonylaminophenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI,

(M-H)<sup>-</sup>] m/z = 380,1;

69. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-ethoxycarbonylmethylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
70. (1S/R,3R/S,4S(R,6R/S)-4-(4-Methylsulfanylphenylsulfanyl methyl)bicyclo[4.1.0]heptan-3-carbonsäure-cyanomethylamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 345,2;
71. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-pyridin-4-yl oxyphenyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexan-Carboxamid  
<sup>1</sup>H-NMR (dmso-d<sub>6</sub>): δ 8,50 (1H, m), 7,70 (4H, m), 7,63 (2H, m), 7,00 (2H, m), 4,34 (1H, m), 3,99 (2H, m), 3,26 (5H, m), 3,18 (1H, m), 2,93 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,00 (7H, m), 1,60 (3H, m), 1,10 (4H, m). LC/MS, M+1: 496,4;
72. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(3-aminophenyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
73. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(pyridin-4-ylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
74. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-phenylethylsulfinyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
75. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-phenylethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
76. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-aminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
77. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-chlorphenylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
78. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-tert-Butoxycarbonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
79. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-(2,2,2-trifluorethylamino)ethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
80. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(pyridin-3-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
81. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-(2-chlorpyridin-3-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
82. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-pyridin-4-ylcarbonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
83. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-acetylaminoethoxy)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
84. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-Trifluoracetatsalz LC/MS: M+1: 543,3;
85. trans-N-Cyanomethyl-2-[3-fluor-4-(2-aminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
86. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(pyridin-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
87. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-thien-2-ylethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
88. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-pyridin-4-ylethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-Trifluoracetatsalz LC/MS: M+1: 515,1;
89. trans-N-Cyanomethyl-2-[3-fluor-4-(2-ethylsulfonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
90. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
91. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-methoxybenzylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
92. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(furan-2-yl-methylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
93. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
94. trans-N-Cyanomethyl-2-[3-fluor-4-(2-dimethylsulfonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
95. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-methylsulfonyloxyethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid  
<sup>1</sup>H-NMR (dmso-d<sub>6</sub>): δ 8,55 (1H, m), 7,69 (2H, m), 7,57 (2H, m), 4,05 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,46 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,41 (3H, s), 3,20 (3H, m), 2,93 (1H, d, J = 14 Hz), 2,05 (3H, m), 1,67 (3H, m), 1,30 (1H, m), 1,14 (3H, m). LC/MS: M-1: 473,1;
96. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(3-dimethylaminobenzylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
97. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
98. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-methoxycarbonylmethoxybenzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
99. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-ethyloxycarbonylethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
100. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-tert-butylpiperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cy-

clohexancarboxamid;

101. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-pyridin-2-ylpiperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
102. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-tert-butylpiperazin-4-ylcarbonylmethoxy)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid <sup>1</sup>H-NMR (dmso-d<sub>6</sub>): δ 8,56 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,71 (2H, m), 7,12 (2H, m), 5,05 (2H, m), 4,04 (2H, d, J = 4,8 Hz), 3,42 (8H, m), 3,12 (1H, m), 2,94 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,00 (2H, m), 1,67 (3H, m), 1,33 (10H, m), 1,14 (3H, m). LC/MS, M+1: 519,2;
103. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-pyrimidin-2-ylpiperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
104. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-thien-2-ylethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
105. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-[1-(4-bromophenyl)piperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
106. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-pyridin-4-ylethylaminocarbonylmethoxy)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
107. 2-(4-Fluorophenylsulfanyl)cyclohexancarbonsäure(1-cyanocyclopropyl)amid;
108. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(3-methyl-1,2,5-oxadiazol-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
109. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-morpholin-4-ylcarbonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
110. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(pyridin-3-yloxyethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-Trifluoracetatsalz. <sup>1</sup>H-NMR (dmso-d<sub>6</sub>): δ 8,56 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,38 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,70 (2H, dd, J = 8,8 und 1,6 Hz), 7,62 (1H, m), 7,56 (2H, dd, J = 8,8 und 1,6 Hz), 7,50 (1H, m), 4,35 (2H, m), 4,04 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,55 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 14,4 Hz), 2,15 (1H, m), 2,00 (2H, m), 1,65 (3H, m), 1,30 (1H, m), 1,13 (3H, m). MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 474,1 amu;
111. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-morpholin-4-ylcarbonylaminoethoxy)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
112. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-benzylpiperidin-4-ylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
113. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(furan-2-ylmethylaminocarbonylmethyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
114. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-furan-2-ylmethylaminocarbonylethyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
115. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-furan-2-ylmethylaminocarbonylethyl)phenylsulfanyl]cyclohexancarboxamid;
116. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-benzylsulfanyl]benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
117. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-bromethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid LC/MS: M-1; 459,3;
118. trans-6-(4-Fluorophenylsulfanyl)spiro[2.4]heptan-5-carbonsäurecyanomethylamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 317,0;
119. trans-6-(4-Fluorobenzolsulfonylmethyl)spiro[2.4]heptan-5-carbonsäurecyanomethylamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 349,0;
120. trans-2-(4-Fluorophenylsulfanyl)4-methylcyclopentancarbonsäurecyanomethylamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 305,1;
121. trans-3-(4-Methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)bicyclo-[4.1.0]heptan-2-carbonsäurecyanomethylamid MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 406,4 amu 379,1;
122. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorophenylsulfanyl)5-methylcyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 319,2;
123. cis-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
124. trans-N-Cyanomethyl-2-[1-(4-methylsulfanylbenzolsulfonyl)ethyl]cyclohexancarboxamid;
125. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-[3-(2-morpholin-4-ylethylaminocarbonyl)propyl]phenylsulfanyl]cyclohexancarboxamid;
126. (R,R)-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;
127. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-morpholin-4-ylethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
128. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-pyridin-2-ylethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
129. (1R/S,2R/S,5R/S)-trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)-5-methylcyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 379,2;
130. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI,

- (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 365,0;
131. trans-N-Cyanomethyl-2-[3-fluor-4-(2-pyridin-2-ylethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
132. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-piperidin-3-ylaminocarbonylmethylsulfanyl]benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
133. trans-2-[4-(Pyridin-2-ylethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarbonsäure(1-cyanocyclopropyl)amid;
134. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-isopropylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
135. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(furan-2-ylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
136. trans-N-Cyanomethyl-2-(3-hydroxypropylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;
137. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-thiophenylsulfanyl)phenylsulfanyl]cyclohexancarboxamid;
138. trans-2-[(4-Chlorophenyl)sulfanyl]methyl-N-(cyanomethyl)cyclopentancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 307,2;
139. trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(4-fluorophenyl)sulfanyl]methyl)cyclopentancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 291,2;
140. trans-2-[(3-Bromophenyl)sulfanyl]methyl-N-(cyanomethyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 366,6;
141. trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(3-fluorophenyl)sulfanyl]methyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 305,1;
142. trans-2-[(3-Aminophenyl)sulfanyl]methyl-N-(cyanomethyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 302,1;
143. trans-N-(Cyanomethyl)-2-((3-(trifluormethyl)phenyl)sulfanyl)methyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 355,1;
144. 3-[(trans-2-[(Cyanomethyl)amino]carbonyl)cyclohexyl]methylsulfanyl]benzoësäure MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 331,0;
145. 4-[(trans-2-[(Cyanomethyl)amino]carbonyl)cyclohexyl]methylsulfanyl]benzoësäure MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 331,0;
146. trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(3-hydroxyphenyl)sulfanyl]methyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 303,0;
147. trans-N-(Cyanomethyl)-2-((3-formylamino)phenyl)sulfanyl]methyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 330,2;
148. trans-2-((3-Acetylamino)phenyl)sulfanyl]methyl-N-(cyanomethyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 344,0;
149. trans-2-[(3-[Bis(methylsulfonyl)amino]phenyl)sulfanyl]methyl-N-(cyanomethyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 458,1;
150. trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(4-iodphenyl)sulfanyl]methyl)cyclopentancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 398,9;
151. trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(4-iodbenzolsulfonyl)methyl)cyclopentancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 431,1;
152. (1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-[(4-fluorophenyl)sulfanyl]methyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid MS [APCI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 316,9;
153. 1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 347,1;
154. (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-(4-methylsulfanylbenzolsulfonyl)methyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 375,0;
155. (1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 349,0;
156. (1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 377,1;
157. trans-N-(Cyanomethyl)-6-((4-(methylsulfanyl)benzol)sulfonyl)methyl)spiro[2.4]heptan-5-carboxamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 377,1;
158. trans-N-(Cyanomethyl)-2-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)cyclopentancarboxamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 323,0;
159. trans-N-(Cyanomethyl)-2-(4-methylsulfanylbenzolsulfonyl)methyl)cyclopentancarboxamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 351,0;
160. (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-[(4-hydroxyphenyl)sulfanyl]methyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 313,3;
161. (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-(4-hydroxybenzolsulfonylmethyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 345,2;

162. trans-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-fluorophenyl)sulfanyl}methyl}cyclohex-3-en-1-carboxamid 303,1;  
 163. N-(Cyanomethyl)-7-{4-fluorobenzolsulfonylmethyl}-3-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octan-6-carboxamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 361,0;  
 164. trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-iodphenyl)sulfanyl}methyl}cyclohexancarboxamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 412,9;  
 165. trans-N-(Cyanomethyl)-2-{4-iodbenzolsulfonylmethyl}cyclohexancarboxamid MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 444,9;  
 166. trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(4-[(2,2,2-trifluorethyl)sulfanyl]benzol)sulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 433,1;  
 167. trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(4-[(difluormethyl)sulfanyl]phenyl)sulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 369,3;  
 168. trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(4-[(difluormethyl)sulfanyl]benzol)sulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 401,3;  
 169. N-(Cyanomethyl)-2-{4-fluorobenzolsulfonylmethyl}-4-methylcyclopentancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 337,2;  
 170. N-(Cyanomethyl)-4-methyl-2-{{4-methylsulfanylbenzolsulfonyl}methyl}cyclopentancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 365,1;  
 171. N-(Cyanomethyl)-2-{4-fluorobenzolsulfonylmethyl}-5-methylcyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 351,1;  
 172. trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{4-difluormethoxybenzolsulfonyl}methyl}cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 385,1;  
 173. (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorophenyl)sulfanyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 317,0;  
 174. (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{4-fluorobenzolsulfonylmethyl}bicyclo[4.1.0]-heptan-2-carboxamid MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 351,0 amu;  
 175. trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{4-(methylsulfanyl)phenoxy}methyl}cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 317,0;  
 176. trans-N-(Cyanomethyl)-2-(1-{4-methylsulfanylbenzolsulfonyl}ethyl)cyclohexancarboxamid MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 381,2;  
 177. trans-2-(4-Methoxybenzylsulfonylmethyl)cyclohexancarbonsäurecyanomethylamid;  
 178. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-carboxymethylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 179. trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{4-(methylsulfanyl)phenyl}sulfonylmethyl}cyclopentancarboxamid;  
 180. (1S/R,3R/S,4R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-4-{{4-(methylsulfanyl)phenyl}sulfonylmethyl}bicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxamid;  
 181. trans-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-fluorophenylsulfanyl)methyl}spiro[2.4]heptan-5-carboxamid;  
 182. trans-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-fluorobenzol)sulfonylmethyl}spiro[2.4]heptan-5-carboxamid;  
 183. (1R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-(methylsulfanyl)phenyl)sulfonylmethyl}cyclohex-3-en-1-carboxamid;  
 184. (1R,2R)-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-(methylsulfanyl)benzol)sulfonylmethyl}cyclohexancarboxamid;  
 185. (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-(methylsulfanyl)benzol)sulfonylmethyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid;  
 186. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxymethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 187. trans-N-Cyanomethyl-2-(4-benzylsulfonylmethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 188. trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenylsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>so-d<sub>6</sub>): δ 8,62 (1H, m), 7,27 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,30 (2H, m), 4,10 (2H, m), 3,95 (4H, m), 3,69 (2H, m), 3,50 (4H, m), 2,90 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,07 (3H, m), 1,70 (3H, m), 1,30 (1H, m), 1,14 (3H, m). LC/MS, M+1: 419,2;  
 189. trans-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-methylsulfanylphenyl)sulfonylmethyl}cyclohex-3-en-1-carboxamid;  
 190. (1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-4-{{(4-(methylsulfanyl)phenyl)sulfonylmethyl}bicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxamid;  
 191. (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorophenylsulfanyl)methyl}bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid;  
 192. (1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-{{4-fluorophenylsulfanyl)methyl}bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid;  
 193. (1R/S,2S/R,3S/R,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorophenyl)sulfonylmethyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid;  
 194. (1R/S,2S/R,3S/R,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-methylsulfanylbenzol)sulfonylmethyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid; und  
 195. (1R/S,2S/R,3S/R,6S(R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorobenzol)sulfonylmethyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid; oder

ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0083]** Der Ausdruck "trans", wie er oben verwendet wird, umfasst eine Mischung aus beiden Diastereomeren. Die vorliegende Erfindung umfasst jedoch in ihrem Umfang auch einzelne Diastereomere der obigen Verbindungen, d. h. die Stereochemie um den Cyclohexylring herum ist (1R,2R), (1S,2S), (1S,2R) oder (1R,2S).

#### ALLGEMEINES SYNTHESESCHHEMA

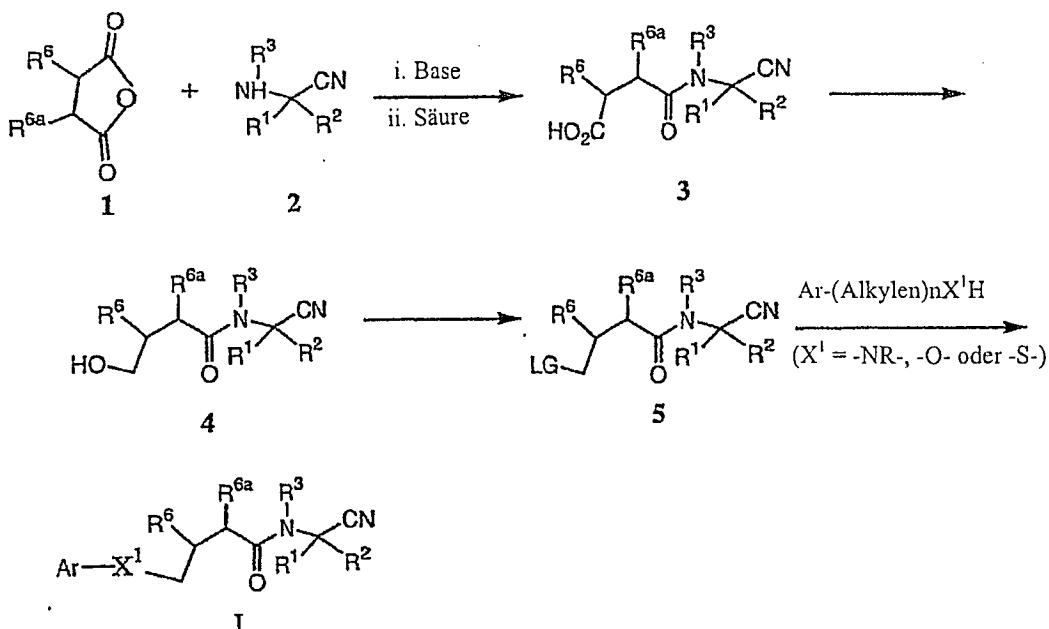
**[0084]** Verbindungen dieser Erfindung können durch die nachstehend erörterten Verfahren hergestellt werden.

**[0085]** Die zur Herstellung dieser Verbindungen verwendeten Ausgangsmaterialien und Reagenzien sind entweder von gewerblichen Anbietern, wie z. B. Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.) oder Sigma (St. Louis, Mo.) erhältlich oder werden durch den Fachleuten bekannte Verfahren durch Nacharbeiten der in den Literaturangaben, wie z. B. Fieser und Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Bände 1–17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Bände 1–5 und Ergänzungsbände (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Bände 1–40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4. Auflage) und Larock's Comprehensive Organic Transformation (VHC Publishers Inc., 1989), genannten Verfahren hergestellt. Diese Schemata sind lediglich Beispiele für einige Verfahren, durch die die Verbindungen dieser Erfindung synthetisiert werden können, und verschiedene Modifizierungen zu diesen Verfahren können durchgeführt werden und werden für den Fachmann, der diese Offenbarung liest, nahe liegend sein. Die Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte der Reaktion können falls erwünscht durch Verwendung herkömmlicher Verfahren, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Filtration, Destillation, Kristallisation, Chromatographie und dergleichen, isoliert und gereinigt werden. Solche Materialien können durch herkömmliche Mittel, einschließlich physikalische Konstanten und Spektraldaten, charakterisiert werden.

**[0086]** Sofern nichts Gegenteiliges angegeben ist, finden die hierin beschriebenen Reaktionen bei Atmosphärendruck in einem Temperaturbereich von etwa –78°C bis etwa 150°C, bei einer Unterklassen von etwa 0°C bis etwa 125°C, und besonders bevorzugt bei etwa Raumtemperatur (oder Umgebungstemperatur), z. B. bei etwa 20°C, statt.

Schema A

**[0087]** Eine Verbindung der Formel I, bei der R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff sind, kann wie nachstehend veranschaulicht und beschrieben hergestellt werden.



**[0088]** Die Reaktion eines Anhydrids der Formel 1 mit einem Aminoacetonitril der Formel 2 (worin R<sup>1</sup>–R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> wie in der Zusammenfassung der Erfindung definiert sind) in Gegenwart einer organischen Base, wie z. B. Diisopropylethylamin, Triethylamin, Pyridin und dergleichen, gefolgt von Ansäuern der Reaktionsmi-

schung mit einer Säure, wie z. B. Salzsäure, ergibt die N-Cyanomethylaminocarbonylverbindung der Formel 3. Die Reaktion wird typischerweise zwischen 0°C und Umgebungstemperatur und in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran und dergleichen, durchgeführt. Verbindungen der Formel 1 und 2 sind im Handel erhältlich oder können durch im Stand der Technik gut bekannte Verfahren hergestellt werden. Zum Beispiel sind Anhydride der Formel 1, wie z. B. cis- und trans-1,2-Cyclohexanddicarbonsäureanhydrid, Phthal säureanhydrid oder 2,3- oder 2,4-Pyridindicarbonsäureanhydrid, 2,3-Pyrazindicarbonsäureanhydrid, 3,4,5,6-Tetrahydrophthalsäureanhydrid, 3-, 4-Methylphthalsäureanhydrid, 3,6-Dimethylphthalsäureanhydrid, exo-3,6-Epoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäureanhydrid und (2,6-Dimethyl)-3,4,5,6-tetrahydrophthalsäureanhydrid, im Handel erhältlich. Andere Verbindungen der Formel 1 können aus im Handel erhältlichen Disäuren, wie z. B. 2,3-Furandicarbonsäure, 4,5-Imidazoldicarbonsäure, 4,5-(1,2,3-Triazol)dicarbonsäure, 1,2-Cyclopentanddicarbonsäure, 2,3-Pyridindicarbonsäure, 2,3-Pyrazindicarbonsäure, 2,3-Thiophendicarbonsäure und 3,4-Pyrroldicarbonsäure, durch gut im Stand der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden.

**[0089]** Eine Verbindung der Formel 2, wie z. B. Aminoacetonitril, ist im Handel erhältlich. Andere Verbindungen der Formel 2 können durch in den PCT-Anmeldungen mit den Veröffentlichungsnummern WO 01/09110, WO 01/19816, WO 00/49008 und WO 00/49007 offenbare Verfahren hergestellt werden.

**[0090]** Verbindung 3 wird in das Hydroxymethyllderivat der Formel 4 umgewandelt, indem es mit Isobutylchlorformiat umgesetzt und anschließend das resultierende Anhydrid mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. wässrigem Natriumborhydrid, reduziert wird. Die Reaktion wird in wassermischbarem etherischem Lösungsmittel, wie z. B. Methoxyethylether, Tetrahydrofuran und dergleichen, umgesetzt.

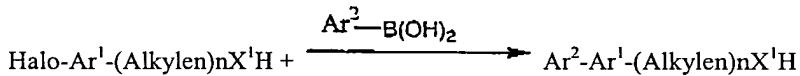
**[0091]** Verbindung 4 wird anschließend in eine Verbindung der Formel 5 umgewandelt, wobei LG eine geeignete Abgangsgruppe ist, wie z. B. Halogen, vorzugsweise Brom, Tosylat, Mesylat, Triflat und dergleichen, unter gut im Stand der Technik bekannten Reaktionsbedingungen. Zum Beispiel kann eine Verbindung der Formel 5, bei der LG Brom ist, durch Umsetzung von 4 mit einem geeigneten Bromierungsmittel, wie z. B. N-Bromsuccinimid oder Tetrabromkohlenstoff, in Gegenwart von Triphenylphosphin hergestellt werden. Verbindung 5, bei der LG Mesylat, Tosylat oder Triflat ist, kann durch Umsetzung von 4 mit Mesylchlorid, Tosylchlorid bzw. Trifluormethansäureanhydrid hergestellt werden.

**[0092]** Verbindung 5 wird in eine Verbindung der Formel I umgewandelt, bei der X<sup>1</sup> -NR-, -O- oder -S- ist, indem es mit einer Verbindung der Formel Ar-(Alkylen)<sub>n</sub>X<sup>1</sup>H umgesetzt wird, wobei X<sup>1</sup> -NR-, -O- oder -S- ist und n O oder 1 ist. Die Reaktion wird in Gegenwart einer Base, wie z. B. Cäsiumcarbonat und dergleichen, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Acetonitril, Aceton, Dimethylformamid und dergleichen, durchgeführt.

**[0093]** Verbindungen der Formel 5, wie z. B. 2-Mercaptoimidazol, 5-Mercapto-1,2,3-triazol, 2-Mercapto-1,3,4-triazol, 4-Mercaptopyridin, 2-Mercaptopyrimidin, 2-Methyl-3-mercaptopuran, 4-Aminothiophenol, 3-, 4-Fluorbenzolthiol, 4-Methyl-2-mercaptopthiazol, 2,3,4-Trichlorbenzolthiol, 2-Mercaptobenzoxazol, Phenol, Anilin, 2,3,4-Chloranilin, 2-Amino-4-chlorphenol, 2,3,4-Fluoranilin, 2,3,4-Iodanilin, 2,3,4-Nitroanilin, 2-Amino-3-nitrophenol, 2-Hydroxy-4-methyl-3-nitropyridin und 2-Methoxy-5-nitropyridin, sind im Handel erhältlich. Andere verfügbare Ausgangsmaterialien können mit Hilfe des Available Chemicals Directory gesucht werden.

**[0094]** Andere Verbindungen der Formel 5 können durch im Stand der Technik gut bekannte Verfahren hergestellt werden. Einige solche Verfahren sind nachstehend beschrieben:

1. Eine Verbindung der Formel 5, bei der Ar -Ar<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>2</sup> ist, wobei X<sup>4</sup> eine Bindung ist, können unter Suzuki-Reaktionsbedingungen wie folgt hergestellt werden:

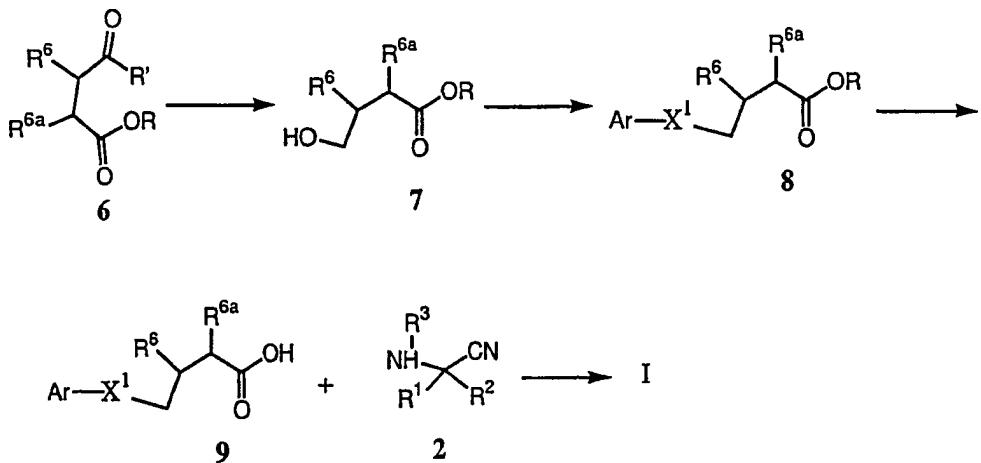


**[0095]** Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. N,N-Dimethylformamid (DMF), 2-Propanol oder dergleichen) in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat und Palladium(II)chlorid unter Stickstoff bei 80 bis 85°C durchgeführt und benötigt 1 bis 5 Stunden bis zur Vollständigkeit.

2. Eine Verbindung der Formel 5, wobei Ar -Ar<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>2</sup> ist, wobei X<sup>4</sup> -NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>-, -NR<sup>15</sup>C(O)X<sup>8</sup>-, -C(O)NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>-, -NR<sup>15</sup>C(O)OX<sup>8</sup>-, -OC(O)NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>-, -NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>-, -NR<sup>15</sup>C(NR<sup>15</sup>)NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>-, -C(O)X<sup>8</sup>-, -C(O)OX<sup>8</sup>-, -OC(O)X<sup>8</sup>- und -NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>X<sup>8</sup>- ist, wobei X<sup>8</sup> unabhängig eine Bindung oder -(C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist und R<sup>15</sup> Wasserstoff oder -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist, kann durch die in US-Patent 6136844 beschriebenen Verfahren, deren Offenbarung durch Bezugnahme hierin in ihrer Gesamtheit aufgenommen ist, hergestellt werden. Andere Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen sind in der PCT-Anmeldung mit der Veröffentlichungsnummer WO 00/55126 offenbart. Für den Fachmann wird es klar sein, dass die obigen Verfahren auch angewendet werden können, um Verbindungen der Formel I herzustellen, bei denen Ar -Ar<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>2</sup>-X<sup>5</sup>-Ar<sup>3</sup> ist.

## Beispiel B

**[0096]** Alternativ kann eine Verbindung der Formel I, bei der R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff sind, wie nachstehend veranschaulicht und beschrieben hergestellt werden.



**[0097]** Die Reduktion der Säure- (R' ist Hydroxy) oder Formylgruppe (R' ist Wasserstoff) in einer Verbindung der Formel 6, worin R Alkyl ist, mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. Natriumborhydrid, ergibt eine Verbindung der Formel 7, die anschließend wie in dem obigen Schema A beschrieben in eine Verbindung der Formel 8 umgewandelt wird. Die Hydrolyse der Estergruppe in 8 unter Standard-Hydrolysebedingungen, gefolgt von der Umsetzung der resultierenden Säure 9 mit Aminoacetonitril der Formel 2 unter den in dem obigen Schema A beschriebenen Bedingungen, ergibt dann eine Verbindung der Formel I. Verbindungen der Formel 6 sind entweder im Handel erhältlich oder können durch im Stand der Technik gut bekannte Verfahren hergestellt werden. Zum Beispiel kann Cyclopentan-1,2-dicarbonsäuremonomethylester aus im Handel erhältlicher Cyclopentan-1,2-dicarbonsäure hergestellt werden, indem diese zunächst in einen Diester umgewandelt und dann eine der Estergruppen selektiv hydrolysiert wird. Eine Verbindung der Formel 6, bei der R' Wasserstoff ist und R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, Cycloalkenyl bilden, kann unter Diels-Alder-Reaktionsbedingungen hergestellt werden, indem Ethyl-β-formylacrylat (siehe M. Schmitt, J. J. Bourguignon, C. G. Wermuth, Tetrahedron Lett., 31 (15), S. 2145-2148 (1990)) und Acrolein in Gegenwart von Hydrochinon wie in den nachstehenden Arbeitsbeispielen beschrieben umgesetzt wird.

**[0098]** Detaillierte Beschreibungen der Synthesen von Verbindungen der Formel I durch die obigen Verfahren sind in den nachstehenden Beispielen 1-37 angegeben.

**[0099]** Weitere Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I:

Verbindungen der Formel I können auch durch Modifizierung einer Gruppe, die an einer entsprechenden Verbindung der Formel I vorliegt, hergestellt werden. Zum Beispiel kann eine Verbindung der Formel I, bei der Ar<sup>1</sup> mit -OH, -O-Halogen-substituiertem Alkyl, -OCNR<sup>16</sup>R<sup>16</sup> oder -OC(O)R<sup>16</sup>, wobei R<sup>16</sup> Alkyl oder halogensubstituiertes Alkyl ist, durch Dealkylierung eines Alkoxy-substituenten, z. B. Methoxy, an der entsprechenden Verbindungen der Formel I, gefolgt von der Behandlung mit geeigneten Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln, hergestellt werden. Die Umwandlung kann durch Verfahren erfolgen, die auf dem Gebiet der organischen Chemie gut bekannt sind.

**[0100]** Verbindungen der Formel I, bei denen Ar<sup>1</sup> substituiert ist mit Alkyl, Cyano, Halogen, -COOR<sup>16</sup>, -CONR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, können aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I, bei denen Ar<sup>1</sup> substituiert ist mit Hydroxy, durch Nacharbeiten der bei Ortar. G., Tett. Lett., 27, 5541 (1986); Stille, J. K., J. Org. Chem., 52, 422 (1987), und Capri, W., J. Org. Chem., 55, 350 (1990), beschriebenen Literaturverfahren hergestellt werden.

**[0101]** Verbindungen der Formel I, bei denen X<sup>1</sup> -S- ist, können durch Oxidation selbiger mit einem geeigneten Oxidationsmittel, wie z. B. Natriumperiodat bzw. Oxon, in eine entsprechende Verbindung der Formel I, bei der X<sup>1</sup> -S(O)- oder -S(O)<sub>2</sub>- ist, umgewandelt werden.

**[0102]** Die Umwandlung von Verbindungen der Formel I, bei denen X<sup>1</sup> -S- ist, in eine entsprechende Verbindung der Formel I, bei der X<sup>1</sup> -S(O) oder -S(O)<sub>2</sub> ist, ist in Beispiel 4 bzw. 5 beschrieben.

**[0103]** Die Fachleute werden erkennen, dass diese Umwandlungen nicht auf die Ar<sup>1</sup>-Gruppe beschränkt sind,

sondern an anderen Positionen in der Verbindung der Formel I durchgeführt werden können.

**[0104]** Eine Verbindung der Formel I kann als ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz durch Umsetzung der Freie-Base-Form der Verbindung mit einer pharmazeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säure hergestellt werden. Alternativ kann ein pharmazeutisch annehmbares Basenadditionssalz einer Verbindung der Formel I durch Umsetzung der Freie-Säure-Form der Verbindung mit einer pharmazeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Base hergestellt werden. Anorganische und organische Säuren und Basen, die zur Herstellung der pharmazeutisch annehmbaren Salze von Verbindungen der Formel I geeignet sind, sind im Definitionenabschnitt dieser Anmeldung genannt. Alternativ können die Salzformen der Verbindungen der Formel I unter Verwendung von Salzen der Ausgangsmaterialien oder Zwischenprodukte hergestellt werden.

**[0105]** Die Freie-Säure- oder Freie-Base-Formen der Verbindungen der Formel I können aus der entsprechenden Baseadditionssalz- oder Säureadditionssalzform hergestellt werden. Zum Beispiel kann eine Verbindung der Formel I in einer Säureadditionssalzform durch Behandlung mit einer geeigneten Base (z. B. Ammoniumhydroxidlösung, Natriumhydroxid usw.) in die entsprechende freie Base umgewandelt werden. Eine Verbindung der Formel I in einem Basenadditionssalz kann durch Behandlung mit einer geeigneten Säure (z. B. Salzsäure oder dergleichen) in die entsprechende freie Säure umgewandelt werden.

**[0106]** Die N-Oxide von Verbindungen der Formel I können durch den Durchschnittsfachleuten bekannte Verfahren hergestellt werden. Zum Beispiel können N-Oxide durch Behandlung einer nichtoxidierten Form der Verbindung der Formel I mit einem Oxidationsmittel (z. B. Trifluorperessigsäure, Permaleinsäure, Perbenzoësäure, Peressigsäure, meta-Chlorperoxybenzoësäure usw.) in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel (z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie z. B. Methylchlorid) bei etwa 0°C hergestellt werden. Alternativ können die N-Oxide der Verbindungen der Formel I aus dem N-Oxid eines geeigneten Ausgangsmaterials hergestellt werden.

**[0107]** Verbindungen der Formel I in nichtoxidiertem Form können aus N-Oxiden von Verbindungen der Formel I durch Behandlung mit einem Reduktionsmittel (z. B. Schwefel, Schwefeldioxid, Triphenylphosphin, Lithiumborhydrid, Natriumborhydrid, Phosphortrichlorid, -tribromid usw.) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z. B. Acetonitril, Ethanol, wässriges Dioxan usw.) bei 0 bis 80°C hergestellt werden.

**[0108]** Prodrugderivate der Verbindungen der Formel I können durch den Durchschnittsfachleuten bekannte Mittel hergestellt werden (für weitere Details siehe z. B. Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 4: 1985). Zum Beispiel können geeignete Prodrugs durch Umsetzung einer nichtderivatisierten Verbindung der Formel I mit einem geeigneten Carbamylierungsmittel (z. B. 1,1-Acyloxyalkylcarbonochloridat, para-Nitrophenylcarbonat usw.) hergestellt werden.

**[0109]** Geschützte Derivate der Verbindungen der Formel I können durch den Durchschnittsfachleuten bekannte Mittel hergestellt werden. Eine detaillierte Beschreibung der Verfahren, die zur Herstellung von Schutzgruppen und für ihre Entfernung eingesetzt werden können, können bei T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981, gefunden werden.

**[0110]** Verbindungen der Formel I können als ihre einzelnen Stereoisomere hergestellt werden, indem eine racemische Mischung der Verbindung mit einem optisch aktiven Auftrennmittel umgesetzt wird, um ein Paar diastereoisomere Verbindungen herzustellen, die Diastereomere getrennt werden und das optisch reine Enantiomer gewonnen wird. Obwohl die Trennung von Enantiomeren unter Verwendung kovalenter diastereomerer Derivate von Verbindungen der Formel I durchgeführt werden kann, sind dissoziierbare Komplexe bevorzugt (z. B. kristalline diastereoisomere Salze). Diastereomere besitzen eindeutige physikalische Eigenschaften (z. B. Schmelzpunkte, Siedepunkte, Löslichkeiten, Reaktivität usw.) und können durch Ausnutzen dieser Unterschiede leicht getrennt werden. Die Diastereomere können durch Chromatographie oder vorzugsweise durch Trenn/Auftrennverfahren, die auf Unterschiede bei der Löslichkeit beruhen, getrennt werden. Das optisch reine Enantiomer wird dann zusammen mit dem Auftrennmittel durch ein beliebiges praktische Mittel, das nicht zur Racemisierung führt, gewonnen werden. Eine detailliertere Beschreibung der zur Auftrennung von Stereoisomeren von Verbindungen aus ihrer racemischen Mischung findet sich bei Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

#### Pharmakologie und Nutzen

**[0111]** Die Verbindungen dieser Erfindung sind Cysteinproteaseinhibitoren, speziell Kathepsin-K-Proteasein-

hibitoren, und eignen sich zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Aktivität von Kathepsin K zur Pathologie und/oder Symptomatologie von Knochresorptionsstörungen, z. B. Osteoporose, beiträgt. Die Verbindungen der Formel I inhibieren auch die Kathepsin S-, B- und L-Protease und sind daher zur Behandlung von z. B. Krebs, rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, *Pneumocystis carinii*, akuter Pankreatitis, entzündlicher Atemwegserkrankung und Knochen- und Gelenkstörungen, Alzheimer-Krankheit und bestimmten Autoimmunstörungen, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Jugenddiabetes, multiple Sklerose, *Pemphigus vulgaris*, Graves-Krankheit, *Myasthenia gravis*, systemischer Lupus erythematosus und Hashimoto-Thyroiditis; allergischen Störungen, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Asthma; und allogenen Immunreaktionen, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Organtransplantate und Gewebe- transplante, geeignet.

**[0112]** Die Cysteinproteaseinhibitoraktivitäten der Verbindungen der Erfindung können durch Verfahren ermittelt werden, die den Durchschnittsfachleuten bekannt sind. Geeignete In-vitro-Tests zur Messung der Proteaseaktivität und der Inhibierung dieser durch Testverbindungen sind bekannt. Typischerweise misst der Test die durch Protease herbeigeführte Hydrolyse eines Substrats auf Peptidbasis. Details zu Tests zur Messung der Proteaseinhibitoraktivität sind in den nachstehenden biologischen Beispielen 1, 2, 3 und 4 angegeben.

#### Verabreichung und pharmazeutische Zusammensetzungen

**[0113]** Im Allgemeinen werden Verbindungen der Formel I in therapeutisch wirksamen Mengen durch irgendeinen der im Stand der Technik bekannten üblichen und annehmbaren Wege verabreicht, entweder einzeln oder in Kombination mit einem anderen therapeutischen Mittel. Eine therapeutisch wirksame Menge kann stark variieren, abhängig von der Schwere der Erkrankung, dem Alter und dem relativen Gesundheitszustand des Subjekts, der Wirksamkeit der verwendeten Verbindung und von anderen Faktoren. Zum Beispiel können therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I für eine Antikoagulationstherapie von 10 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) pro Tag bis etwa 20 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht ( $\text{mg}/\text{kg}$ ) pro Tag, typischerweise von etwa 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  bis etwa 10  $\text{mg}/\text{kg}/\text{Tag}$ , reichen. Daher kann eine therapeutisch wirksame Menge für einen menschlichen 80-kg-Patienten von etwa 1  $\text{mg}/\text{Tag}$  bis etwa 1,6 g/Tag, typischerweise von etwa 1  $\text{mg}/\text{Tag}$  bis etwa 100  $\text{mg}/\text{Tag}$ , reichen. Im Allgemeinen wird ein Durchschnittsfachmann, der gemäß seines eigenen Wissens und der Offenbarung dieser Anmeldung handelt, in der Lage sein, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I zur Behandlung einer bestimmten Krankheit zu ermitteln.

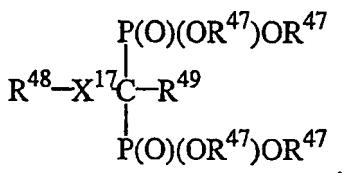
**[0114]** Die Verbindungen der Formel I können als pharmazeutische Zusammensetzungen durch einen der folgenden Wege verabreicht werden: oral, systemisch (z. B. transdermal, intranasal oder durch Zäpfchen) oder parenteral (z. B. intramuskulär, intravenös oder subkutan). Die Zusammensetzungen können die Form von Tabletten, Pillen, Kapseln, Halbfeststoffen, Pulvern, Formulierungen zur verzögerten Freisetzung, Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder einer beliebigen anderen Zusammensetzung einnehmen und bestehen im Allgemeinen aus einer Verbindung der Formel I in Kombination mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff. Annehmbare Hilfsstoffe sind nichttoxisch, sie erleichtern die Verabreichung und wirken sich nicht nachteilig auf den therapeutischen Nutzen des Wirkstoffs aus. Ein solcher Hilfsstoff kann ein beliebiger fester, flüssiger, halbfester oder im Falle einer Aerosolzusammensetzung gasförmiger Hilfsstoff sein, der im Allgemeinen einem Durchschnittsfachmann bekannt ist.

**[0115]** Feste pharmazeutische Hilfsstoffe sind u. a. Stärke, Zellulose, Talk, Glucose, Lactose, Saccharose, Gelatine, Malz, Reis, Mehl, Kreide, Kieselgel, Magnesiumstearat, Natriumstearat, Glycerinmonostearat, Natriumchlorid, getrocknete Magermilch und dergleichen. Flüssige und halbfeste Hilfsstoffe können ausgewählt werden aus Wasser, Ethanol, Glycerin, Propylenglycol und verschiedenen Ölen, einschließlich denjenigen mit Petroleum-, tierischem, pflanzlichem oder synthetischem Ursprung (z. B. Erdnussöl, Sojabohnenöl, Mineralöl, Sesamöl oder dergleichen). Bevorzugte flüssige Träger, insbesondere für injizierbare Lösungen, sind u. a. Wasser, Kochsalzlösung, wässrige Dextrose und Glycole.

**[0116]** Die Menge einer Verbindung der Formel I in der Zusammensetzung kann stark variieren, abhängig von der Art der Formulierung, der Größe einer Einheitsdosis, der Art der Hilfsstoffe und anderen Faktoren, die den Fachleuten auf dem Gebiet der pharmazeutischen Wissenschaften bekannt sind. Im Allgemeinen wird eine Zusammensetzung einer Verbindung der Formel I zur Behandlung einer bestimmten Erkrankung 0,01 Gew.-% bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,3 Gew.-% bis 1 Gew.-%, eines Wirkstoffs enthalten, wobei der Rest aus dem Hilfsstoff oder den Hilfsstoffen besteht. Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer Einzeldosisform zur kontinuierlichen Behandlung oder in einer Einzeldosisform ad libitum, wenn eine Linde rung der Symptome ausdrücklich erforderlich ist, verabreicht. Repräsentative pharmazeutische Formulie-

rungen, die eine Verbindung der Formel I enthalten, sind in den nachstehenden Formulierungsbeispielen 1–3 beschrieben.

**[0117]** Die Verbindungen der Formel I können alleine oder in Kombination mit anderen Verbindungen der Formel I oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen verabreicht werden. Zum Beispiel können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge einer Bisphosphonsäure oder einem Säureesterderivat oder einem beliebigen pharmazeutisch annehmbaren Salz davon verabreicht werden. Geeignete Bisphosphonsäuren und Säureesterderivate sind u. a. Verbindungen, die der folgenden Formel entsprechen:



wobei  $\text{X}^{17}$  eine Bindung oder ( $\text{C}_{1-7}$ )-Alkylen ist, jedes  $\text{R}^{47}$  unabhängig Wasserstoff oder ( $\text{C}_{1-30}$ )-Alkyl ist,  $\text{R}^{48}$  und  $\text{R}^{49}$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Halogen, gegebenenfalls substituiertem ( $\text{C}_{1-30}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-30}$ )-Cycloalkyl, Hetero( $\text{C}_{5-30}$ )-cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertem ( $\text{C}_{6-10}$ )-Aryl, Hetero( $\text{C}_{6-10}$ )-aryl,  $\text{NR}^{40}\text{R}^{40}$ ,  $\text{OR}^{40}$ ,  $\text{SR}^{40}$ , wobei jedes  $\text{R}^{40}$  unabhängig Wasserstoff, ( $\text{C}_{1-10}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_{3-10}$ )-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes ( $\text{C}_{6-10}$ )-Aryl ist, mit der Maßgabe, dass sowohl  $\text{R}^{48}$  und  $\text{R}^{49}$  nicht ausgewählt sind aus Wasserstoff oder Hydroxy, wenn  $\text{R}^{17}$  eine Bindung ist; oder  $\text{R}^{48}$  und  $\text{R}^{49}$  zusammengenommen ( $\text{C}_{2-9}$ )-Alkylen bilden; wobei ( $\text{C}_{3-10}$ )-Cycloalkyl Adamantyl und dergleichen umfasst, Hetero( $\text{C}_{5-10}$ )-cycloalkyl Pyrrolidinyl und dergleichen umfasst, ( $\text{C}_{6-10}$ )-Aryl Phenyl und Naphthyl umfasst und Hetero( $\text{C}_{6-10}$ )-aryl Chinolyl, Isochinolyl, Pyridyl, Furyl, Imidazolyl, Imidazopyridyl und dergleichen umfasst.

**[0118]** Fälle, bei denen  $\text{R}^{48}$  und/oder  $\text{R}^{49}$  substituiertes ( $\text{C}_{1-30}$ )-Alkyl sind, können zum Beispiel, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, ( $\text{C}_{1-30}$ )-Alkyl, substituiert durch Hetero( $\text{C}_{5-10}$ )-cycloalkyl, ( $\text{C}_{6-10}$ )-Aryl, Hetero( $\text{C}_{6-10}$ )-aryl,  $\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ ,  $\text{OR}^{41}$  und  $\text{SR}^{41}$ , sein, wobei jedes  $\text{R}^{41}$  unabhängig Wasserstoff oder ( $\text{C}_{1-10}$ )-Alkyl ist; wobei Hetero( $\text{C}_{5-10}$ )-cycloalkyl Pyrrolidinyl und dergleichen umfasst, ( $\text{C}_{6-10}$ )-Aryl Phenyl und Naphthyl umfasst und Hetero( $\text{C}_{6-10}$ )-aryl Chinolyl, Isochinolyl, Pyridyl, Furyl, Imidazolyl, Imidazopyridyl und dergleichen umfasst. Geeignete optional substituierte Arylgruppen sind u. a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, halogensubstituiertes Phenyl.

**[0119]** Eine nichtlimitierende Klasse von Bisphosphonsäuren und Säureesterderivaten davon, die sich zur Verabreichung in Kombination mit Verbindungen der Formel I eignen, sind u. a. diejenigen, bei denen  $\text{R}^{48}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy oder Halogen, und  $\text{R}^{49}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus optional substituiertem ( $\text{C}_{1-10}$ )-Alkyl, Halogen und  $\text{SR}^{40}$ , wobei  $\text{R}^{40}$  ( $\text{C}_{1-10}$ )-Alkyl oder Phenyl ist.

**[0120]** Eine nichtlimitierende Unterklasse von Bisphosphonsäuren und Säureesterderivaten davon, die sich zur Verabreichung in Kombination mit Verbindungen der Formel I eignen, sind u. a. diejenigen, bei denen  $\text{R}^{48}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy und Chlor, und  $\text{R}^{49}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus gegebenenfalls substituiertem ( $\text{C}_{1-30}$ )-Alkyl, Chlor und Chlorphenylsulfanyl.

**[0121]** Ein nichtlimitierendes Beispiel für eine Bisphosphonsäure, die sich zur Verabreichung in Kombination mit Verbindungen der Formel I eignet, umfasst diejenige, bei der  $\text{X}^{17}$  eine Bindung ist, jedes  $\text{R}^{47}$  Wasserstoff ist,  $\text{R}^{48}$  Hydroxy ist und  $\text{R}^{49}$  3-Aminopropyl ist, nämlich 4-Amino-1-hydroxybutylen-1,1-bisphosphonsäure (auch als Alendronsäure bekannt) oder das Mononatriumtrihydratsalz davon, nämlich 4-Amino-1-hydroxybutylen-1,1-bisphosphonat-Mononatriumtrihydrat (auch als Alendronat-Mononatriumtrihydrat bekannt), beschrieben in den US-Patenten 4922007 an Kieczykowski et al., erteilt am 1. Mai 1990; 5019651 an Kieczykowski et al., erteilt am 28. Mai 1991; 5510517 an Dauer et al., erteilt am 23. April 1996; 5648491 an Dauer et al., erteilt am 15. Juli 1997.

**[0122]** Weitere nichtlimitierende Beispiele für Bisphosphonsäuren, die sich zur Verabreichung in Kombination mit Verbindungen der Formel I eignen sind u. a. die folgenden:

Cycloheptylaminomethylen-1,1-bisphosphonsäure (auch als Cimadronsäure bekannt), beschrieben in US-Patent 4970335, an Isomura et al., erteilt am 13. November 1990;

1,1-Dichlormethylen-1,1-diphosphonsäure (auch bekannt als Clodronsäure) und das Dinatriumsalz davon, nämlich Clodronat-Dinatrium, beschrieben in dem Belgischen Patent 672205 (1966) und in J. Org. Chem. 32, 4111 (1967);

1-Hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropyliden-1,1-bisphosphonsäure (auch bekannt als EB-1053);  
 1-Hydroxyethyliden-1,1-diphosphonsäure (auch bekannt als Etidronsäure);  
 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propyliden-1,1-bisphosphonsäure (auch bekannt als Ibandronsäure), beschrieben in US-Patent Nr. 4927814, erteilt am 22. Mai 1990;  
 6-Amino-1-hydroxyhexyliden-1,1-bisphosphonsäure (auch bekannt als Neridronsäure);  
 3-(Dimethylamino)-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure (auch bekannt als Olpadronsäure);  
 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure (auch bekannt als Pamidronsäure);  
 2-Pyrid-2-ylethyliden-1,1-bisphosphonsäure (auch bekannt als Piridronsäure), beschrieben in US-Patent Nr. 4761406;  
 1-Hydroxy-2-pyrid-3-ylethyliden-1,1-bisphosphonsäure (auch bekannt als Risedronsäure);  
 4-Chlorphenylthiomethylenbisphosphonsäure (auch bekannt als Tiludronsäure), beschrieben in US-Patent 4876248 an Breliere et al., 24. Oktober 1989; und  
 1-Hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)ethyliden-1,1-bisphosphonsäure (auch bekannt als Zoledronsäure).

**[0123]** Eine nichtlimitierende Unterklasse von Bisphosphonsäuren, die sich zur Verabreichung in Kombination mit Verbindungen der Formel I eignen, sind u. a. diejenigen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alendronsäure, Cimadronsäure, Clodronsäure, Tiludronsäure, Etidronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure, Piridronsäure, Pamidronsäure, Zoledronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon und Mischungen davon. Ein weiteres Beispiel einer Bisphosphonsäure, die sich zur Verabreichung in Kombination mit Verbindungen der Formel I eignet, ist Alendronsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und Mischungen davon. Ein weiteres nichtlimitierendes Beispiel ist Alendronat-Mononatriumtrihydrat.

**[0124]** Verbindungen der Formel I können in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines Östrogenrezeptormodulators verabreicht werden. Nichtlimitierende Beispiele für Östrogenrezeptormodulatoren, die sich zur Verabreichung in Kombination mit den Verbindungen der Formel I eignen, sind u. a. natürlich vorkommende Östrogene, wie z. B. Östradiol, Östron und Östroil, oder synthetische Östrogenrezeptormodulatoren, wie z. B. [6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl][4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]methanon (auch bekannt als Raloxifen) und {2-[4-(1,2-Diphenylbut-1-enyl)phenoxy}ethyl}dimethylamin (auch bekannt als Tamoxifen). Eine nichtlimitierende Unterklasse von Östrogenrezeptormodulatoren, die sich zur Verabreichung in Kombination mit den Verbindungen der Formel I eignen, sind u. a. Östrogenrezeptor-Teilagonisten (d. h. Östrogenrezeptormodulatoren mit gemischten Agonist/Antagonist-Eigenschaften), manchmal als Östrogenrezeptormodulatoren bezeichnet. Östrogenrezeptor-Teilagonisten können gewebeselektive Östrogenagonistwirkungen ausüben. Zum Beispiel übt Tamoxifen selektiv eine Östrogenagonistwirkung auf die Knochen in Menschen aus. Weitere geeignete Östrogenrezeptor-Teilagonisten sind in *Tissue-Selective Action Of Estrogen Analogs*, Bone Band 17, Nr. 4, Oktober 1995, 181S-190S, beschrieben. Bestimmte 3-[4-(2-Phenylindol-1-ylmethyl)phenyl]acrylamide, die in US-Patent 5985910 an Miller et al., 16. November 1999, beschrieben sind; Benzothiophenverbindungen, die in US-Patent 5985897 an Meuhl et al., 16. November 1999, beschrieben sind; Naphthylverbindungen, die in US-Patent 5952350 an Cullinan et al., 14. September 1999, beschrieben sind; substituierte Benzothiophenverbindungen, die in US-Patent 5962475 an Schmid et al., 4. Oktober 1999, beschrieben sind, sind geeignete Östrogenrezeptor-Teilagonisten zur Verabreichung mit den Verbindungen der Formel I.

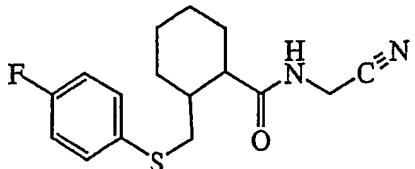
**[0125]** In einer Unterklasse der Erfindung kann eine pharmazeutische Zusammensetzung dieser Erfindung eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit einem oder mehreren Wirkstoffen enthalten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (i) einer therapeutisch wirksamen Menge einer Bisphosphonsäure oder eines Säureesters davon oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon und (ii) einer therapeutisch wirksamen Menge eines Östrogenrezeptormodulators oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon und einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen. Nichtlimitierende Beispiele für solche Bisphosphonsäuren sind u. a. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure, 1,1-Dichlormethylen-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 1-Hydroxyethyliden-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propyliden-1,1-bisphosphonsäure, 6-Amino-1-hydroxyhexyliden-1,1-bisphosphonsäure, 3-(Dimethylamino)-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 2-Pyrid-2-ylethyliden-1,1-bisphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-pyrid-3-ylethyliden-1,1-bisphosphonsäure, 4-Chlorphenylthiomethylenbisphosphonsäure und 1-Hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)ethyliden-1,1-bisphosphonsäure oder ein Säureester davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, speziell 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und vorzugsweise 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-Bisphosphonsäure-Mononatriumtrihydrat.

## BEISPIELE

**[0126]** Die folgenden Herstellungen und Beispiele sind angegeben, damit die Fachleute die vorliegende Erfindung besser verstehen und ausführen können. Sie sollten nicht als den Umfang der Erfindung einschränkend aufgefasst werden, sondern lediglich als beispielhaft und veranschaulichend.

## BEISPIEL 1

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorphenylsulfanyl)methyl)cyclohexancarboxamid



## Schritt 1

**[0127]** trans-1,2-Cyclohexanddicarbonsäureanhydrid (19,64 g, 127 mmol) und Aminoacetonitril-Hydrochlorid (12,05 g, 130 mmol) wurden in einen trockenen 500-ml-Kolben eingewogen, der mit einem Rührstab und einem Stickstoffeinlass ausgestattet war. Nach der Zugabe von wasserfreiem Dichlormethan (200 ml) wurde Triethylamin (39,1 ml, 281 mmol) mit mäßiger Geschwindigkeit zugegeben, wobei man die Reaktion die Lösung bis nahe an den Siedepunkt erwärmen ließ. Die Reaktionsmischung ließ man innerhalb von 1 Stunde auf Raumtemperatur abkühlen, wonach sie auf -10°C abgekühlt und tropfenweise mit Isobutylchloroformiat (18,2 ml, 140 mmol) versetzt wurde, wobei die Reaktionstemperatur unter 0°C gehalten wurde. Nach dem Ende der Zugabe ließ man die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 1 Stunde wurde die Reaktionsmischung mit wasserfreiem Tetrahydrofuran (200 ml) verdünnt und 1 Stunde bei 0°C gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit kaltem wässrigem Tetrahydrofuran (100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde in einem 1000-ml-Kolben aufgenommen und dieser mit einem Rührstab und einem 50-ml-Zugabetrichter versehen. Die Lösung wurde auf -25°C abgekühlt und mit einer Lösung von Natriumborhydrid (6,90 g, 182 mmol) in Wasser (30 ml) mit einer langsamen Zutropfgeschwindigkeit versetzt, so dass die Reaktionstemperatur unter -15°C gehalten wurde. Nach dem Ende der Zugabe wurde die Reaktionsmischung 1 Stunde zwischen -20°C und -10°C gerührt. Nachdem man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und weitere 1 Stunde rühren ließ, wurde wasserfreies Magnesiumsulfat zugegeben und das Rühren weitere 30 Minuten fortgesetzt, man filtrierte und engte das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Das Produkt wurde aus dem Rückstand durch Chromatographie mit 9:1 Dichlormethan:Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Die Produktfraktionen wurden an einem Rotationsverdampfer eingeengt und unter Hochvakuum getrocknet, um trans-N-Cyanyl-2-hydroxymethylcyclohexancarboxamid als einen weißen Feststoff zu ergeben.

## Schritt 2

**[0128]** trans-N-Cyanomethyl-2-hydroxymethylcyclohexancarboxamid (12,4 g, 63,2 mmol) und Triphenylphosphin (19,9 g, 75,8 mmol) wurden in einen 1000-ml-Rundkolben eingewogen, welcher mit einem Rührstab, einer Zugabeöffnung und einem Stickstoffeinlass ausgestattet war. Es wurde eine Stickstoffatmosphäre eingerichtet und aufrechterhalten, und anschließend wurde wasserfreies Tetrahydrofuran (300 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, und N-Bromsuccinimid (13,5 g, 75,8 mmol) wurde zu dem Kolben zugegeben. Die Reaktion klarte langsam zu einer orangefarbenen Lösung auf. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend an einem Rotationsverdampfer eingeengt. Das Produkt wurde aus dem Rückstand durch Chromatographie auf 2360 cm<sup>3</sup> Kieselgel in einer 10 × 30 cm-Säule mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. Die Produktfraktionen wurden an einem Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand unter Hochvakuum getrocknet, um trans-2-Brommethyl-N-cyanomethylcyclohexancarboxamid als einen weißen Feststoff mit einem leicht gelben Stich zu ergeben.

## Schritt 3

**[0129]** trans-2-Brommethyl-N-cyanomethylcyclohexancarboxamid (262 mg, 1 mmol) und Cäsiumcarbonat (331 mg, 1,02 mmol) wurden in ein 15-ml-Röhrchen eingewogen, das mit einem Rührstab und einem belüfteten Verschluss ausgestattet war, und anschließend wurden Aceton (3 ml) und 4-Fluorbenzolthiol (106 µl, 1,01 mmol) der Reihe nach zu dem Röhrchen zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 50°C über Nacht ge-

röhrt und anschließend mit heißem Aceton (7 ml) verdünnt. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite™ filtriert und der Filtertrichter und das Celite™ mit heißem Aceton (25 ml) gewaschen. Das vereinte Filtrat und die Waschlösungen wurden auf einem Rotationsverdampfer eingeengt und das Produkt von dem Rückstand durch Chromatographie auf 40 cm<sup>3</sup> Kieselgel in einer 2 × 13 cm-Säule mit 9:1 Dichlormethan:Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. Die Produktfraktionen wurden an einem Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand unter Hochvakuum getrocknet, um trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorophenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid als einen wachsartigen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,64 (1H, t), 7,33 (2H, m), 7,14 (2H, m), 4,13 (2H, d), 2,96 (1H, dd), 2,57 (1H, dd), 2,05 (2H, m), 1,70 (4H, m), 1,15 (4H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 305,0 amu.

**[0130]** Das Vorgehen wie in Beispiel 1 ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-Bromphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,66 (1H, t), 7,46 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,14 (2H, d), 2,98 (1H, dd), 2,61 (1H, dd), 2,03 (2H, m), 1,70 (4H, m), 1,15 (4H, m); MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 368,6 amu;

trans-N-Cyanomethyl-2-(phenylsulfonyl methyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28 (5H, m), 5,76 (1H, s), 4,03 (2H, dq), 3,04 (1H, dd), 2,81 (1H, dd), 1,9 (6H, m), 1,50 (1H, m), 1,25 (3H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 287,0 amu;

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-chlorophenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,25 (4H, s), 5,82 (1H, t), 4,11 (2H, d), 3,01 (1H, dd), 2,74 (1H, dd), 2,0 (3H, m), 1,80 (3H, m), 1,52 (1H, m), 1,22 (3H, m);

trans-N-Cyanomethyl-2-(3,4-dichlorophenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35 (2H, m), 7,13 (1H, dd), 5,89 (1H, t), 4,16 (2H, d), 3,02 (1H, dd), 2,71 (1H, dd), 2,02 (3H, m), 1,81 (3H, m), 1,54 (1H, m), 1,22 (3H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 355,0 amu.

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,26 (2H, d), 7,10 (1H, d), 5,68 (1H, t), 4,02 (2H, dq), 3,00 (1H, dd), 2,78 (1H, dd), 2,31 (3H, s), 2,12 (1H, dt), 1,8 (5H, m), 1,50 (1H, m), 1,24 (3H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 301,2 amu;

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methoxyphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32 (2H, d), 6,84 (1H, d), 5,78 (1H, t), 4,04 (2H, dd), 3,78 (3H, t), 2,93 (1H, dd), 2,73 (1H, dd), 2,11 (1H, dt), 1,8 (5H, m), 1,50 (1H, m), 1,24 (3H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 317,2 amu;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(morpholin-4-yl)phenylsulfanyl methyl]cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,58 (1H, t), 7,18 (2H, d), 6,85 (2H, d), 4,09 (2H, d), 3,69 (4H, m), 3,06 (4H, m), 2,86 (1H, dd), 2,46 (1H, m), 2,01 (2H, m), 1,65 (4H, m), 1,15 (4H, m);

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylcarbonylaminophenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,93 (1H, s), 8,63 (1H, t), 7,50 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,13 (2H, d), 2,94 (1H, dd), 2,53 (1H, dd), 2,05 (5H, m), 1,68 (4H, m), 1,15 (4H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 346,0 amu;

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-nitrophenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,72 (1H, t), 8,11 (2H, d), 7,50 (2H, d), 4,15 (2H, d), 3,11 (1H, dd), 2,76 (1H, dd), 2,08 (2H, m), 1,78 (5H, m), 1,18 (3H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 320,0 amu;

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-tert.-butylphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,65 (1H, t), 7,30 (2H, d), 7,20 (2H, d), 4,14 (2H, d), 2,99 (1H, dd), 2,55 (1H, dd), 2,05 (2H, m), 1,73 (4H, m), 1,25 (12H, m), 0,96 (1H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 343,0 amu;

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-trifluormethylphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,70 (1H, t), 7,61 (2H, d), 7,46 (2H, d), 4,16 (2H, d), 3,07 (1H, dd), 2,69 (1H, dd), 2,07 (2H, m), 1,77 (4H, m), 1,17 (4H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 354,8 amu;

trans-N-Cyanomethyl-2-(1-methylimidazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-(benzoxazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-(4,5-dihydrothiazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-(pyridin-4-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;

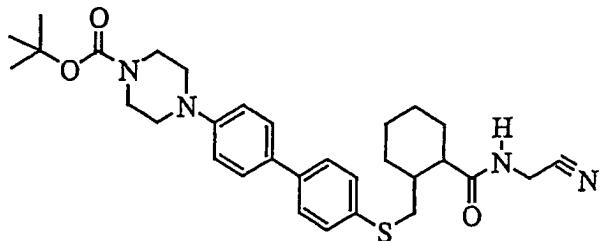
trans-N-Cyanomethyl-2-(6-chlorbenzoxazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-(5-methoxybenzthiazol-2-ylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methoxybenzylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid.

## BEISPIEL 2

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-{4-[4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]phenylsulfanyl methyl}cyclohexancarboxamid



## Schritt 1

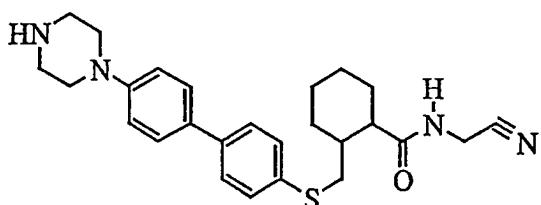
**[0131]** 1-tert.-Butoxycarbonyl-4-(4-bromphenyl)piperazin (15,2 g, 44,5 mmol), Pinacoldiboran (13,6 g, 53,6 mmol) und Kaliumacetat (13,2 g, 134 mmol) wurden in einen 250-ml-Druckkolben eingewogen, der mit einem Rührstab und einem Gummiseptum ausgestattet war. Der Kolben wurde mit Stickstoff gespült und anschließend mit wasserfreiem Dimethylformamid (200 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Stickstoff eine Stunde lang gespült. Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (0,94 g, 1,3 mmol) wurde zugegeben und der Kolben mit einer Teflon™-Schraubkappe verschlossen. Die Reaktionsmischung wurde 2,5 Stunden bei 85°C kräftig gerührt, und anschließend wurde eine weitere Portion Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (0,95 g, 1,3 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weitere 2,5 Stunden bei 85°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (q. s. 800 ml) verdünnt und durch Celite™ filtriert. Das Filtrat wurde an einem Rotationsverdampfer eingeengt und das Produkt aus dem Rückstand durch Chromatographie auf 1300 cm³ Kieselgel in einer 10 × 16,5 cm-Säule mit 1:1 Hexan:Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. Die Produktfraktionen wurden an einem Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand unter Hochvakuum getrocknet, um 4-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester als einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben.

## Schritt 2

**[0132]** 4-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester (396 mg, 1,02 mmol) und trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorophenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid (631 mg, 1,72 mmol), hergestellt wie in Beispiel 1, wurden in ein 40-ml-Druckrohr eingewogen, das mit einem Rührstab und einem Gummiseptum ausgestattet war, und anschließend wurde Dimethylformamid (30 ml) zugegeben, wobei eine klare bernsteinfarbene Lösung gebildet wurde. Die Reaktionsmischung wurde gerührt und tropfenweise mit einer 2,0 M wässrigen Lösung von Natriumcarbonat (5,0 ml) tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 20 Minuten mit Stickstoff gespült und anschließend mit Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-Komplex mit Dichlormethan (51 mg, 0,070 mmol) versetzt. Das Rohr wurde mit einer Teflon™-Schraubkappe verschlossen und die Reaktionsmischung bei 100°C über Nacht kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und durch einen kurzen Kieselgelpfropfen filtriert. Der Pfropfen wurde mit Ethylacetat (50 ml) gewaschen und das vereinte Filtrat und die Waschlösung an einem Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde aus 12 ml 1:1 Methanol:Acetonitril umkristallisiert, um trans-N-Cyanomethyl-2-{4-[4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]phenylsulfanyl methyl}cyclohexancarboxamid als einen hellgelbbraunen Feststoff zu ergeben.

## BEISPIEL 3

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-piperazin-1-ylphenyl)phenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid

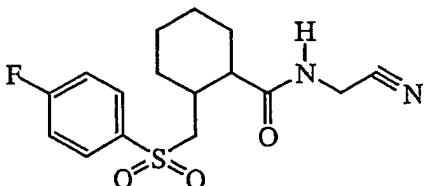


**[0133]** trans-N-Cyanomethyl-2-[4-[4-(4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]phenylsulfanyl methyl]cyclohexancarboxamid (152 mg, 0,277 mmol), hergestellt wie in Beispiel 2, wurde in ein mit einem Verschluss versehenes 20-ml-Röhrchen eingewogen. Das Röhrchen wurde mit Stickstoff gespült und anschließend mit wasserfreiem Dioxan (5 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 50°C erwärmt, bis alle Feststoffe gelöst waren, und anschließend bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der Niederschlag wurde durch Filtration durch ein 0,45 µm-Teflon<sup>TM</sup>-Spritzenfilter in ein 20-ml-Röhrchen filtriert, das mit einem Rührstab und einem Verschluss ausgestattet wurde. Die Reaktionsmischung wurde in einem Eis/Wasser-Bad abgekühlt und anschließend rasch gerührt, während Methansulfonsäure (115 µl, 1,69 mmol) tropfenweise zugegeben wurde. Das Röhrchen wurde mit Stickstoff gespült und mit einem Verschluss versiegelt. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Diisopropylethylamin (350 µl) gequenched und die Reaktionsmischung durch Chromatographie auf C-18-Umkehrphasen-HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen wurden durch Absorption bei 214 gesammelt, eingefroren und gefriergetrocknet, um trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-piperazin-1-ylphenyl)phenylsulfanyl methyl]cyclohexancarboxamid als einen weißen Feststoff zu ergeben.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,80 (1H, br.s), 8,68 (1H, t), 7,56 (4H, t), 7,33 (2H, d), 7,06 (2H, d), 4,15 (2H, d), 3,39 (4H, d), 3,25 (4H, s), 3,04 (1H, dd), 2,61 (1H, dd), 2,08 (2H, m), 1,70 (4H, m), 1,17 (4H, m). MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 449,4 amu.

#### BEISPIEL 4

##### Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid



**[0134]** trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorphenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (239 mg, 0,780 mmol), hergestellt wie in Beispiel 1, wurde in einen 100-ml-Rundkolben eingewogen, der mit einem Rührstab und einem belüfteten Verschluss ausgestattet war, und Methanol (30 ml) zu dem Kolben zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 50°C gerührt, bis eine klare Lösung sich gebildet hatte, und anschließend wurde eine 0,3 M wässrige Oxon<sup>TM</sup>-Lösung (3,15 ml, 0,945 mmol) zugegeben. Es bildete sich ein weißer Niederschlag. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 50°C gerührt und anschließend an einem Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser (20 ml) und Dichlormethan (20 ml) aufgetrennt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde mit Wasser (10 ml) und Salzlösung (15 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und an einem Rotationsverdampfer eingeeengt, um trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,57 (1H, t), 7,91 (2H, m), 7,48 (2H, m), 4,06 (2H, d), 3,22 (1H, dd), 2,96 (1H, dd), 2,08 (3H, m), 1,67 (3H, m), 1,32 (1H, m), 1,14 (3H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 337,2 amu.

**[0135]** Durch Vorgehen wie in den Beispielen 3 und 4 und Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurden die folgenden Verbindungen der Formel I erhalten:

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-brombenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,57 (1H, t), 7,86 (2H, d), 7,76 (2H, d), 4,05 (2H, d), 3,23 (1H, dd), 2,97 (1H, dd), 2,05 (3H, m), 1,65 (3H, m), 1,20 (4H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 396,8 amu;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(morpholin-4-yl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,55 (1H, ??t), 7,58 (2H, d), 7,05 (2H, d), 4,04 (2H, m), 3,72 (4H, m), 3,31 (2H, m), 3,15 (4H, m), 2,10 (2H, m), 1,64 (4H, m), 1,15 (4H, m); MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 406,4 amu;

trans-N-Cyanomethyl-2-(benzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,58 (1H, t), 7,75 (5H, m), 4,06 (2H, d), 3,19 (1H, dd), 2,96 (1H, d), 2,05 (3H, m), 1,65 (3H, m), 1,32 (1H, m), 1,1 (3H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 319,2 amu; trans-N-Cyanomethyl-2-(4-chlorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,58 (1H, t), 7,85 (2H, d), 7,72 (2H, d), 4,06 (2H, d), 3,24 (1H, dd), 2,97 (1H, dd), 2,05 (3H, m), 1,66 (3H, m), 1,31 (1H, m), 1,14 (3H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 353,2 amu;

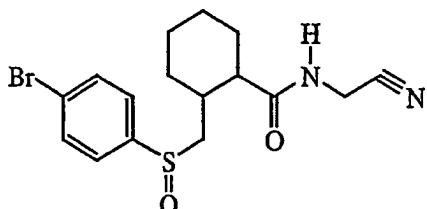
trans-N-Cyanomethyl-2-(3,4-dichlorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,59 (1H, t), 8,07 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 4,06 (2H, d), 3,33 (1H, dd), 3,02 (1H, d), 2,05 (3H, m), 1,67 (3H, m), 1,32 (1H, m), 1,16 (3H, m), MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 387,0 amu;

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,57

(1H, t), 7,85 (2H, d), 7,44 (2H, d), 4,06 (2H, d), 3,14 (1H, dd), 2,93 (1H, dd), 2,41 (3H, s), 2,07 (3H, m), 1,66 (3H, m), 1,32 (1H, m), 1,12 (3H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 333,2 amu;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methoxybenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,56 (1H, t), 7,75 (2H, d), 7,14 (2H, d), 4,06 (2H, d), 3,86 (3H, s), 3,11 (1H, dd), 2,92 (1H, d), 2,07 (3H, m), 1,66 (3H, m), 1,32 (1H, m), 1,14 (3H, m); MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 349,0 amu;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylcarbonylaminobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-nitrobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-tert.-butylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfonylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-aminobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-trifluormethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-2-(4-Methoxybenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarbonsäurecyanomethylamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxybenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(1-methylimidazol-2-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid und  
 trans-N-Cyanomethyl-2-{4-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)thiazol-4-yl]benzolsulfonylmethyl}cyclohexancarboxamid.

## BEISPIEL 5

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-bromphenylsulfinylmethyl)cyclohexancarboxamid

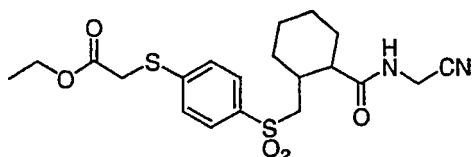


**[0136]** trans-N-Cyanomethyl-2-(4-bromphenylsulfinylmethyl)cyclohexancarboxamid (197 mg, 0,536 mmol), hergestellt wie in Beispiel 1, jedoch durch Substitution von 4-Fluorthiophenol durch 4-Bromthiophenol, wurde in einen 50-ml-Rundkolben eingewogen, der mit einem Rührer und einem belüfteten Verschluss ausgestattet war. Methanol (20 ml) wurde zu dem Kolben zugegeben und die Reaktionsmischung auf 50°C erwärmt, bis sich eine klare farblose Lösung gebildet hatte. Natriumperiodatlösung (128 mg, 0,599 mmol) in Wasser (2,0 ml) wurde zugegeben. Langsam bildete sich ein weißer Niederschlag. Die Reaktionsmischung wurde 8 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend an einem Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in heißem Wasser (20 ml) behandelt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Feststoffe wurden durch Filtration isoliert, gründlich mit Wasser gewaschen und unter Hochvakuum getrocknet, um trans-N-Cyanomethyl-2-(4-bromphenylsulfinylmethyl)cyclohexancarboxamid als einen weißen Feststoff zu ergeben.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,60 (1H, t), 7,76 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,09 (2H, d), 2,62 (2H, m), 2,05 (3H, m), 1,71 (3H, m), 1,28 (4H, m). MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 384,8 amu.

## BEISPIEL 6

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-ethoxycarbonylmethylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid

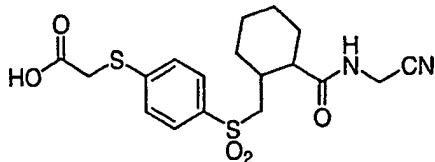


**[0137]** trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (3,384 g, 10 mmol) und Kaliumcarbonat (2,34 g, 17 mmol) wurden in einen 100-ml-Rundkolben eingewogen, der mit einem Rührstab und einem Verschluss ausgestattet war. Ethyl-2-mercaptoacetat (1,86 ml) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Dimethylformamid (30 ml). Das Reaktionsgefäß wurde mit Stickstoff gespült und anschließend mit einem Verschluss versiegelt. Nach 2-stündigem Rühren der Reaktionsmischung bei 100°C ließ man die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur röhren. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt, filtriert und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrock-

net, filtriert und an einem Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde auf 500 cm<sup>3</sup> Kieselgel in einer 5 × 25 cm-Säule mit 50:50 Dichlormethan:Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,59 (1H, t), 7,69 (2H, dd), 7,49 (2H, dd), 4,44-4,04 (6H, m), 3,37 (1H, q), 2,95 (1H, dd), 2,2-1,8 (3H, m), 1,62 (3H, m), 1,30 (1H, m), 1,16 (6H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 437,2 amu.

### BEISPIEL 7

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-carboxymethylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid



**[0138]** trans-N-Cyanomethyl-2-(4-ethoxycarbonylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (3 g, 6,8 mmol) wurde in Methanol (100 ml) in einem 250 ml Rundkolben, der mit einem Rührstab und einem Verschluss ausgestattet war, gelöst. Eine Lösung von Lithiumhydroxid-Monohydrat (0,3779 g, 9 mmol) in Wasser (30 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden entfernt und der wässrige Rückstand mit 1 N HCl neutralisiert. Das Produkt wurde mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet und eingeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,85 (1H, s), 8,59 (1H, t), 7,69 (2H, dd), 7,49 (2H, dd), 4,04 (2H, d), 3,80 (2H, s), 3,37 (1H, q), 2,95 (1H, dd), 2,15 (3H, m), 1,62 (3H, m), 1,30 (1H, m), 1,16 (3H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 409,3 amu.

### Amidsynthese – Allgemeines Verfahren

**[0139]** trans-N-Cyanomethyl-2-(4-carboxymethylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (100 mg, 0,24 mmol) wurde in ein 10-ml-Röhrchen eingewogen, das mit einem Rührstab und einem Verschluss ausgestattet war. HATU (109 mg, 0,288 mmol) und das erwünschte Amin (0,48 mmol) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung in trockenem Dimethylformamid (1 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde mit Stickstoff gespült und das Reaktionsgefäß mit einem Verschluss versiegelt. Nach dem Rühren der Reaktionsmischung einige Minuten lang bei Raumtemperatur wurde Diisopropylethylamin (125 µl, 0,72 mmol) zugegeben und das Rühren über Nacht fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (10 ml) verdünnt, mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat (3 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes an einer C-18-Umkehrphasen-HPLC-Säule, gefolgt von Gefriertrocknung, ergab das erwünschte Amid. Durch Nacharbeiten dieses allgemeinen Verfahrens und Verwendung von im Handel erhältlichen Aminen wurden die folgenden Verbindungen der Formel I synthetisiert.

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-pyridin-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,01 (1H, t), 8,73 (2H, d), 8,59 (1H, t), 7,69 (4H, d), 7,52 (2H, d), 4,51 (2H, d), 4,04 (2H, d), 3,97 (2H, s), 3,16 (1H, q), 2,94 (1H, dd), 2,04 (3H, m), 1,67 (3H, m), 1,29 (1H, m), 1,46 (3H, m). MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 501,2 amu.

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-thien-2-ylethylaminocarbonylmethylsulfonyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,55 (1H, t), 8,36 (1H, t), 7,68 (2H, dd), 7,47 (2H, dd), 7,30 (1H, d), 6,90 (1H, t), 6,82 (1H, d), 4,04 (2H, d), 3,79 (2H, s), 3,29 (2H, m), 3,15 (1H, q), 2,91 (3H, m), 2,01 (3H, m), 1,61 (3H, m), 1,30 (1H, m), 1,13 (3H, m). MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 520,2 amu.

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-chlorbenzylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,73 (1H, t), 8,56 (1H, t), 7,69 (2H, dd), 7,53 (2H, dd), 7,40 (1H, d), 7,23 (3H, m), 4,33 (2H, d), 4,04 (2H, d), 3,90 (2H, s), 3,15 (1H, q), 2,93 (1H, dd), 2,05 (3H, m), 1,66 (3H, m), 1,30 (1H, m), 1,12 (3H, m). LC/MS m/z = 534,3 amu.

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-methoxybenzylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,62 (1H, t), 2,55 (1H, t), 7,67 (2H, dd), 7,49 (2H, dd), 7,08 (2H, dd), 6,82 (2H, dd), 4,19 (2H, d), 4,04 (2H, d), 3,83 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,15 (1H, q), 2,95 (1H, dd), 2,01 (3H, m), 1,62 (3H, m), 1,15 (1H, m), 1,13 (3H, m). MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 530,1 amu.

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-chlorbenzylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,74 (1H, t), 8,56 (1H, t), 7,68 (2H, dd), 7,50 (2H, dd), 7,32 (7,32 (2H, dd), 7,17 (2H, dd), 4,25 (2H, d), 4,04 (2H, d), 3,86 (2H, s), 3,16 (1H, q), 2,93 (1H, dd), 2,04 (3H, m), 1,64 (3H, m), 1,29 (1H, m), 1,12 (3H, m). LC/MS m/z = 534,2 amu.

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(3-dimethylaminobenzylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclo-

hexancarboxamid.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8,68 (1H, t), 8,56 (1H, t), 7,66 (2H, dd), 7,50 (2H, dd), 7,15 (1H, t), 6,75 (2H, s), 6,62 (1H, d), 4,23 (2H, d), 4,04 (2H, d), 3,85 (2H, s), 3,15 (1H, q), 2,95 (1H, dd), 2,91 (6H, s), 2,0 (3H, m), 1,61 (3H, m), 1,30 (1H, m), 1,13 (3H, m). MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 543,1 amu.

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8,58 (1H, t), 8,26 (2H, d), 7,69 (2H, dd), 7,53 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,28 (2H, s), 4,04 (2H, d), 3,68 (8H, m), 3,15 (1H, q), 2,93 (1H, dd), 2,04 (3H, m), 1,61 (3H, m), 1,30 (1H, m), 1,13 (3H, m). MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 556,3 amu.

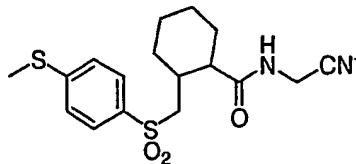
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-benzylpiperidin-4-ylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8,58 (1H, t), 8,41 (1H, d), 7,67 (2H, d), 7,48 (7H, dd), 4,30 (5H, m), 4,03 (2H, d), 3,77 (3H, m), 3,58 (1H, s), 3,13 (5H, m), 1,92 (4H, m), 1,61 (4H, m), 1,10 (4H, m). MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 583,0 amu.

#### Thioethersynthese – Allgemeines Verfahren

**[0140]** trans-2-Brommethylcyclohexancarbonsäurecyanomethylamid (1 mmol) und Cäsiumcarbonat (1 mmol) wurden in ein Röhrchen (15 ml) eingewogen, das mit einem Rührstab und einem belüfteten Verschluss ausgestattet war. Aceton (3 ml) und das erwünschte Thiol wurden zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit heißem Aceton (7 ml) verdünnt und die heiße Lösung durch Celite™ filtriert. Das Celite™ wurde mit heißem Aceton (25 ml) gewaschen. Das vereinte Filtrat und die Waschlösungen wurden eingeengt und das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt.

#### BEISPIEL 8

##### Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfonylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid

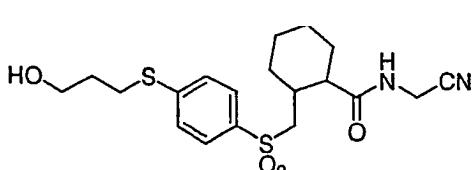


**[0141]** trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (102 mg) wurde in ein 2,5-ml-Röhrchen eingewogen, das mit einem Rührstab und einem Stickstoffeinlass ausgestattet war. Wasserfreies Toluol (1,5 ml) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Natriumthiomethoxid (22 mg). Die Reaktionsmischung wurde auf 70°C erwärmt und über Nacht gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung zwei Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (15 ml) verdünnt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde entfernt, über Magnesiumsulfat getrocknet und an einem Rotationsverdampfer eingeengt. Die Chromatographie des Rohprodukts auf einer C-18-Umkehrphasen-HPLC-Säule ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8,56 (1H, t), 7,68 (2H, d), 7,43 (2H, d), 4,05 (2H, d), 3,14 (1H, dd), 2,92 (1H, d), 2,54 (3H, s), 2,1 (1H, d), 2,0 (2H, m), 1,7 (3H, m), 1,3 (1H, m), 1,1 (3H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 365,2 amu.

#### BEISPIEL 9

##### Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(3-hydroxypropylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid

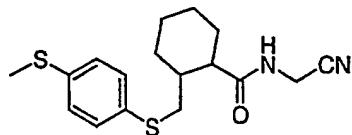


**[0142]** trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (101 mg) und Kaliumcarbonat (73 mg) wurden in ein 5-ml-Röhrchen eingewogen, das mit einem Rührstab und einem Verschluss ausgestattet war. Dimethylformamid (1 ml) und 3-Mercapto-1-propanol (45  $\mu\text{l}$ ) wurden zugegeben. Das Röhrchen wurde mit Stickstoff gespült und mit einem Verschluss verschlossen. Nach dem Rühren der Reaktionsmischung für 6 Stunden bei 100°C ließ man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und über Nacht rühren. Die Reaktionsmischung wurde mit Acetonitril (4 ml) verdünnt und filtriert, um Feststoffe zu ent-

fernen. Das Einengen des Filtrats, gefolgt von der Chromatographie des rohen Rückstandes auf einer C-18-Umkehrphasensäule, ergab das erwünschte Produkt als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8,56 (1H, t), 7,68 (2H, m), 7,46 (2H, m), 4,05 (2H, d), 3,49 (2H, t), 3,14 (3H, m), 2,92 (1H, d), 2,2 (1H, m), 2,0 (2H, m), 1,8 (2H, m), 1,7 (3H, m), 1,3 (1H, m), 1,13 (3H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 409,3 amu.

## BEISPIEL 10

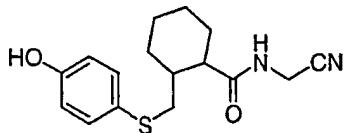
Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylphenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid



**[0143]** trans-2-Brommethylcyclohexancarbonsäurecyanomethylamid (258 mg) und Cäsiumcarbonat (329 mg) wurden in ein 15-ml-Röhrchen eingewogen, das mit einem Rührstab und einem belüfteten Verschluss ausgestattet war. Anschließend wurden Aceton (3 ml) und 4-(Methylsulfanyl)thiophenol (162 mg) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 50°C über Nacht gerührt und anschließend mit heißem Aceton (7 ml) verdünnt und durch Celite™ filtriert. Das Celite™ wurde mit heißem Aceton gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereint und das Lösungsmittel an einem Rotationsverdampfer entfernt. Die Chromatographie des Rohprodukts auf Kieselgel (mit 9:1 Dichlormethan:Aceton als Elutionsmittel) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8,63 (1H, t), 7,24 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,13 (2H, d), 2,97 (1H, dd), 2,58 (1H, m), 2,96 (3H, s), 2,1 (2H, m), 1,7 (4H, m), 1,2 (4H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 332,8 amu.

## BEISPIEL 11

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxyphenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid

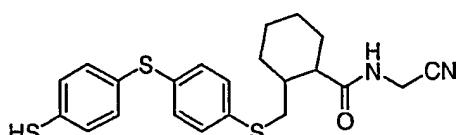


**[0144]** trans-2-Brommethylcyclohexancarbonsäurecyanomethylamid (261 mg) und Cäsiumcarbonat (327 mg) wurden in ein 15-ml-Röhrchen eingewogen, das mit einem Rührstab und einem belüfteten Verschluss ausgestattet war. Aceton (3 ml) und 4-Mercaptophenol (139 mg) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 50°C gerührt und anschließend mit heißem Aceton (7 ml) verdünnt und durch Celite™ filtriert. Das Celite™ wurde mit heißem Aceton gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung wurden vereint und das Lösungsmittel an einem Rotationsverdampfer entfernt. Die Chromatographie des Rohprodukts auf Kieselgel (unter Verwendung von 3:1 Dichlormethan:Aceton als das Elutionsmittel) ergab die Titelverbindung als einen beigefarbenen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9,48 (1H, s), 8,59 (1H, t), 7,15 (2H, d), 6,70 (2H, d), 4,11 (2H, d), 2,85 (1H, dd), 2,5 (1H, m), 2,0 (2H, m), 1,7 (4H, m), 1,2 (4H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 303,2 amu.

## BEISPIEL 12

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-sulfanylphenylsulfanyl)phenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamid

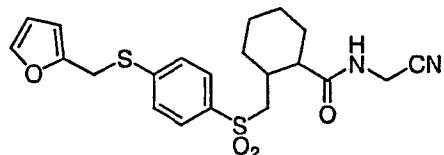


**[0145]** trans-2-Brommethylcyclohexancarbonsäurecyanomethylamid (259 mg) und Cäsiumcarbonat (340 mg) wurden in ein 15-ml-Röhrchen eingewogen, das mit einem Rührstab und einem belüfteten Verschluss ausgestattet war. Aceton (3 ml) und 4-Mercaptophenol (256 mg) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 50°C über Nacht gerührt und anschließend mit heißem Aceton (7 ml) verdünnt und durch Celite™ filtriert. Das Celite™ wurde mit heißem Aceton (25 ml) gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung wurden vereint und das Lösungsmittel an einem Rotationsverdampfer entfernt. Die Chromatographie des Rohprodukts

auf einer C-18-Umkehrphasen-HPLC ergab die Titelverbindung als einen cremefarbenen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,65 (1H, t), 7,46 (2H, dd), 7,27 (4H, d), 7,21 (2H, dd), 4,12 (2H, d), 3,50 (1H, br.m), 2,98 (1H, d), 2,6 (1H, m), 2,1 (2H, m), 1,7 (4H, m), 1,1 (4H, m).

## BEISPIEL 13

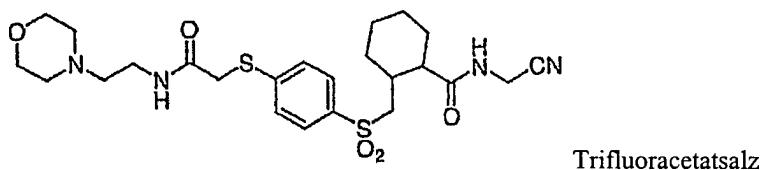
Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-furan-2-ylmethylsulfanyl)(benzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid



**[0146]** trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (101 mg) (101 mg) und Cäsiumcarbonat (196 mg) wurden in ein 5-ml-Glasröhrchen eingewogen, das mit einem Rührstab und einem Verschluss ausgestattet war. Dimethylformamid (2 ml) und Furfurylmercaptan (60  $\mu\text{l}$ ) wurden zugegeben. Das Röhrchen wurde mit Stickstoff gespült und mit einem Verschluss versiegelt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Tage bei 100°C gerührt und durch DC und LC-MS verfolgt. Die Reaktionsmischung wurde mit Acetonitril (10 ml) verdünnt und durch eine präparative 1-g-C-18-Patrone filtriert, wobei mit Acetonitril (10 ml) gewaschen wurden. Das Filtrat wurde eingeengt und der Rückstand auf einer C-18-Umkehrphasen-HPLC-Säule chromatographiert, um die Titelverbindung als einen beigefarbenen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,49 (1H, t), 7,62 (2H, d), 7,48 (3H, m), 6,28 (2H, s), 4,37 (2H, s), 3,98 (2H, d), 3,10 (1H, dd), 2,86 (1H, d), 2,0 (3H, m), 1,6 (3H, m), 1,3 (1H, m), 1,1 (3H, m). MS [ESI, (M-H) $^-$ ]  $m/z$  = 430,9 amu.

## BEISPIEL 14

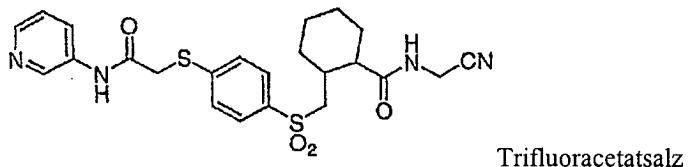
Synthese von  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-morpholin-4-ylethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-Trifluoracetatsalz



**[0147]** trans-N-Cyanomethyl-2-(4-carboxymethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (150 mg) wurde in ein 5-ml-Röhrchen eingewogen, das mit einem Rührstab und einem Verschluss ausgestattet war. O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (109 mg) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe einer Lösung von 4-(2-Aminoethyl)morpholin (96  $\mu\text{l}$ ) und Diisopropylethylamin (200  $\mu\text{l}$ ) in Dimethylformamid (2,0 ml). Das Röhrchen wurde mit Stickstoff gespült und mit dem Verschluss versiegelt. Nach dem Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht wurde sie mit Methanol (5 ml) verdünnt und durch eine präparative 1-g-C-18-Patrone filtriert und die Patrone mit Methanol (20 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand auf einer C-18-Umkehrphasen-HPLC-Säule chromatographiert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,76 (1H, br.m), 8,56 (1H, t), 8,52 (1H, t), 7,70 (2H, d), 7,49 (2H, d), 4,05 (2H, d), 3,96 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,64 (2H, m), 3,44 (4H, m), 3,2-3,0 (5H, m), 2,94 (1H, d), 2,2 (1H, d), 2,0 (2H, m), 1,7 (3H, m), 1,3 (1H, m), 1,1 (3H, m). MS [ESI, (M-H) $^-$ ]  $m/z$  = 523,1 amu.

## BEISPIEL 15

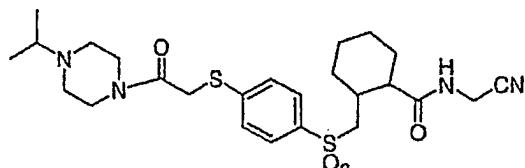
Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(pyridin-3-ylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamidtrifluoracetatsalz



**[0148]** trans-N-Cyanomethyl-2-(4-carboxymethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (148 mg) wurde in ein 5-ml-Röhrchen eingewogen, das mit einem Rührstab und einem Verschluss ausgestattet war. O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (179 mg) wurde zugegeben. 3-Aminopiperidindihydrochlorid (127 mg) und Kaliumcarbonat (103 mg) wurden in Dimethylformamid (2,0 ml) vermischt und die Reaktionsmischung auf 60°C erwärmt und 30 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diisopropylethylamin (400 µl) versetzt. Die Lösung wurde von den Feststoffen in die Reaktionsmischung, die das Cyclohexancarboxamid enthielt, abdekantiert. Das Röhrchen wurde mit Stickstoff gespült, mit dem Verschluss versiegelt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5 ml Methanol verdünnt und durch eine präparative 1-g-C-18-Patrone filtriert, wobei mit 20 ml Methanol gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand auf einer C-18-Umkehrphasen-HPLC-Säule chromatographiert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 491,3 amu.

## BEISPIEL 16

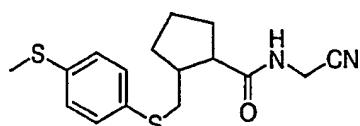
Synthese von  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-isopropylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-Trifluoracetatsalz



**[0149]** trans-N-Cyanomethyl-2-(4-carboxymethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (149 mg) wurde in ein 5-ml-Röhrchen eingewogen, das mit einem Rührstab und einem Verschluss ausgestattet war. O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (187 mg), 1-Isopropylpiperazin (95 mg) und Diisopropylethylamin (200 µl) in Dimethylformamid (2 ml) wurden zugegeben. Das Röhrchen wurde mit Stickstoff gespült, mit dem Verschluss versiegelt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5 ml Methanol verdünnt und durch eine präparative 1-g-C-18-Patrone filtriert, wobei mit 20 ml Methanol gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand auf einer C-18-Umkehrphasen-HPLC-Säule chromatographiert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,64 (1H, br.m), 8,59 (1H, t), 7,68 (2H, d), 7,52 (2H, d), 4,47 (1H, m), 4,28 (2H, s), 4,25 (1H, m), 4,04 (2H, d), 3,49 (5H, m), 3,13 (2H, m), 2,95 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (2H, m), 1,7 (3H, m), 1,3 (1H, m), 1,25 (6H, d), 1,1 (3H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 519,3 amu.

## BEISPIEL 17

Synthese von trans-N-(Cyanomethyl)-2-({[4-(methylsulfanyl)phenyl]sulfanyl}methyl)cyclopentancarboxamid



Schritt 1

**[0150]** Eine Mischung aus Cyclopentan-1,2-dicarbonsäure (2,12 g, 13,4 mmol) in Methanol (150 ml) und kon-

zentrierter Salzsäure (0,75 ml) wurde 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde durch Rotationsverdampfung unter verminderter Druck eingeengt und der Rückstand zwischen Ether (150 ml) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (150 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die organischen Bestandteile wurden entfernt, um Cyclopentan-1,2-dicarbonsäuredimethylester als eine farblose Flüssigkeit zu ergeben.

#### Schritt 2

**[0151]** Cyclopentan-1,2-dicarbonsäuredimethylester (2,50 g, 13,4 mmol) wurde in Methanol (2,5 ml) und einer Lösung von Kaliumhydroxid (85% rein) (920 mg, 13,9 mmol) in Methanol (4,0 ml) und Wasser (0,5 ml) in einem 25-ml-Rundkolben gelöst. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden auf 75°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und mit 2 M HCl in Wasser auf pH 2 angesäuert. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und an einem Rotationsverdampfer eingeengt, um Cyclopentan-1,2-dicarbonsäuremonomethylester als eine hellgelbe Flüssigkeit zu ergeben.

#### Schritt 3

**[0152]** Cyclopentan-1,2-dicarbonsäuremonomethylester (2,21 g, 12,8 mmol), 2-Aminoacetonitrilhydrochlorid (1,48 g, 16,0 mmol) und Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP) (7,34 g, 14,1 mmol) wurden in Dimethylformamid (26 ml) gelöst und die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt. Triethylamin (4,9 ml, 35 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Wasser (150 ml) und Ethylacetat (100 ml) aufgetrennt. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel mit 3:2 Ethylacetat:Hexan als Elutionsmittel chromatographiert, um Methyl-trans-2-{[(cyanomethyl)amino]carbonyl}cyclopentancarboxylat als einen farblosen Feststoff zu ergeben.

#### Schritt 4

**[0153]** Methyl-trans-2-{[(cyanomethyl)amino]carbonyl}cyclopentancarboxylat (1,08 g, 5,16 mmol) in Ethylen-glycoldimethylether (6,5 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. 2,00 M wässriges Natriumhydroxid (2,65 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 3,5 Stunden bei 0°C gerührt. Der pH-Wert wurde mit 2 M wässriger Salzsäure auf 5 eingestellt und die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, um trans-2-{[(Cyanomethyl)amino]carbonyl}cyclopentancarbonsäure als einen farblosen Feststoff zu ergeben.

#### Schritt 5

**[0154]** trans-2-{[(Cyanomethyl)amino]carbonyl}cyclopentancarbonsäure (860 mg, 4,38 mmol) wurde in einen 50-ml-Rundkolben gegeben. Der Kolben wurde mit einem Gummiseptum ausgestattet und anschließend mit Stickstoff gespült. Tetrahydrofuran (9 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung auf -78°C abgekühlt. 4-Methylmorpholin (0,53 ml, 4,8 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Isobutylchloroformat (0,61 ml, 4,7 mmol). Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 1,5 Stunden auf Umgebungstemperatur erwärmt und anschließend wieder auf -78°C abgekühlt. Natriumborhydrid (0,28 g, 7,4 mmol) und anschließend Methanol (3,0 ml) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei -78°C gerührt und anschließend mit gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid (10 ml) quenched. Die Reaktionsmischung wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und dann in 100 ml gesättigte wässrige Natriumchloridlösung gegossen. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Bestandteile wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und anschließend an einem Rotationsverdampfer eingeengt. Toluol (5 ml) wurde zu dem Rückstand zugegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten gerührt. Die Lösung wurde durch Abdekantieren entfernt und der Rückstand unter Hochvakuum getrocknet, um trans-N-(Cyanomethyl)-2-(hydroxymethyl)cyclopentancarboxamid als einen farblosen Feststoff zu ergeben.

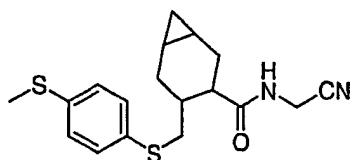
#### Schritt 6

**[0155]** trans-N-(Cyanomethyl)-2-hydroxymethyl)cyclopentancarboxamid (11 mg, 63 µmol) und Triphenylphosphin (19 mg, 72 µmol) wurden in ein 1-ml-Röhrchen gegeben und mit Dimethylformamid (0,15 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und mit Diisopropylazodicarboxylat (14 µl, 69 µmol)

versetzt. Nach 10-minütigem Rühren wurde 4-(Methylsulfanyl)thiophenol (11  $\mu$ l, 72  $\mu$ mol) zugegeben und die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat (10 ml) und 1:1 Wasser:gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (10 ml) aufgetrennt. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und anschließend an einem Rotationsverdampfer eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit 2:3 Ethylacetat:Hexanen als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,75 (1H, br.s), 7,29 (2H, d), 7,21 (2H, d), 4,21 (2H, d), 3,10 (1H, dd), 2,89 (1H, dd), 2,51 (1H, q), 2,46 (3H, s), 2,43 (1H, m), 1,99-1,90 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,70-1,61 (2H, m), 1,40 (1H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 319,2 amu.

#### BEISPIEL 18

Synthese von (1S/R,3R/S,4R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-4-({[4-(methylsulfanyl)phenyl]sulfanyl}methyl)bicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxamid



#### Schritt 1

**[0156]** Ein 25-ml-Rundkolben wurde mit einem Gummiseptum ausgestattet und mehrere Male mit Stickstoffgas gespült. 1,2-Dichlorethan (2 ml) und Diethylzink (0,23 ml, 2,3 mmol) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und anschließend Chloriodmethan (0,34 ml, 4,7 mmol) tropfenweise zugegeben. Nach 10-minütigem Rühren wurde eine Lösung von Methyl-trans-6-(brommethyl)cyclohex-3-en-1-carboxylat (500 mg, 2,2 mol) (siehe Christol, H.; Donche, A.; Plenat, M. F. Bull. Chim. Soc. Fr. 1966, 1315-1324) in 2,2 ml 1,2-Dichlorethan tropfenweise zugegeben. Nach 1-stündigem Rühren der Reaktionsmischung bei 0°C, dann 1 Stunde bei Umgebungstemperatur, wurde die Reaktionsmischung in gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (75 ml) gegossen. Die organischen Bestandteile wurden in Ether extrahiert, die Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend an einem Rotationsverdampfer eingeengt, um Methyl-((1S/R,3R/S,4R/S,6R/S)-4-(brommethyl)bicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat zu ergeben.

#### Schritt 2

**[0157]** Methyl-((1S/R,3R/S,4R/S,6R/S)-4-(brommethyl)bicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat wurde in Dimethylformamid (4,0 ml) gelöst und mit Kaliumcarbonat (920 mg, 6,7 mmol) versetzt. Nach der Zugabe von 4-(Methylsulfanyl)thiophenol (390 mg, 2,5 mmol) wurde die Reaktionsmischung 20 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ether (75 ml) und Wasser (75 ml) aufgetrennt. Das Produkt wurde in Ether extrahiert und die vereinten etherischen Schichten mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der organischen Bestandteile wurde der Rückstand auf Kieselgel unter Verwendung einer Mischung aus Ethylacetat und Hexanen (Gradientenelution von 5:95 bis 10:90) chromatographiert, um Methyl-((1S/R,3R/S,4R/S,6R/S)-4-({[4-(methylsulfanyl)phenyl]sulfanyl}methyl)bicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat zu ergeben.

#### Schritt 3

**[0158]** Methyl-((1S/R,3R/S,4R/S,6R/S)-4-({[4-(methylsulfanyl)phenyl]sulfanyl}methyl)bicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat wurde in Ethylenglycoldimethylether (3,0 ml) und Methanol (1 ml) in einem 25-ml-Rundkolben gelöst. Eine wässrige Lösung von Lithiumhydroxid (3,0 ml, 6,0 mmol, 2 M) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 36 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Ansäuern mit 2 M wässriger Salzsäure auf pH 3 wurde das Produkt in Ether extrahiert. Die vereinten Etherextrakte wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch Rotationsverdampfung eingeengt, um (1S/R,3R/S,4R/S,6R/S)-4-({[4-(Methylsulfanyl)phenyl]sulfanyl}methyl)bicyclo[4.1.0]heptan-3-carbonsäure zu ergeben.

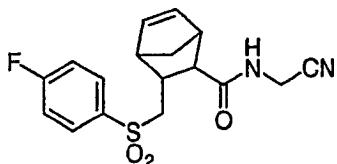
#### Schritt 4

**[0159]** Zu einer Mischung aus Aminoacetonitril-Hydrochlorid (153 mg, 1,65 mmol) und Benzotriazol-1-ylo-

xy)trypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP) (800 mg, 1,54 mmol) wurden (1S/R,3R/S,4R/S,6R/S)-4-({[4-(Methylsulfanyl)phenyl]sulfanyl}methyl)bicyclo[4.1.0]heptan-3-carbonsäure und Dimethylformamid (4 ml) zugegeben. Nach der Zugabe von Triethylamin (0,52 ml, 3,7 mmol) wurde die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur 4 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand auf Kieselgel mit Methanol:Dichlormethan (1,5:98,5) als Elutionsmittel chromatographiert, um Rohprodukt zu ergeben, das in 1,4-mg-Portionen durch préparative RP-HPLC (Waters, RCM, C18,  $\mu$ Bondapak, 1  $\times$  24 mm) durch Gradientenelution mit Acetonitril:Wasser (das 25 mM Ammoniumacetat enthält)/30:70 bis 50:50, 6,0 ml/min Fließgeschwindigkeit, UV-Detektor auf 300 nm eingestellt, gereinigt wurde, um die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff zu ergeben.  $^1$ H-NMR (500 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,83 (1H, br. s.), 7,28 (2H, d), 7,19 (2H, d), 4,20 (2H, m), 3,12 (1H, dd), 2,62 (1H, dd), 2,46 (3H, s), 2,26 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,52 (1H, m), 0,99 (1H, m), 0,90 (1H, m), 0,57 (1H, m), -0,06 (1H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 345,2 amu.

## BEISPIEL 19

Synthese von (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{[4-fluorbenzolsulfonyl]methyl}bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid



## Schritt 1

**[0160]** Zu 5-Norbomen-2-endo-3-exo-dicarbonsäure (4,07 g, 22,3 mmol) in einem 500-ml-Rundkolben wurden 100 ml Wasser gegeben. Natriumhydrogencarbonat wurde portionsweise zugegeben (4,40 g, 110 mmol). Kaliumiodid (4,81 g, 29,0 mmol) und Iod (7,40 g, 29,2 mmol) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung 4 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. 2 M wässriges NaHSO<sub>3</sub> wurde zugegeben, bis die Iodfarbe verschwand, dann wurde 6 M wässrige Salzsäure vorsichtig zugegeben, bis der pH-Wert der Lösung 2 betrug. Das Produkt wurde in Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, um (3R/S,3aR/S,5S/R,6S/R,6aS/R,7S/R)-6-Iod-2-oxohexahydro-2H-3,5-methanocyclopenta[b]-furan-7-carbonsäure als ein farbloses Pulver zu ergeben.

## Schritt 2

**[0161]** Zu (3R/S,3aR/S,5S/R,6S/R,6aS/R,7S/R)-6-Iod-2-oxohexahydro-2H-3,5-methanocyclopenta[b]furan-7-carbonsäure (1,51 g, 4,90 mmol) wurde Aminoacetonitril-Hydrochlorid (502 mg, 5,43 mmol) und Benztetrazol-1-yloxytrypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (2,56 g, 4,91 mmol) zugegeben. Nach der Zugabe von Dimethylformamid (10 ml) wurde die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt und mit Triethylamin (1,7 ml, 12 mmol) versetzt. Nach 4,5-stündigem Rühren der Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur wurde das Produkt in Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit 1:1 Ethylacetat:Hexanen als Elutionsmittel ergab (3R/S,3aR/S,5S/R,6S/R,6aS/R,7S/R)-N-(Cyanomethyl)-6-iod-2-oxohexahydro-2H-3,5-methanocyclopenta[b]-furan-7-carboxamid als einen farblosen Sirup.

## Schritt 3

**[0162]** Zu (3R/S,3aR/S,5S/R,6S/R,6aS/R,7S/R)-N-(Cyanomethyl)-6-iod-2-oxohexahydro-2H-3,5-methanocyclopenta[b]-furan-7-carbonsäure (1,45 g, 4,18 mmol) wurden Tetrahydrofuran (10 ml) und Zinkstaub (11,0 g, 170 mmol) zugegeben. 1 M wässriges KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (21 ml, 21 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser und Ethylacetat verdünnt und durch Celite<sup>TM</sup> filtriert und das Celite<sup>TM</sup> gut mit Wasser und Ethylacetat gewaschen. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert, und die vereinten Extrakte wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Bestandteile wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und anschließend an einem Rotationsverdampfer eingeengt, um (1S,2R,3R,4R)-3-{{[Cyanomethyl]amino}carbonyl}bicyc-

lo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.

#### Schritt 4

**[0163]** (1S,2R,3R,4R)-3-{[Cyanomethyl]amino}carbonylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (840 mg, 3,81 mmol) wurde in einen 25-ml-Rundkolben gegeben und der Kolben mit einem Gummiseptum ausgestattet. Nach dem Spülen des Kolbens mit Stickstoff wurde Tetrahydrofuran (8,0 ml) zugegeben und die Lösung auf -78°C abgekühlt. 4-Methylmorpholin (0,46 ml, 4,0 mmol) und Isobutylchloroformiat (0,52 ml, 4,0 mmol) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung 10 Minuten bei -78°C gerührt und anschließend innerhalb von 1 Stunde auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach dem Rühren für eine weitere Stunde wurde die Reaktionsmischung wieder auf -78°C abgekühlt und mit Natriumborhydrid (0,25 g, 6,5 mmol) und Methanol (6,0 ml) versetzt. Nach 1-stündigem Rühren ließ man die Reaktionsmischung innerhalb von 1 Stunde auf Umgebungstemperatur erwärmen und anschließend wurde sie mit gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid gequencht. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (100 ml) verdünnt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Bestandteile wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und anschließend an einem Rotationsverdampfer eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit einer Mischung aus Ethylacetat:Hexanen (Gradientenelution 5:2 bis 3:1) ergab (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-(hydroxymethyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid als einen farblosen Feststoff.

#### Schritt 5

**[0164]** Eine Lösung von Triphenylphosphin (120 mg, 460 µmol) in Dimethylformamid (1,0 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Diisopropylazodicarboxylat (83 µl, 420 µmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 2 Minuten gerührt. (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-(hydroxymethyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid (79 mg, 380 µmol) und 4-Fluorthiophenol (45 µl, 420 µmol) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur 2,5 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat (10 ml) und 1:1 Wasser:gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (10 ml) aufgetrennt. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit 4:96 Methanol:Dichlormethan ergab (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-[(4-fluorophenyl)sulfanyl]methyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid als einen farblosen Sirup.

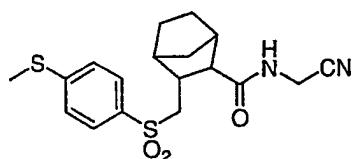
#### Schritt 6

**[0165]** (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-[(4-fluorophenyl)sulfanyl]methyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid (17 mg, 54 µmol) wurde in ein 2-ml-Röhrchen gegeben und mit Tetrahydrofuran (0,20 ml), Methanol (0,20 ml) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (0,30 ml) versetzt. Oxone™ (70 mg, 110 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 1,5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen 1 ml Wasser und 1 ml Ethylacetat aufgetrennt. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Bestandteile mit 1 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit 1:4 Aceton:Benzol als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als einen farblosen wachsartigen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 7,98 (2H, d), 7,78 (1H, br.s), 7,41 (2H, t), 6,26 (1H, dd), 6,11 (1H, dd), 4,23 (2H, m), 3,27 (1H, dd), 2,95-2,83 (4H, m), 2,79 (1H, m), 1,75 (1H, d), 1,29 (1H, dd). MS [ESI, (M-H)] m/z = 347,1 amu.

#### BEISPIEL 20

Synthese von (1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-((4-(methylsulfanyl)benzol)sulfonyl)methyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



## Schritt 1

**[0166]** (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-(hydroxymethyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid (96 mg, 460 µmol) wurde in einen 25-ml-Kolben gegeben und mit 10% Palladium auf Aktivkohle (11 mg) und Ethylacetat (5,0 ml) versetzt. Der Kolben wurde mit einem Gummiseptum ausgestattet, mehrere Male mit Stickstoff gespült und anschließend unter einer Wasserstoffatmosphäre 6 Stunden gerührt. Nach dem Spülen der Reaktionsmischung mit Stickstoff wurden 10 ml Ethylacetat zugegeben, und anschließend wurde durch einen Celite™-Stopfen filtriert. Der Stopfen wurde mit zwei 5-ml-Portionen Ethylacetat gewaschen. Das Lösungsmittel wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt, um (1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-(hydroxymethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid als einen farblosen Feststoff zu ergeben.

## Schritt 2

**[0167]** Eine Lösung von Triphenylphosphin (140 mg, 540 µmol) in Dimethylformamid (1,0 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Diisopropylazodicarboxylat (98 µl, 500 µmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 2 Minuten gerührt. (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-(hydroxymethyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid (94 mg, 450 µmol) und 4-Fluorthiophenol (53 µl, 500 µmol) wurden zugegeben. Nach 19-stündigem Rühren der Reaktionsmischung wurde sie zwischen Ethylacetat (20 ml) und 1:1 Wassergesättigtem wässrigem Natriumchlorid (20 ml) aufgetrennt. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert, und die vereinten organischen Bestandteile wurden mit 1 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und an einem Rotationsverdampfer eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit 1:2 Ethylacetat:Hexanen als Elutionsmittel ergab (1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-[(4-fluorophenyl)sulfanyl]methyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid als einen farblosen Sirup.

## Schritt 3

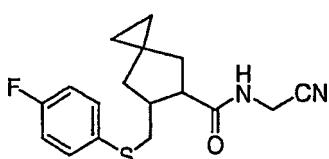
**[0168]** (1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-[(4-fluorophenyl)sulfanyl]methyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid (56 mg, 180 µmol) wurde in einen 10-ml-Rundkolben gegeben. Tetrahydrofuran (0,70 ml), Methanol (0,70 ml) und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (1,1 ml) wurden zugegeben. Nach der Zugabe von Oxone™ (250 mg, 410 mmol) wurde die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Umgebungs-temperatur gerührt. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Bestandteile mit 1 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und mit einem Rotationsverdampfer eingeengt, um (1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-[(4-fluorobenzosulfonyl)methyl]bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid als einen farblosen Schaum zu ergeben.

## Schritt 4

**[0169]** (1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-[(4-fluorobenzosulfonyl)methyl]bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid (22 mg, 63 µmol) wurde in einen 10-ml-Rundkolben gegeben und mit Dimethylformamid (1,6 ml) und Natriumthiomethoxid (86 mg, 1,2 mmol) versetzt. Nach 5-stündigem Rühren wurde das Produkt in Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Bestandteile mit 1 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und mit einem Rotationsverdampfer eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit einer 16:84-Mischung aus Aceton:Benzol ergab die Titelverbindung als einen farblosen Schaum. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 7,78 (2H, d), 7,65 (1H, br.s), 7,44 (2H, d), 4,25 (1H, dd), 4,16 (1H, dd), 3,34 (1H, dd), 3,23 (1H, dd), 2,66 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,26 (1H, m), 2,22 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,59-1,45 (2H, m), 1,38-1,21 (2H, m), 1,20-1,11 (2H, m). MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 377,1 amu.

## BEISPIEL 21

Synthese von (5R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-6-[(4-fluorophenyl)sulfanyl]methyl]spiro[2.4]heptan-5-carboxamid



## Schritt 1

**[0170]** Zu einem 25-ml-Rundkolben, der mit einem Gummiseptum ausgestattet war und mehrere Male mit Stickstoffgas gespült worden war, wurden 1,2-Dichlorethan (5,0 ml) und Diethylzink (0,56 ml, 5,5 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit Chloriodmethan (0,90 ml, 12 mmol) versetzt und die Reaktionsmischung 10 Minuten gerührt. Eine Lösung von Diethyl-4-methylencycloptan-trans-1,2-dicarboxylat (650 mg, 2,5 mmol) (siehe Gais, H.-J.; Bulow, G.; Zatorski, A.; Jentsch, M.; Maidons, P.; Hemmerle, H. J. Org. Chem. 1989, 5115-5122) in 1,2-Dichlorethan (5 ml) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung 40 Minuten bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung gegossen und das Produkt in Ether extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der gelbbraun gefärbte ölige Rückstand wurde in Methanol (5,0 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Ozon wurde 15 Minuten lang in die Lösung geleitet. Dimethylsulfid (1 ml) wurde zugegeben und das Rühren bei Umgebungstemperatur über Nacht fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand auf Kieselgel mit 1:9 Ethylacetat:Hexane als Elutionsmittel chromatographiert, um Diethylspiro[2.4]heptan-trans-5,6-dicarboxylat als ein farbloses Öl zu ergeben.

## Schritt 2

**[0171]** Zu einer Lösung von Diethylspiro[2.4]heptan-trans-5,6-dicarboxylat (200 mg, 0,83 mmol) in Ethanol (0,80 ml) wurde eine Lösung von Kaliumhydroxid (70 mg, 1,1 mmol) (85% rein) in Ethanol (0,50 ml) und Wasser (0,10 ml) zugegeben. Nach 4-stündigem Rühren der Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur wurde sie auf 0°C abgekühlt und dann mit 2 M HCl in Wasser auf pH 2 angesäuert. Die Reaktionsmischung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinten Etherphasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und an einem Rotationsverdampfer eingeengt, um trans-6-(Ethoxycarbonyl)spiro[2.4]heptan-5-carbonsäure als ein farbloses Öl zu ergeben.

## Schritt 3

**[0172]** trans-6-(Ethoxycarbonyl)spiro[2.4]heptan-5-carbonsäure (165 mg, 832 mmol) wurde in einen 25-ml-Rundkolben gegeben. Nach dem Spülen des Kolbens mit Stickstoff wurde Tetrahydrofuran (1,6 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung auf -78°C abgekühlt. 4-Methylmorpholin (0,11 ml, 1,0 mmol) und Isobutylchlorformiat (0,12 ml, 0,93 mmol) wurden zugegeben, und man ließ die Reaktionsmischung auf Umgebungstemperatur erwärmen. Nach 15 Minuten wurde die Reaktionsmischung wieder auf -78°C abgekühlt und mit Natriumborhydrid (60 mg, 1,6 mmol) versetzt. Methanol (1,3 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung innerhalb von 2 Stunden auf Umgebungstemperatur erwärmt und dann mit gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid quenched. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung verdünnt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Bestandteile wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann an einem Rotationsverdampfer eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit 35:65 Ethylacetat:Hexanen als Elutionsmittel ergab Ethyl-(5R/S,6R/S)-6-(hydroxymethyl)spiro[2.4]heptan-5-carboxylat als ein farbloses Öl.

## Schritt 4

**[0173]** Eine Lösung von Triphenylphosphin (240 mg, 910 µmol) in Dimethylformamid (1,1 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Diisopropylazodicarboxylat (0,16 ml, 0,81 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 5 Minuten gerührt. Ethyl-(5R/S,6R/S)-6-(hydroxymethyl)spiro[2.4]heptan-5-carboxylat (100 mg, 0,54 mmol) und 4-Fluorthiophenol (86 µl, 0,81 mmol) in Dimethylformamid (1,7 ml) wurden zugegeben. Nach 19-stündigem Rühren der Reaktionsmischung wurde sie zwischen Ethylacetat (30 ml) und 1:1 Wasser:gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (30 ml) aufgetrennt. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Bestandteile mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und mit einem Rotationsverdampfer eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit 5:95 Ethylacetat:Hexanen als Elutionsmittel ergab Ethyl-(5R/S,6R/S)-6-{{(4-fluorophenyl)sulfanyl)methyl}spiro[2.4]heptan-5-carboxylat als ein farbloses Öl.

## Schritt 5

**[0174]** Zu einer Lösung von Ethyl-(5R/S,6R/S)-6-{{(4-fluorophenyl)sulfanyl)methyl}spiro[2.4]heptan-5-carboxylat (66 mg, 0,22 mmol) in 0,3 ml Methanol wurden Ethylenglycoldimethylether (1,0 ml) und eine 2 M wässrige

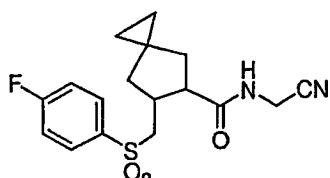
Lösung von Lithiumhydroxid (1,0 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 22 Stunden bei Umgebungs-temperatur gerührt und dann in 30 ml Wasser gegossen. Die Reaktionsmischung wurde mit 30 ml Ether gewaschen und die wässrige Schicht mit einer 2 M wässrigen Salzsäurelösung angesäuert. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert, und die vereinten Ethylacetatextrakte wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, um (5R/S,6R/S)-6-[(4-Fluorphenyl)sulfanyl]methyl]spiro[2.4]heptan-5-carbonsäure als einen farblosen Sirup zu ergeben.

### Schritt 6

**[0175]** Zu (5R/S,6R/S)-6-[(4-Fluorphenyl)sulfanyl]methyl]spiro[2.4]heptan-5-carbonsäure (59 mg, 0,21 mmol) wurden Aminoacetonitril-Hydrochlorid (30 mg, 0,32 mmol) und Benzotriazol-1-yloxy)trypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (120 mg, 0,23 mmol) und Dimethylformamid (0,70 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und mit Triethylamin (90 µl, 0,65 mmol) versetzt. Nach 11-stündigem Rühren wurde die Reaktionsmischung zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit 35:65 Ethylacetat:Hexanen ergab die Titelverbindung als einen farblosen wachsartigen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,76 (1H, br.s), 7,40 (2H, dd), 7,08 (2H, t), 4,22 (2H, d), 3,15 (1H, dd), 2,93 (1H, dd), 2,75 (1H, dd), 2,66 (1H, m), 1,90 (1H, dd), 1,86 (1H, dd), 1,50 (1H, dd), 0,45 (4H, m). MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 317,0 amu.

### BEISPIEL 22

Synthese von (5R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-6-[(4-fluorbenzol)sulfonyl]methyl]spiro[2.4]heptan-5-carboxamid

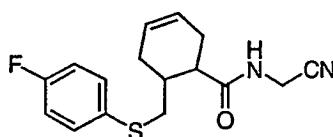


**[0176]** (5R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-6-[(4-fluorbenzol)sulfonyl]methyl]spiro[2.4]heptan-5-carboxamid (55 mg, 0,17 mmol) wurde in einen 10-ml-Rundkolben gegeben und mit Tetrahydrofuran (1,0 ml), Methanol (1,0 ml) und Wasser (1,0 ml) versetzt. Nach der Zugabe von Natriumhydrogencarbonat (280 mg, 3,3 mmol) wurde Oxone™ (270 mg, 0,44 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 2,5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt, die organische Schicht wurde abgetrennt und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Bestandteile wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, um die Titelverbindung als einen farblosen wachsartigen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8,00 (2H, m), 7,73 (1H, br.s), 7,44 (2H, m), 4,20 (2H, m), 3,48 (1H, dd), 3,32 (1H, dd), 2,89-2,70 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,83 (2H, m), 1,60 (1H, m), 0,48 (4H, m). MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 349,0 amu.

### BEISPIEL 23

Synthese von (1R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-6-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]methyl]cyclohex-3-en-1-carboxamid



**[0177]** Methyl-trans-6-(brommethyl)cyclohex-3-en-1-carboxylat (710 mg, 3,05 mmol) (Christol, H.; Donche A.; Plenat, M. F. Bull. Chim. Soc. Fr. 1966, 1315-1324) wurde in einen 25-ml-Rundkolben gegeben und mit Dimethylformamid (6,0 ml) versetzt, gefolgt von der Zugabe von Kaliumcarbonat (1,26 g, 9,12 mmol) und 4-Fluorothiophenol (0,40 ml, 3,8 mmol). Nach dem Rühren der Reaktionsmischung für 2 Stunden wurde sie zwischen Ether und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit einer weiteren 75-ml-Portion Ether extrahiert. Die vereinten etherischen Schichten wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Chromato-

graphie des Rückstandes auf Kieselgel mit einer 6:94-Mischung aus Ethylacetat:Hexanen ergab Methyl-(1R/S,6R/S)-6-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl]methyl}cyclohex-3-en-1-carboxylat als eine farblose Flüssigkeit.

### Schritt 2

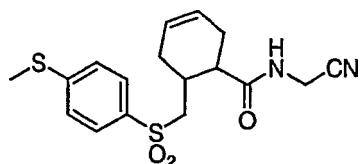
**[0178]** Eine Lösung von Methyl-(1R/S,6R/S)-6-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl]methyl}cyclohex-3-en-1-carboxylat (656 mg, 2,34 mmol) in Methanol (1,0 ml) und Ethylenglycoldimethylether (5,0 ml) wurde mit einer 2 M wässrigen Lösung von Lithiumhydroxid (6,0 ml) behandelt. Nach 19-stündigem Rühren wurde die Reaktionsmischung mit einer 2 M wässrigen Salzsäurelösung auf pH 2 eingestellt und zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit einer weiteren Portion Ethylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Entfernen des Lösungsmittels an einem Rotationsverdampfer ergab (1R/S,6R/S)-6-{{(4-Fluorphenyl)sulfanyl]methyl}cyclohex-3-en-1-carbonsäure als einen goldgelben Sirup.

### Schritt 3

**[0179]** (1R/S,6R/S)-6-{{(4-Fluorphenyl)sulfanyl]methyl}cyclohex-3-en-1-carbonsäure (620 mg, 2,34 mmol) wurde in einen 25-ml-Rundkolben eingewogen und mit Aminoacetonitril-Hydrochlorid (480 mg, 5,20 mmol) und Benzotriazol-1-yloxytritypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (1,34 g, 2,60 mmol) versetzt. Dimethylformamid (8,0 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt. Nach der Zugabe von Triethylamin (1,2 ml, 8,6 mmol) wurde die Reaktionsmischung 28 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit 45:55 Ethylacetat:Hexanen als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,92 (1H, br.s), 7,41 (2H, dd), 7,08 (2H, dd), 5,64 (2H, m), 4,24 (2H, m), 3,22 (1H, dd), 2,72 (1H, dd), 2,50-2,40 (2H, m), 2,26-2,20 (2H, m), 2,12 (1H, m), 1,86 (1H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 303,1 amu.

### BEISPIEL 24

Synthese von (1R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-(methylsulfanyl)benzol)sulfonyl]methyl}cyclohex-3-en-1-carboxamid



### Schritt 1

**[0180]** (1R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-fluorphenyl)thio]methyl}cyclohex-3-en-1-carboxamid (510 mg, 1,68 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (3,00 g, 35,7 mmol) wurden in einer Mischung aus Tetrahydrofuran (2,0 ml), 2,0 ml Methanol und 2,0 ml Wasser suspendiert/gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und portionsweise innerhalb von 5 Minuten mit 3,53 mmol Oxone™ (2,17 g, 3,53 mmol) versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Bestandteile wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Einengen im Vakuum und die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit 1:4 Aceton:Benzol als Elutionsmittel ergaben (1R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-fluorbenzol)sulfonyl]methyl}cyclohex-3-en-1-carboxamid als einen farblosen Sirup.

### Schritt 2

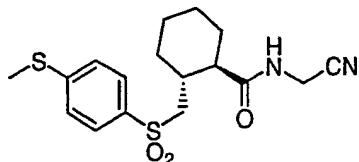
**[0181]** Zu (1R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-fluorbenzol)sulfonyl]methyl}cyclohex-3-en-1-carboxamid (12 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ), hergestellt durch Oxidation der Titelverbindung in dem obigen Beispiel 23, in einem 10-ml-Rundkolben wurden Dimethylformamid (1,0 ml) und Natriumthiomethoxid (50 mg, 710  $\mu\text{mol}$ ) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2,5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstan-

des auf Kieselgel mit einer 1:4-Mischung aus Aceton:Benzol ergab die Titelverbindung als einen farblosen Schaum.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ 7,88 (1H, br.s), 7,78 (2H, d), 7,46 (2H, d), 5,64 (2H, m), 4,19 (2H, m), 3,27 (1H, dd), 3,12 (1H, dd), 2,63 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,51 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,24-2,18 (2H, m), 2,06 (1H, überlappendes m). MS [APCI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 362,9 amu.

#### BEISPIEL 25

Synthese von (1R,2R)-N-(Cyanomethyl)-2-({{4-(methylsulfanyl)benzol}sulfonyl}methyl)cyclohexancarboxamid



#### Schritt 1

**[0182]** (+)-trans-Cyclohexan-1,2-dicarbonsäureanhydrid (100 mg, 0,65 mmol) wurde in einen 10-ml-Rundkolben eingewogen und mit Aminoacetonitril-Hydrochlorid (135 mg, 1,46 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (7,5 mg, 61 µmol) versetzt. Nach der Zugabe von Tetrahydrofuran (2,0 ml) und Triethylamin (0,20 ml, 1,4 mmol) wurde die Reaktionsmischung über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen 1 M wässriger Salzsäure (30 ml) und Ethylacetat (30 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, um (1R,2R)-2-{{(Cyanomethyl)amino}carbonyl}cyclohexancarbonsäure als einen farblosen Feststoff zu ergeben.

#### Schritt 2

**[0183]** (1R,2R)-2-{{(Cyanomethyl)amino}carbonyl}cyclohexancarbonsäure (97 mg, 0,46 mmol) wurde in einen 25-ml-Rundkolben gegeben, der mit einem Gummiseptum ausgestattet war, und der Kolben mit Stickstoff gespült. Nach der Zugabe von Tetrahydrofuran (1 ml) wurde die Reaktionsmischung auf -78°C abgekühlt und mit 4-Methylmorpholin (51 µl, 0,47 mmol) und Isobutylchlorformiat (51 µl, 0,46 mmol) versetzt. Nach 5 Minuten wurde die Reaktionsmischung rasch 30 Minuten lang auf 0°C erwärmt. Nach dem Wiederabkühlen auf -78°C wurden Natriumborhydrid (45 mg, 1,2 mmol) und Methanol (1 ml) zugegeben. Nach 5 Minuten ließ man die Reaktionsmischung innerhalb von 2 Stunden auf Umgebungstemperatur erwärmen. Nach dem Quenching mit 1 ml gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid wurde die Reaktionsmischung zwischen gesättigter wässriger Natriumchloridlösung und Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Toluol (5 ml) wurde zugegeben und das Rühren über Nacht fortgesetzt. Die Lösung wurde abdekantiert und der Rückstand getrocknet, um (1R,2R)-N-(Cyanomethyl)-2-(hydroxymethyl)cyclohexancarboxamid als ein farbloses Pulver zu ergeben.

#### Schritt 3

**[0184]** Zu (1R,2R)-N-(Cyanomethyl)-2-(hydroxymethyl)cyclohexancarboxamid (62 mg, 0,31 mmol) in einem 4-ml-Probenröhren wurden 4-Toluolsulfonylchlorid (73 mg, 0,38 mmol), 0,63 ml Acetonitril und Pyridin (33 µl, 0,41 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, wosnach das Lösungsmittel an einem Rotationsverdampfer entfernt wurde. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit 4:96 Methanol:Chloroform als Elutionsmittel ergab ((1R,2R)-2-{{(Cyanomethyl)amino}carbonyl}cyclohexyl)methyl-4-methylbenzolsulfonat als einen farblosen wachsartigen Feststoff.

#### Schritt 4

**[0185]** Zu ((1R,2R)-2-{{(Cyanomethyl)amino}carbonyl}cyclohexyl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (35 mg, 0,10 mmol) in einem 1-ml-Probenröhren wurden Dimethylformamid (0,35 ml), Kaliumcarbonat (70 mg, 0,51 mmol) und 4-Fluorthiophenol (15 µl, 0,14 mmol) zugegeben und die Inhalte bei Umgebungstemperatur 20 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen 2 ml Ethylacetat und 2 ml Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Chromatographie des Rückstandes auf Kieselgel mit

einer 2:3-Mischung aus Ethylacetat:Hexanen ergab (1R,2R)-N-(Cyanomethyl)-2-{[(4-fluorphenyl)thio]methyl}cyclohexancarboxamid als eine farblose Flüssigkeit. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 7,81 (1H, br.s), 7,39 (2H, dd), 7,07 (2H, t), 4,22 (2H, m), 3,11 (1H, dd), 2,60 (1H, dd), 2,20-2,08 (überlappend) (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,79-1,68 (2H, m), 1,43 (1H, m), 1,30-1,18 (2H, m), 1,03 (1H, m). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 305,2 amu.

### Schritt 5

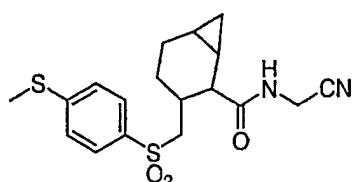
**[0186]** Zu einer Lösung von (1R,2R)-N-(Cyanomethyl)-2-{[(4-fluorphenyl)thio]methyl}cyclohexancarboxamid (20 mg, 64 µmol) in Tetrahydrofuran (0,50 ml), Methanol (0,50 ml) und Wasser (0,50 ml) wurde Natriumhydrogencarbonat (100 mg, 1,2 mmol) zugegeben. Oxone<sup>TM</sup> (100 mg, 0,16 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 19 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen 10 ml Wasser und 10 ml Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um (1R,2R)-N-(Cyanomethyl)-2-{[(4-fluorbenzol)sulfonyl]methyl}cyclohexancarboxamid als einen farblosen wachsartigen Feststoff zu ergeben.

### Schritt 6

**[0187]** Zu einer Lösung von (1R,2R)-N-(Cyanomethyl)-2-{[(4-fluorbenzol)sulfonyl]methyl}cyclohexancarboxamid (22 mg, 64 µmol) in 1,5 ml Dimethylformamid wurde Natriumthiomethoxid (50 mg, 710 µmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 19 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen 30 ml Wasser und 30 ml Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 30 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Chromatographie des Rückandes auf Kieselgel unter Verwendung von 15:85 Aceton:Benzol als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung.

### BEISPIEL 26

Synthese von (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{[(4-(methylsulfanyl)benzol)sulfonyl]methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid



### Schritt 1

**[0188]** Zu Ethyl-β-formylacrylat (20,6 g, 163,5 mmol) (siehe M. Schmitt, J. J. Bourguignon, C. G. Wermuth, Tetrahedron Lett., 31(15), S. 2145-2148 (1990)) und Acrolein (16,4, 245,0 mmol) wurde Hydrochinon (180 mg, 1,64 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung unverdünnt 12 Stunden lang in einem verschlossenen Rohr auf 95°C erwärmt. Die Hochvakuumdestillation (75–80°C, 0,2–0,3 mm Hg) ergab überwiegend Ethyl-(1R/S,6S/R)-6-formylcyclohex-2-en-1-carboxylat, das in Benzol (100 ml) gelöst und mit basischem Aluminiumoxid (50 g) unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff 6 Tage lang äquilibriert wurde, um Ethyl-(1R/S,6R/S)-6-formylcyclohex-2-en-1-carboxylat als Hauptprodukt zu ergeben (Verhältnis > 5:1).

### Schritt 2

**[0189]** Zu Ethyl-(1R/S,6R/S)-6-formylcyclohex-2-en-1-carboxylat (8,05 g, 44,23 mmol) in Methanol (100 ml) bei 0°C wurde NaBH<sub>4</sub> (3,34 g, 88,46 mmol) portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung 4 Stunden gerührt. Wasser wurde zugegeben und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt durch Flashchromatographie über Kieselgel (Ethylacetat/Hexane, 3/7) gereinigt, um sowohl das cyclisierte Produkt (3aR/S,7aR/S)-3a,4,5,7a-Tetrahydro-2-benzofuran-1(3H)-on (375 mg) als auch das erwünschte nicht cyclisierte Produkt Ethyl-(1R/S,6R/S)-6-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-carboxylat zu ergeben.

## Schritt 3

**[0190]** Zu 1,2-Dichlorethan (100 ml) bei 0°C und unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff wurde tropfenweise Et<sub>2</sub>Zn (unverdünnt, 5,2 ml, 50,0 mmol) zugegeben, gefolgt von Chloriodmethan (7,72 ml, 106,0 mmol), und die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten gerührt. (1R/S,6R/S)-6-(Hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-carboxylat (3,67 g, 20,0 mmol) wurde anschließend zugegeben und die Reaktionsmischung bei 0°C 1 Stunde gerührt, gefolgt von Rühren über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig mit Wasser gequencht, das Produkt mit Ether extrahiert und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt durch Flashchromatographie über Kieselgel (Ethylacetat/Hexane, 2/8) gereinigt, um das erwünschte Produkt (3aR/S,5aS/R,6aR/S,6bR/S)-Octahydro-1H-cyclopropa[3,4]benzo[1,2-c]furan-1-on zusammen mit etwas vom nicht cyclisierten Produkt Ethyl-(2R/S,3R/S)-3-(Hydroxymethyl)bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxylat zu ergeben.

## Schritt 4

**[0191]** Zu einer Suspension von NaH (165 mg, 4,05 mmol) in trockenem Dimethylformamid (10 ml) unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff wurde 4-Fluorthiophenol (430 µl, 4,05 mmol) tropfenweise zugegeben und die Reaktion 15 Minuten gerührt. Eine Lösung von (3aR/S,5aS/R,6aR/S,6bR/S)-Octahydro-1H-cyclopropa[3,4]benzo[1,2-c]furan-1-on (202 mg, 1,35 mmol) in trockenem Dimethylformamid (2 ml) wurde zu der Reaktionsmischung zugegeben und 4,5 Stunden auf 110°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit wässrigem 10%igem HCl gequencht, das Produkt wurde mit Ethylacetat extrahiert und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt durch Flashchromatographie über Kieselgel (Ethylacetat/Hexane, 2/8 + 0,5% AcOH) gereinigt, um das erwünschte Produkt (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-3-{{(4-Fluorphenyl)sulfanyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carbonsäure zu ergeben.

## Schritt 5

**[0192]** Zu (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-3-{{(4-Fluorphenyl)sulfanyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carbonsäure (310 mg, 1,12 mmol), PyBOP (640 mg, 1,23 mmol) und Aminoacetonitril-Hydrochlorid (228 mg, 2,46 mmol) wurde trockenes Dimethylformamid (10 ml) unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff zugegeben, gefolgt von Triethylamin (550 µl, 3,92 mmol), und die Reaktionsmischung wurde 4,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in wässriges gesättigtes Natriumhydrogencarbonat gegossen, mit Ether extrahiert und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingeengt und das Rohprodukt durch Flashchromatographie über Kieselgel (Ethylacetat/Hexane, 4/6) chromatographiert, um (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 7,85 (1H, br.s), 7,42-7,35 (2H, m), 7,11-7,05 (2H, m), 4,31-4,19 (2H, m), 2,98 (1H, dd), 2,83 (1H, m), 2,72 (1H, dd), 1,94 (1H, m), 1,85-1,75 (2H, m), 1,54 (1H, m), 1,27-1,16 (2H, m), 0,98 (1H, m), 0,63 (1H, dt). MS [ESI, (M-H)<sup>-</sup>] m/z = 317,0 amu.

## Schritt 6

**[0193]** Zu (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid (235 mg, 0,74 mmol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (1/1/1,5 ml) wurde Natriumhydrogencarbonat (1,245 g, 14,8 mmol) zugegeben, gefolgt von Oxone™ (1,14 g, 1,85 mmol), und die Reaktionsmischung wurde 6 Stunden gerührt. Wasser wurde zugegeben und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flashchromatographie über Kieselgel (Ethylacetat/Hexane, 1/1) gereinigt, um (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorbenzyl)sulfonyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 8,01-7,96 (2H, m), 7,86 (1H, br.s), 7,45-7,39 (2H, m), 4,24-4,14 (2H, m), 3,30-3,19 (2H, m), 2,67 (1H, dd), 2,16 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,88 (1H, dt), 1,59 (1H, m), 1,24-1,14 (2H, m), 0,97 (1H, m), 0,67 (1H, dt), 0,02 (1H, t). MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 351,0 amu.

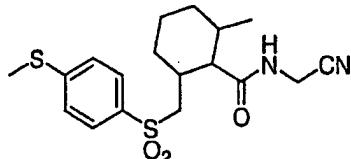
## Schritt 7

**[0194]** Zu (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorbenzyl)sulfonyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid (160 mg, 0,457 mmol) in trockenem Dimethylformamid (5 ml) unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff wurde NaSMe (640 mg, 9,14 mmol) zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur 3,5 Stunden gerührt. Wasser wurde zugegeben, das Produkt mit Ethylacetat extrahiert und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flashchromatographie über Kieselgel (Ethylacetat/Hexane, 2/8) gereinigt, um das erwünschte Produkt (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-3-{{(4-fluorbenzyl)sulfonyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carbonsäure zu ergeben.

matographie über Kieselgel (Ethylacetat/Hexane, 55/45) gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,84 (1H, br.s), 7,78 (2H, d), 7,47 (2H, d), 4,24-4,13 (2H, m), 3,19 (2H, d), 2,67 (1H, dd), 2,58 (3H, s), 2,15 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,23-1,13 (2H, m), 0,96 (1H, m), 0,66 (1H, m), 0,01 (1H, dd). MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 379,1 amu.

## BEISPIEL 27

Synthese von (1R/S,3R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-5-methyl-2-({[4-(methylsulfanyl)benzol]sulfonyl}methyl)cyclohexancarboxamid und (1R/S,3S/R,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-5-methyl-2-({[4-(methylsulfanyl)benzol]sulfonyl}methyl)cyclohexancarboxamid



## Schrift 1

**[0195]** Zu Malonsäure (250 g, 2,4 mol) in Pyridin (350 ml) bei 80°C wurde durch einen Tropftrichter Methacrolein (125 ml, 3 mol) innerhalb von 10 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei 80°C gerührt, gefolgt von der Zugabe einer weiteren Portion Methacrolein (125 ml, 3 mol). Die Reaktionsmischung wurde weitere 20 Minuten auf 80°C erwärmt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und auf Eis gegossen. Die Reaktionsmischung wurde mit konzentriertem HCl/Wasser (1:1, ~500 ml) eingeengt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat). Hydrochinon (1 g) wurde zugegeben, um die Polymerisation zu verhindern, und die Mischung wurde im Vakuum eingeengt. Zu der dabei erhaltenen rohen (2E)-4-Methylpenta-2,4-diensäure wurden Ethanol (500 ml) und konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht refluxiert, in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Ethyl-(2E)-4-methylpenta-2,4-dienoat wurde aus der Lösungsmittelmischung als farbloses Öl destilliert (65°C/15 mm Hg).

## Schrift 2

**[0196]** Eine Mischung aus Ethyl-(2E)-4-methylpenta-2,4-dienoat (8,5 g, 60,6 mmol), Acrolein (5,1 g, 91 mmol) und Hydrochinon (67 mg, 0,6 mmol) wurde 24 Stunden auf 95–100°C erwärmt. Das Hauptprodukt cis-Ethyl-6-formyl-3-methylcyclohex-2-en-1-carboxylat wurde durch Destillation (60–80°C/0,5 mm Hg) isoliert und anschließend mit frisch aktiviertem basischem Aluminiumoxid (~2 Gramm basisches Aluminiumoxid pro Gramm cis-Ethyl-6-formyl-3-methylcyclohex-2-en-1-carboxylat) in Benzol als Lösungsmittel (~6 ml Benzol pro Gramm cis-Ethyl-6-formyl-3-methylcyclohex-2-en-1-carboxylat) äquilibriert. Nach 6-tägigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Äquilibriermischung durch Celite™ filtriert und der Filterkuchen mit Ethylacetat gewaschen. (1R/S,6R/S)-Ethyl-6-formyl-3-methylcyclohex-2-en-1-carboxylat wurde anschließend durch Destillation (65°C/15 mm Hg) als ein farbloses Öl gereinigt.

## Schrift 3

**[0197]** Zu Ethyl-(1R/S,6R/S)-6-formyl-3-methylcyclohex-2-en-1-carboxylat (516 mg, 2,6 mmol) in Methanol (13 ml) bei 0°C wurde NaBH<sub>4</sub> (199 mg, 5,3 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 Stunden gerührt. Wasser wurde zugegeben, das Produkt wurde mit Ethylacetat extrahiert und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt durch Flashchromatographie über Kieselgel (Ethylacetat/Hexane, 20/80 bis 40/60) gereinigt, um Ethyl-(1R/S,6R/S)-6-(hydroxymethyl)-3-methylcyclohex-2-en-1-carboxylat zu ergeben.

## Schrift 4

**[0198]** Zu einer Lösung von Ethyl-(1R/S,6R/S)-6-(hydroxymethyl)-3-methylcyclohex-2-en-1-carboxylat (166 mg, 0,84 mmol) und 10% Palladium auf Kohle (17 mg) in Ethylacetat (8 ml) wurde eine Wasserstoffatmosphäre zugegeben. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend durch Celite™ filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Ethylacetat gewaschen und die vereinten Filtrate im Vakuum eingeengt, um einen Rückstand zu ergeben, der noch immer mit Ausgangsmaterial verunreinigt war. Dieser Rückstand wurde den gleichen Hydrierbedingungen wie oben beschrieben unterworfen, außer dass 34 mg 10% Pd/C verwendet

wurden. Nach 15-stündigem Rühren unter einer Wasserstoffatmosphäre wurde der Wasserstoff entfernt und die Suspension mit Stickstoff gespült. Weitere 17 mg 10% Pd/C wurden zugegeben und über Nacht einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt. Anschließend wurde die Suspension durch Celite™ filtriert und der Filterkuchen mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinten Filtrate wurden im Vakuum eingeengt, um eine diastereomere 1:1-Mischung aus (1R/S,3R/S,6R/S)-Ethyl-2-(hydroxymethyl)-5-methylcyclohexancarboxylat und (1R/S,3S/R,6R/S)-Ethyl-2-(hydroxymethyl)-5-methylcyclohexancarboxylat zu ergeben.

#### Schritt 5

**[0199]** Zu einer kalten (0°C) Lösung von Triphenylphosphin (260 mg, 1,0 mmol) in Dimethylformamid (1 ml) wurde Diisopropylazodicarboxylat (180 µl, 0,9 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 10 Minuten bei 0°C gerührt. Eine Mischung aus (1R/S,3R/S,6R/S)-Ethyl-2-(hydroxymethyl)-5-methylcyclohexancarboxylat und (1R/S,3S/R,6R/S)-Ethyl-2-(hydroxymethyl)-5-methylcyclohexancarboxylat (1:1-Mischung, 160 mg, 0,8 mmol) und 4-Fluorbenzothiol (100 µl, 0,9 mmol) in Dimethylformamid (1 ml) wurde zu der Diisopropylazodicarboxylat/Triphenylphosphin-Mischung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 Stunden gerührt. Ether und Salzlösung wurden zugegeben und die wässrige Schicht mit Ether extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Flash-chromatographie über Kieselgel (Ether/Hexane, 5/95) gereinigt, um das Produkt (1R/S,3R/S,6R/S)-Ethyl-2-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarboxylat und (1R/S,3S/R,6R/S)-Ethyl-2-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarboxylat als eine 1:1-Mischung aus Diastereomeren zu ergeben.

#### Schritt 6

**[0200]** Eine Lösung von (1R/S,3R/S,6R/S)-Ethyl-2-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarboxylat und (1R/S,3S/R,6R/S)-Ethyl-2-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarboxylat (1:1-Mischung, 54 mg, 0,17 mmol) in einer Mischung aus wässrigem LiOH (2 M, 1,7 ml, 3,4 mmol), DME (1 ml) und Ethanol (0,3 ml) wurde 7 Stunden auf 70°C erwärmt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit wässrigem 2 M HCl angesäuert (0,5 ml) und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte wurden im Vakuum eingeengt, um (1R/S,3R/S,6R/S)-2-{{(4-Fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarbon-säure und (1R/S,3S/R,6R/S)-2-{{(4-Fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarbonsäure als eine 1:1-Mischung aus Diastereomeren zu ergeben.

#### Schritt 7

**[0201]** Zu (1R/S,3R/S,6R/S)-2-{{(4-Fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarbonsäure und (1R/S,3S/R,6R/S)-2-{{(4-Fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarbonsäure (1:1-Mischung, 52 mg, 0,18 mmol), PyBOP (144 mg, 0,28 mmol) und Aminoacetonitril-Hydrochlorid (34 mg, 0,37 mmol) wurde trockenes Dimethylformamid (2 ml) unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff zugegeben, gefolgt von Triethylamin (103 µl, 0,74 mmol), und die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in wässriges gesättigtes Natriumhydrogencarbonat gegossen, mit Ethylacetat extrahiert und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingeengt und das Rohprodukt durch Flashchromatographie über Kieselgel (Ethylacetat/Hexane, 30/70 bis 50/50) gereinigt, um (1R/S,3R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarboxamid und (1R/S,3S/R,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarboxamid als eine 1:1-Mischung aus Diastereomeren zu ergeben.

#### Schritt 8

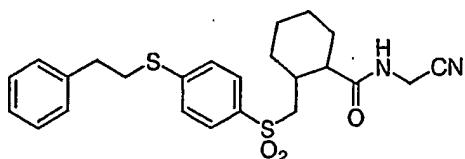
**[0202]** Zu (1R/S,3R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarboxamid und (1R/S,3S/R,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}-5-methylcyclohexancarboxamid (1:1-Mischung, 40 mg, 0,12 mmol) in Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser (1/1/1,3 ml) wurde Natriumhydrogencarbonat (199 mg, 2,4 mmol) gegeben, gefolgt von Oxone™ (192 mg, 0,3 mmol), und die Reaktionsmischung wurde 1,5 Stunden gerührt. Wasser wurde zugegeben, das Produkt mit Ethylacetat extrahiert und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flashchromatographie über Kieselgel (Ethylacetat/Hexane, 50/50 bis 70/30) gereinigt, um (1R/S,3R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-fluorbenzol)sulfonyl}methyl}-5-methylcyclohexancarboxamid und (1R/S,3S/R,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-fluorbenzol)sulfonyl}methyl}-5-methylcyclohexancarboxamid als eine 1:1-Mischung aus Diastereomeren zu ergeben.

## Schritt 9

**[0203]** Zu (1R/S,3R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-2-{[(4-fluorbenzol)sulfonyl]methyl}-5-methylcyclohexancarboxamid und (1R/S,3S/R,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-2-{[(4-fluorbenzol)sulfonyl]methyl}-5-methylcyclohexancarboxamid (1:1-Mischung, 21 mg, 0,06 mmol) in trockenem Dimethylformamid (3 ml) unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff wurden NaSMe (99 mg, 1,4 mmol) zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Wasser wurde zugegeben, das Produkt mit Ethylacetat (3×) extrahiert und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flaschchromatographie über Kieselgel (Aceton/Benzol, 20/80) gereinigt, um das erwünschte Produkt (1R/S,3R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-5-methyl-2-{[(4-(methylsulfanyl)benzol)sulfonyl]methyl)cyclohexancarboxamid und (1R/S,3S/R,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-5-methyl-2-{[(4-(methylsulfanyl)benzol)sulfonyl]methyl)cyclohexancarboxamid als eine 1:1-Mischung aus Diastereomeren zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,74-7,78 (3H, m), 7,45 (2H, d), 4,15 (2H, d), 3,11-3,18 (1H, m), 2,99 (1H, dd), 2,58 (3H, s), 2,30-2,35 (1H, m), 2,21-2,27 (1H, m), 1,66-1,78 (2H, m), 1,06-1,52 (4H, m), 0,88-0,96 (1H, m), 0,86 (3H, d). MS [ESI, (M-H) $^-$ ] m/z = 379,2 amu.

## BEISPIEL 28

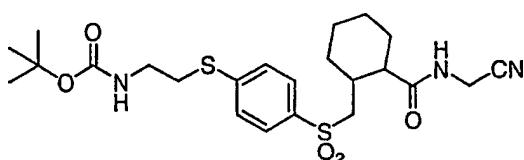
Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-phenylethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid



**[0204]** Eine Mischung aus trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (0,1 g, 0,298 mmol), Phenethylmercaptan (0,103 ml, 0,764 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,25 g, 0,764 mmol) wurde in Dimethylformamid (1,5 ml) gelöst und 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt, durch Celite filtriert, zur Trockene eingedampft und auf einem kurzen Kieselgelpropfen gereinigt (20–40% Ethylacetat/CHCl $_3$ ), wobei das erwünschte Produkt erhalten wurde. NMR (DMSO- $\text{d}_6$ ): 1,1 (3H, m), 1,3 (1H, m), 1,6-1,7 (3H, m), 2,03 (2H, m), 2,16 (1H, d), 2,92 (3H, m), 3,15 (1H, dd), 3,36 (2H, m), 4,03 (2H, d), 7,1 (1H, d), 7,25 (4H, m), 7,47 (2H, d), 7,68 (2H, d), 8,56 (1H, t). MS [ESI, (M+Na) $^+$ ] m/z = 479 amu.

## BEISPIEL 29

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(tert.-butoxycarbonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid

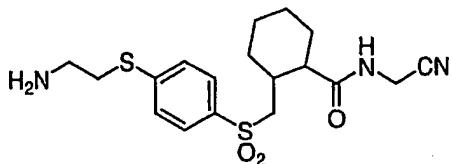


**[0205]** Zu einer Lösung von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (0,37 g, 1,09 mmol) in Acetonitril (20 ml) wurden Boc-Aminoethanthiol (0,369 ml, 2,18 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,713 g, 2,18 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Ethylacetat (100 ml) wurde zugegeben. Die Lösung wurde durch Celite filtriert, eingeengt und auf einem kurzen Kieselgelpropfen gereinigt (20–50% Ethylacetat/Dichlormethan), um das erwünschte Produkt zu ergeben. MS [ESI, (M+Na) $^+$ ] m/z = 518 amu.

**[0206]** Durch Vorgehen wie oben beschrieben, wobei jedoch Boc-Aminoethanthiol durch 2-Pyridylethanthiol ersetzt wurde, wurde trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(pyridin-2-ylethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ): 1,1 (3H, m); 1,32 (1H, m), 1,63 (3H, m), 2,01 (2H, m), 2,12 (1H, dd), 2,92 (1H, d), 3,09 (2H, t), 3,18 (1H, dd), 3,47 (2H, t), 4,06 (2H, d), 7,21 (1H, dd), 7,3 (1H, d), 7,49 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,69 (1H, d), 8,5 (1H, d), 8,55 (1H, t).

## BEISPIEL 30

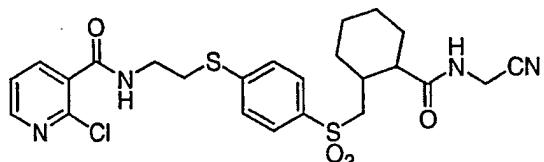
Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(aminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-Mesylatsalz



**[0207]** Zu einer Lösung von trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(tert.-butoxycarbonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid (0,35 g, 0,706 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) bei Raumtemperatur wurde trockene Methansulfinsäure (0,183 ml, 2,82 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Ether (200 ml) wurde zugegeben. Der Überstand wurde abdekantiert. Der Rückstand wurde zwei Mal mit Ether (jeweils 50 ml) verrieben und dann aus Methanol/Ether ausgefällt, wobei die Titelverbindung als ihr Mesylatsalz erhalten wurde. MS [ESI, (M-H)<sup>+</sup>] m/z = 394 amu.

## BEISPIEL 31

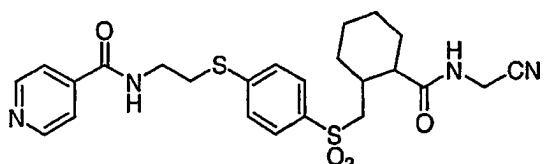
Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-(2-chlorpyridin-3-yl)aminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-Mesylatsalz



**[0208]** Zu einer Mischung aus 2-Chlornicotinsäure (20 mg, 0,112 mmol) und trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(aminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid (50 mg, 0,102 mmol) in Tetrahydrofuran (1 ml) wurde Diisopropylethylamin (71 µl, 0,407 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann direkt auf einem kurzen Kieselgelpropfen gereinigt (0–10% Methanol/Dichlormethan), um die Titelverbindung zu ergeben. MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 535 amu, MS [ESI, (M+Na)<sup>+</sup>] m/z = 557 amu.

## BEISPIEL 32

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-pyridin-4-ylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-Mesylatsalz

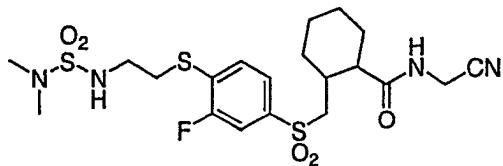


**[0209]** Zu einer Mischung aus Isonicotinoyl-Hydrochlorid (20 mg, 0,112 mmol) und trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(aminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid (50 mg, 0,102 mmol) in Tetrahydrofuran (1 ml) wurde Diisopropylethylamin (71 µl, 0,407 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann direkt auf einem kurzen Kieselgelpropfen (5–10% Methanol/Dichlormethan) gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 501 amu.

## BEISPIEL 33

## Synthese von

trans-N-Cyanomethyl-2-[3-fluor-4-(2-dimethylaminosulfonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-Mesylatsalz



## Schritt 1

**[0210]** In einen 3-Hals-Kolben, der mit feinen Magnesiumspänen (1,39 g, 56,99 g-Atom) in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) beschickt und mit einem Zugabetrichter, einem Rückflusskühler und einem Stickstoffeinlass ausgestattet war, wurde tropfenweise eine Lösung von 3,4-Difluorbrombenzol (10,0 g, 51,8 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten zum Sieden erhitzt, wobei sich das Metall während dieser Zeit auflöste. Die Lösung wurde anschließend auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, wonach Schwefel (1,83 g, 56,99 g-Atom) innerhalb von 10 Minuten zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eis (50 g) wurde zugegeben, gefolgt von konzentrierter HCl (10 ml), und das Produkt, 3,4-Difluorthiophenol, wurde mit Ether (200 ml) extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, wobei das Produkt direkt im nächsten Schritt verwendet wurde (siehe Terao J. et al., *Synthesis* 1987, 149-153).

## Schritt 2

**[0211]** Zu einer Lösung von N-Cyanomethyl-2-brommethylcyclohexancarboxamid (3,0 g, 11,58 mmol) in Aceton (100 ml) bei Raumtemperatur wurden in zwei Portionen Cäsiumpcarbonat (5,77 g, 17,5 mmol) und das rohe 3,4-Difluorthiophenol (2,69 g, 18,4 mmol) zugegeben. Nach 16 Stunden wurde Ethylacetat (100 ml) zugegeben. Die Lösung wurde mit 1 M HCl (40 ml), Salzlösung (20 ml) gewaschen, eingedampft und auf einem kurzen Kieselgelpropfen gereinigt (30% Ethylacetat/Hexan, um unpolare Verunreinigungen zu entfernen, dann 20-30% Ethylacetat/Dichlormethan), um N-Cyanomethyl-2-(3,4-difluorphenylsulfanyl)methyl)cyclohexancarboxamid zu ergeben.

## Schritt 3

**[0212]** N-Cyanomethyl-2-(3,4-difluorphenylsulfanyl)methyl)cyclohexancarboxamid wurde anschließend in Methanol (50 ml) gelöst, und dazu wurde eine Lösung von Oxone® (15 g, 24,41 mmol) in Wasser (50 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert, die Feststoff mit Methanol gewaschen, die vereinten Filtrate eingeengt, um Methanol zu entfernen, und mit Ethylacetat (100 ml) versetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (100 ml), Salzlösung (100 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Dichlormethan/Ether/Hexan auskristallisiert, um N-Cyanomethyl-2-(3,4-Difluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,06 (3H, m), 1,15 (1H, q), 1,62 (3H, m), 2,00 (2H, m), 2,14 (1H, d), 2,96 (1H, dd), 3,23 (1H, dd), 4,02 (2H, d), 7,72 (2H, m), 7,93 (1H, m), 8,58 (1H, t). MS [ESI, (M+Na)<sup>+</sup>] m/z = 379 amu.

## Schritt 4

**[0213]** Zu N-Cyanomethyl-2-(3,4-difluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (0,54 g, 1,49 mmol), gelöst in Acetonitril (10 ml) wurden Boc-Aminoethanthiol (0,251 ml, 1,49 mmol) und Cäsiumpcarbonat (0,485 g, 1,49 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt, abgekühlt, zur Trockene eingeengt und auf einem kurzen Kieselgelpropfen mit 0-50% Ethylacetat/Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, um (2-{4-[2-(Cyanomethylcarbamoyl)cyclohexylmethylsulfanyl]-2-fluorophenylsulfanyl}ethyl)carbaminsäure-tert.-butylester zu ergeben.

## Schritt 5

**[0214]** (2-{4-[2-(Cyanomethylcarbamoyl)cyclohexylmethylsulfanyl]-2-fluorophenylsulfanyl}ethyl)carbaminsäure-

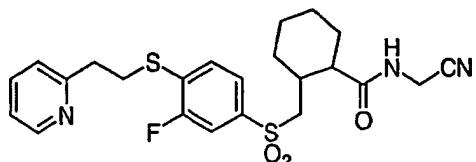
re-tert.-butylester wurde in Tetrahydrofuran (3 ml) gelöst und mit Methansulfonsäure (0,428 g, 6,6 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, wonach Ether (100 ml) zugegeben wurde. Der Überstand wurde verworfen. Der Rückstand wurde drei Mal mit Ether (50 ml), dann 10% Tetrahydrofuran/Ether, verrieben, was zu einem weißen Feststoff, N-Cyanomethyl-2-[4-(2-aminoethylsulfanyl)-3-fluorophenylsulfanyl]cyclohexancarboxamidmesylat, führte, welcher durch Filtration in fast quantitativer Massenausbeute isoliert wurde, wobei eine kleine Menge t-Butylamid als untrennbare Verunreinigung vorlag, die durch Addition von tert.-Butanol an die Nitrilgruppe unter den sauren Bedingungen der Boc-Abspaltung resultierte. MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z = 412 amu.

## Schritt 6

**[0215]** N-Cyanomethyl-2-[4-(2-aminoethylsulfanyl)-3-fluorophenylsulfanyl]cyclohexancarboxamidmesylat (0,1 g, 0,196 mmol) wurde in Dichlormethan (2 ml) bei Raumtemperatur suspendiert. Dimethylsulfamoylchlorid (0,025 ml, 0,235 mmol) und Diisopropylethylamin (0,102 ml, 0,588 mmol) wurden zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde direkt durch Flashchromatographie (5% Methanol/Dichlormethan) gereinigt, um das erwünschte Produkt zu ergeben. MS [ESI, (M+Na)<sup>+</sup>] m/z = 543 amu.

## BEISPIEL 34

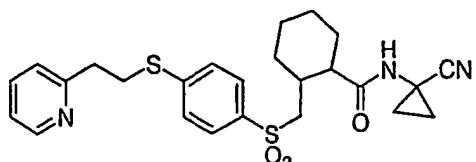
Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-[4-[3-fluor-2-(4-pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-Mesylatsalz



**[0216]** Die Titelverbindung wurde aus dem oben beschriebenen N-Cyanomethyl-2-(3,4-difluorophenylsulfanyl)ethylcyclohexancarboxamid und 2-Pyridylethanthiol gemäß dem in dem obigen Beispiel 29 beschriebenen Verfahren synthetisiert. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,1 (3H, m), 1,35 (1H, q), 1,63 (3H, m), 2,0 (2H, m), 2,16 (1H, d), 2,96 (1H, d), 3,1 (2H, t), 3,27 (1H, dd), 3,52 (2H, t), 4,04 (2H, d), 7,21 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,56-7,68 (4H, m), 8,42 (1H, d), 8,57 (1H, t).

## BEISPIEL 35

Synthese von trans-2-(4-Pyridin-2-ylethylsulfanyl)cyclohexancarbonsäure-(1-cyanocyclopropyl)amid



## Schritt 1

**[0217]** Zu einer Mischung aus trans-Hexahydroisobenzofuran-1,3-dion (2,62 g, 17,01 mmol) und 1-Aminocyclopropancarbonitril-Hydrochlorid (2,00 g, 17,01 mmol) (siehe O'Donnell, M. J. et al., *Synthesis*, 1984, 127-128) in Dichlormethan (100 ml) bei -10°C wurde Triethylamin (5,22 ml, 37,43 mmol) zugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in Tetrahydrofuran (80 ml) gelöst und auf -10°C abgekühlt. Isobutylchlorformiat (2,21 ml, 17,01 mmol) wurde zugegeben. Nach 15 Minuten wurde die Lösung filtriert (wobei mit 20 ml Tetrahydrofuran gewaschen wurde), und die Filtrate wurden langsam in eine Lösung von NaBH<sub>4</sub> (1,28 g, 34,02 mmol) in Wasser (100 ml) bei 0°C gegossen. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde gerührt und anschließend mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) und Ethylacetat (150 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde kräftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen, die wässrigen Phasen vereint, mit Ethylacetat extrahiert, dann wurden die vereinten organischen Bestandteile über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert, um (1-Cyanocyclopropyl)-2-hydroxymethylcyclohexancarboxamid zu ergeben.

## Schritt 2

**[0218]** (1-Cyanocyclopropyl)-2-hydroxymethylcyclohexancarboxamid wurde zusammen mit Triphenylphosphin (2,77 g, 10,58 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) gelöst. (Anmerkung: Erwärmen war notwendig, um die Auflösung zu erreichen). Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig in einem Eis/Wasser-Bad abgekühlt, wobei sichergestellt wurde, dass die Lösung homogen blieb. N-Bromsuccinimid (1,88 g, 10,58 mmol) wurde in kleinen Portionen zugegeben. Sobald sich eine klare Lösung gebildet hatte, wurde das Kühlbad entfernt, und man ließ die Reaktionsmischung über Nacht röhren. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand auf einem kurzen Kieselgelstopfen (30–60% Ethylacetat/Hexan) gereinigt, um (1-Cyanocyclopropyl)-2-brommethylcyclohexancarboxamid zu ergeben. MS [ESI, (M+H)<sup>+</sup>] m/z 285, 287.

## Schritt 3

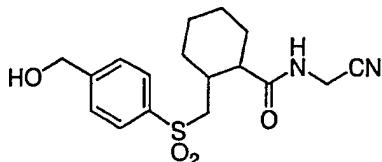
**[0219]** (1-Cyanocyclopropyl)-2-brommethylcyclohexancarboxamid wurde als Folge der Reaktion mit 4-Fluor-*o*-thiophenol unter den in dem obigen Beispiel 33 beschriebenen Reaktionsbedingungen in (1-Cyanocyclopropyl)-2-(4-fluorophenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid umgewandelt und mit Hilfe von Oxone® wie oben beschrieben in (1-Cyanocyclopropyl)-2-(4-fluorobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid umgewandelt.

## Schritt 4

**[0220]** (1-Cyanocyclopropyl)-2-(4-fluorobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid wurde durch Reaktion mit 2-Pyridinethanthon in Acetonitril gemäß dem Verfahren in dem obigen Beispiel 29 in die Titelverbindung umgewandelt. NMR (<sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,83 (2H, t), 1,03-1,41 (6H, m\*), 1,6 (3H, m), 1,93 (2H, m), 2,1 (1H, d), 2,9 (1H, d), 3,08 (2H, t), 3,13 (1H, m), 3,43 (2H, t), 7,2 (1H, t), 7,3 (1H, d), 7,49 (2H, d), 7,68 (3H, d, m), 8,43 (1H, d), 8,78 (1H, s).

## BEISPIEL 36

## Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxymethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid



## Schritt 1

**[0221]** Eine Lösung von Triisopropylsilylthiol (1,904 g, 10,0 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde zu einer gerührten Suspension von Kaliumhydrid in Tetrahydrofuran (10 ml) zugegeben. Die resultierende Suspension wurde anschließend zu einer gerührten Lösung von 4-Brombenzylalkohol (1,87 g, 10 mmol) und Tetrakis[triphenylphosphin]palladium(0) (0,350 g, 0,30 mmol) in Benzol (25 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Ethylacetat (200 ml) wurde zugegeben und die Lösung mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und durch Rotationsverdampfung eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung eines Gradienten von 0% bis 2% Ethylacetat in Dichlormethan gereinigt, um (4-Triisopropylsilylsulfonylphenyl)methanol als ein farbloses Öl zu ergeben.

## Schritt 2

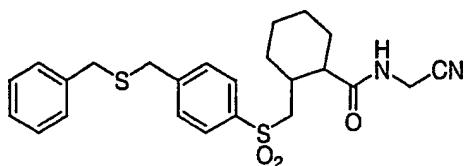
**[0222]** Cäsiumfluorid (0,829 g, 5,46 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,456 g, 1,4 mmol) wurden zu einer gerührten Lösung von (4-Triisopropylsilylsulfonylphenyl)methanol (0,808 g, 2,73 mmol) und trans-2-Brommethylcyclohexancarbonsäurecyanomethylamid (0,906 g, 3,50 mmol) in trockenem Dimethylformamid (910 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 N HCl, dann mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat, gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und durch Rotationsverdampfung eingeengt, um trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxymethylphenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid als einen weißen Feststoff zu ergeben, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

## Schritt 3

**[0223]** Zu einer Lösung des rohen trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxymethylphenylsulfanylmethyl)cyclohexancarboxamids in Methanol (20 ml) wurde Oxone™ (2,03 g, 3,3 mmol) zugegeben und die resultierende Suspension über Nacht bei 50°C gerührt. Die Reaktion war nicht ganz vollständig, daher wurde zusätzliches Oxone™ (2,00 g, 3,3 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 4 Stunden bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und anschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und durch Rotationsverdampfung eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung eines Gradienten von 0% bis 5% Methanol in Dichlormethan gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

## BEISPIEL 37

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-benzylsulfanylmethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid



## Schritt 1

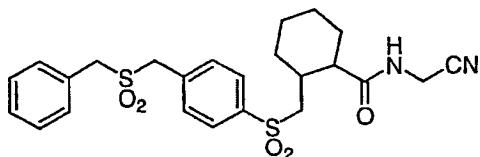
**[0224]** Methansulfonylchlorid (0,140 ml, 1,81 mmol) wurde tropfenweise zu einer auf 5°C gekühlten gerührten Lösung von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxymethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (0,576 g, 1,645 mmol) und Diisopropylethylamin (0,344 ml, 1,97 mmol) in Dichlormethan (5 ml) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, und man ließ die Reaktion unter Rühren über Nacht ablaufen. Die Reaktion war nicht vollständig, daher wurde weiteres Diisopropylethylamin (0,172 ml, 1,0 mmol) zugegeben, gefolgt von zusätzlichem Methansulfonylchlorid (0,070 ml, 0,90 mmol). Man ließ die Reaktion eine weitere Stunde bei Umgebungstemperatur röhren. Dichlormethan (100 ml) wurde zugegeben und die Lösung mit Wasser, 1 N HCl und dann gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und durch Rotationsverdampfung eingeengt, um trans-Methansulfonsäure-4-[2-(cyanomethylcarbamoyl)cyclohexylmethansulfonyl]benzylester als einen weißen Feststoff zu ergeben.

## Schritt 2

**[0225]** Cäsiumcarbonat (0,114 g, 0,35 mmol) wurde zu einer Lösung von trans-Methansulfonsäure-4-[2-(cyanomethylcarbamoyl)cyclohexylmethansulfonyl]benzylester (0,150 g, 0,35 mmol) und Benzylmercaptan (0,041 ml, 0,35 mmol) in Aceton (4 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 50°C gerührt. Die Feststoffe wurden durch Filtration entfernt und mit warmem Aceton gewaschen. Die vereinten Filtrate wurden durch Rotationsverdampfung eingeengt. Die Reinigung des Rückstandes durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung eines Gradienten von 0%–20% Ethylacetat in Dichlormethan ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.

## BEISPIEL 37

Synthese von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-benzylsulfanylmethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid



**[0226]** Oxone™ (0,048 g, 0,078 mmol) wurde zu einer Lösung von trans-N-Cyanomethyl-2-(4-benzylsulfanylmethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid (0,013 g, 0,029 mmol) in Methanol (0,5 ml) zugegeben. Die gerührte Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 50°C erwärmt. Dichlormethan (100 ml) wurde zugegeben und die Mischung mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und durch Rotationsverdampfung eingeengt und dann unter Hochvakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. MS [ESI, (M+Na)⁺]  $m/z$  = 511,1 amu; MS [ESI, (M-H)⁻]  $m/z$  =

487,2 amu.

## FORMULIERUNGSBEISPIELE

**[0227]** Repräsentative pharmazeutische Formulierungen, die eine Verbindung der Formel I enthalten, sind wie nachstehend beschrieben:

## BEISPIEL 1

## ORALE FORMULIERUNG

Verbindung der Formel I	10–100 mg
Citronensäuremonohydrat	105 mg
Natriumhydroxid	18 mg
Aroma	
Wasser	q. s. bis 100 ml

## BEISPIEL 2

## INTRAVENÖSE FORMULIERUNG

Verbindung der Formel I	0,1–10 mg
Dextrosemonohydrat	q. s., um isotonisch zu machen
Citronensäuremonohydrat	1,05 mg
Natriumhydroxid	0,18 mg
Wasser zur Injektion	q. s. bis 1,0 ml

## BEISPIEL 3

## TABLETTENFORMULIERUNG

Verbindung der Formel I	1%
Mikrokristalline Cellulose	73%
Stearinsäure	25%
Kolloidale Kieselsäure	1%

## BIOLOGISCHE BEISPIELE

## BEISPIEL 1

## Kathepsin-B-Test

**[0228]** Lösungen von Testverbindungen (verschiedene Konzentrationen in 10 µl DMSO) wurden in Testpuffer (40 µl, enthaltend: BES, 50 mM (pH 6); Polyoxyethylensorbitanmonolaurat, 0,05%; und DTT, 2,5 mM) verdünnt. Menschliches Kathepsin B (0,025 pMol in 25 µl Testpuffer) wurde zu den Verdünnungen zugegeben. Die Testlösungen wurden 5–10 Sekunden auf einer Schüttelplatte vermischt, abgedeckt und 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Z-FR-AMC (20 nMol in 25 µl Testpuffer) wurde zu den Testlösungen zugegeben, und die Hydrolyse wurde spektrophotometrisch bei (λ 460 nm) 5 Minuten lang verfolgt. Scheinbare Inhibitionskonstanten ( $K_i$ ) wurden aus den Enzymverlaufskurven durch Anwendung von mathematischen Standardmodellen berechnet.

**[0229]** Die Verbindungen der Erfindung wurden durch den oben beschriebenen Test getestet, und es wurde beobachtet, dass sie eine Kathepsin-B-Inhibitorwirkung besitzen.

## BEISPIEL 2

## Kathepsin-K-Test

**[0230]** Lösungen von Testverbindungen (verschiedene Konzentrationen in 10 µl DMSO) wurden in Testpuffer (40 µl, enthaltend: MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; und DTT, 2,5 mM) verdünnt. Menschliches Kathepsin

K (0,0906 pMol in 25  $\mu$ l Testpuffer) wurde zu den Verdünnungen zugegeben. Die Testlösungen wurden 5–10 Sekunden auf einer Schüttelplatte vermischt, abgedeckt und 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Z-Phe-Arg-AMC (4 nMol in 25  $\mu$ l Testpuffer) wurde zu den Testlösungen zugegeben, und die Hydrolyse wurde spektrophotometrisch bei ( $\lambda$  460 nm) 5 Minuten lang verfolgt. Scheinbare Inhibierungskonstanten ( $K_i$ ) wurden aus den Enzymverlaufskurven durch Anwendung von mathematischen Standardmodellen berechnet.

**[0231]** Die Verbindungen der Erfindung wurden durch den oben beschriebenen Test getestet, und es wurde beobachtet, dass sie eine Kathepsin-K-Inhibitorwirkung besitzen.

#### BEISPIEL 3

##### Kathepsin-L-Test

**[0232]** Lösungen von Testverbindungen (verschiedene Konzentrationen in 10  $\mu$ l DMSO) wurden in Testpuffer (40  $\mu$ l, enthaltend: MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; und DTT, 2,5 mM) verdünnt. Menschliches Kathepsin L (0,05 pMol in 25  $\mu$ l Testpuffer) wurde zu den Verdünnungen zugegeben. Die Testlösungen wurden 5–10 Sekunden auf einer Schüttelplatte vermischt, abgedeckt und 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Z-Phe-Arg-AMC (1 nMol in 25  $\mu$ l Testpuffer) wurde zu den Testlösungen zugegeben, und die Hydrolyse wurde spektrophotometrisch bei ( $\lambda$  460 nm) 5 Minuten lang verfolgt. Scheinbare Inhibierungskonstanten ( $K_i$ ) wurden aus den Enzymverlaufskurven durch Anwendung von mathematischen Standardmodellen berechnet.

**[0233]** Die Verbindungen der Erfindung wurden durch den oben beschriebenen Test getestet, und es wurde beobachtet, dass sie eine Kathepsin-L-Inhibitorwirkung besitzen.

#### BEISPIEL 4

##### Kathepsin-S-Test

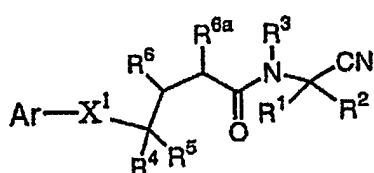
**[0234]** Lösungen von Testverbindungen (verschiedene Konzentrationen in 10  $\mu$ l DMSO) wurden in Testpuffer (40  $\mu$ l, enthaltend: MES, 50 mM (pH 6,5); EDTA, 2,5 mM; und NaCl, 100 mM) verdünnt. Menschliches Kathepsin S (0,158 pMol in 25  $\mu$ l Testpuffer) wurde zu den Verdünnungen zugegeben. Die Testlösungen wurden 5–10 Sekunden auf einer Schüttelplatte vermischt, abgedeckt und 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Z-Val-Val-Arg-AMC (9 nMol in 25  $\mu$ l Testpuffer) wurde zu den Testlösungen zugegeben, und die Hydrolyse wurde spektrophotometrisch bei ( $\lambda$  460 nm) 5 Minuten lang verfolgt. Scheinbare Inhibierungskonstanten ( $K_i$ ) wurden aus den Enzymverlaufskurven durch Anwendung von mathematischen Standardmodellen berechnet.

**[0235]** Die Verbindungen der Erfindung wurden durch den oben beschriebenen Test getestet, und es wurde beobachtet, dass sie eine Kathepsin-S-Inhibitorwirkung besitzen.

**[0236]** Die obige Erfindung wurde aus Klarheits- und Verständnisgründen durch Veranschaulichungen und Beispiele in gewissem Detail beschrieben. Für den Fachmann wird klar sein, dass Änderungen und Modifizierungen innerhalb des Umfangs der angefügten Ansprüche durchgeführt werden können.

#### Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I:



I

wobei:

$X^1$ -O-, -NR-, -S-, -S(O)- oder -S(O)<sub>2</sub>- ist, wo R Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Halogen-, substituiertes (C<sub>1-6</sub>)-Allyl oder Aryl-(C<sub>1-6</sub>)-alkyl ist;

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist,

$R^2$  eine Gruppe ist, ausgewählt aus Wasserstoff, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, Halogen-substituiertem ( $C_{1-3}$ )-Alkyl,  $-X^2NR^7R^7$ ,  $-X^2NR^7C(O)R^7$ ,  $-X^2C(O)NR^7R^7$ ,  $-X^2NR^7C(O)OR^7$ ,  $-X^2OC(O)NR^7R^7$ ,  $-X^2NR^7C(NR^7)NR^7R^7$ ,  $-X^2OR^7$ ,  $-X^2C(O)R^7$ ,  $-X^2C(O)OR^7$ ,  $-X^2OC(O)R^7$ ,  $-X^2S(O)_2NR^7R^7$ ,  $-X^2P(O)(OR^7)OR^7$ ,  $-X^2OP(O)(OR^7)OR^7$ ,  $-X^2SR^7$ ,  $-X^2S(O)R^8$ ,  $-X^2S(O)_2R^8$ ,  $-X^2NR^7S(O)_2R^8$ ,  $-X^2NR^9R^{10}$ ,  $-X^2NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-X^2C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-X^2S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-X^2NR^9S(O)_2R^{10}$ ,  $-X^2OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $-X^2NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-X^2NR^9C(NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-R^{10}$ ,  $-X^2OR^{10}$ ,  $-X^2C(O)R^{10}$ ,  $-X^2C(O)OR^{10}$ ,  $-X^2OC(O)R^{10}$ ,  $-X^2SR^{10}$ ,  $-X^2S(O)R^{10}$  und  $-X^2S(O)_2R^{10}$ , wobei:

$X^2$  ( $C_{1-6}$ )-Alkylen oder ( $C_{2-6}$ )-Alkenylen ist;  $R^7$  bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder Halogen-substituiertes ( $C_{1-3}$ )-Alkyl ist;

$R^8$  ( $C_{1-6}$ )-Alkyl oder Halogen-substituiertes ( $C_{1-3}$ )-Alkyl ist;

$R^9$  Wasserstoff oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl ist; und

$R^{10}$   $-X^3R^{11}$  ist, wobei  $X^3$  eine Bindung oder ( $C_{1-6}$ )-Alkylen ist; und  $R^{11}$ :

- (i) ( $C_{3-8}$ )-Cycloalkyl;
- (ii) ( $C_{3-8}$ )-Cycloalkenyl;
- (iii) Heterocycloalkyl;
- (iv) Heterocycloalkenyl;
- (v) ( $C_{6-14}$ )-Aryl; oder
- (vi) Heteroaryl;

ist, wobei das Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkenyl gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, ( $C_{1-6}$ )-Alkylen, ( $C_{1-6}$ )-Alkylimino, Cyano, Halogen, Halogen-substituiertem ( $C_{1-4}$ )-Alkyl, Imino, Nitro, Oxo, Thioxo,  $-X^3NR^7R^7$ ,  $-X^3NR^7C(O)R^7$ ,  $-X^3C(O)NR^7R^7$ ,  $-X^3NR^7C(O)OR^7$ ,  $-X^3OC(O)NR^7R^7$ ,  $-X^3NR^7C(O)NR^7R^7$ ,  $-X^3NR^7C(NR^7)NR^7R^7$ ,  $-X^3OR^7$ ,  $-X^3C(O)R^7$ ,  $-X^3S(O)_2NR^7R^7$ ,  $-X^3P(O)(OR^7)OR^7$ ,  $-X^3OP(O)(OR^7)OR^7$ ,  $-X^3SR^7$ ,  $-X^3S(O)R^8$ ,  $-X^3S(O)_2R^8$  und  $-X^3NR^7S(O)_2R^8$ ; und

das Aryl oder Heteroaryl gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus ( $C_{1-6}$ )-Alkyl, Cyano, Halogen, Halogen-substituiertem ( $C_{1-4}$ )-Alkyl, Nitro,  $-X^3NR^7R^7$ ,  $-X^3NR^7C(O)R^7$ ,  $-X^3C(O)NR^7R^7$ ,  $-X^3NR^7C(O)OR^7$ ,  $-X^3OC(O)NR^7R^7$ ,  $-X^3NR^7C(O)NR^7R^7$ ,  $-X^3NR^7C(NR^7)NR^7R^7$ ,  $-X^3OR^7$ ,  $-X^3C(O)R^7$ ,  $-X^3C(O)OR^7$ ,  $-X^3OC(O)R^7$ ,  $-X^3S(O)_2NR^7R^7$ ,  $-X^3P(O)(OR^7)OR^7$ ,  $-X^3OP(O)(OR^7)OR^7$ ,  $-X^3SR^7$ ,  $-X^3S(O)R^8$ ,  $-X^3S(O)_2R^8$  und  $-X^3NR^7S(O)_2R^8$ , wobei  $X^3$ ,  $R^7$  und  $R^8$  wie vorstehend definiert sind; oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche  $R^1$  und  $R^2$  gebunden sind, monocyclisches ( $C_{3-8}$ )-Cycloalkylen oder monocyclisches ( $C_{3-8}$ )-Heterocycloalkylen bilden;

$R^3$  Wasserstoff oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl ist;

$R^6$  und  $R^{6a}$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, bilden:

- (i) monocyclisches ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkylen;
- (ii) verbrücktes polycyclisches ( $C_{7-8}$ )-Cycloalkylen;
- (iii) monocyclisches ( $C_{3-7}$ )-Cycloalkenyl;
- (iv) verbrücktes polycyclisches ( $C_{7-8}$ )-Cycloalkenyl;
- (v) ( $C_{7-8}$ )-Spirocycloalkylen;
- (vi) monocyclisches Heterocycloalkylen mit drei bis sieben Ringatomen;
- (vii) verbrücktes polycyclisches Heterocycloalkylen mit sieben oder acht Ringatomen;
- (viii) monocyclisches Heterocycloalkenyl mit drei bis sieben Ringatomen;
- (ix) verbrücktes polycyclisches Heterocycloalkenyl mit sieben oder acht Ringatomen;
- (x) Phenylen; oder
- (xi) Heteroarylen mit fünf oder sechs Ringatomen; und wobei weiterhin

der monocyclische oder verbrückte Cycloalkylen-, monocyclische oder verbrückte Cycloalkenyl-, monocyclische oder verbrückte Heterocycloalkylen- oder monocyclische oder verbrückte Heterocycloalkenylring gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus ( $C_{1-3}$ )-Alkyl, Hydroxy, Fluor, Chlor und Oxo, und der Phenylen- oder Heteroarylenring gegebenenfalls mit einer oder zwei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Chlor, Fluor und Brom, substituiert ist;

$R^4$  und  $R^5$  jeweils unabhängig Wasserstoff, Fluor oder ( $C_{1-6}$ )-Alkyl sind oder  $R^4$  und  $R^5$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, monocyclisches ( $C_{3-6}$ )-Cycloalkylen oder monocyclisches Heterocycloalkylen mit drei bis sechs Ringatomen bilden; und

Ar aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

- (i)  $-(C_{0-3})$ -Alkylen- $Ar^1$ , wo  $Ar^1$  ( $C_{6-12}$ )-Aryl, -Heteroaryl, -Heterocycloalkyl oder -Heterocycloalkenyl ist;
- (ii)  $-(C_{0-3})$ -Alkylen- $Ar^1-X^4-Ar^2$ , wo  $Ar^1$  wie vorstehend definiert ist;
- (iii)  $-(C_{0-3})$ -Alkylen- $Ar^1-X^4-M^2-X^5-Ar^3$ , wo  $Ar^1$  wie vorstehend definiert ist; und
- (iv)  $-(C_{0-3})$ -Alkylen- $Ar^1-X^4-At^2-X^5-Ar^3-X^6-Ar^4$ , wo  $Ar^1$  wie vorstehend definiert ist;

wobei:

$X^4$ ,  $X^5$  und  $X^6$  unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus einer Bindung,

(C<sub>1-6</sub>)-Alkylen, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>C(O)CX<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>C(O)NR<sup>15</sup>-, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>C(O)OX<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>OC(O)NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>C(NR<sup>15</sup>)NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>OX<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>C(O)X<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>C(O)OX<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>OC(O)X<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>SX<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>S(O)X<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>X<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>X<sup>8</sup>-, und Heteroalkylen, ausgewählt sind und X<sup>4</sup> und X<sup>7</sup> zusätzlich (C<sub>2-6</sub>)-Alk-1-yl sein können, wobei X<sup>7</sup> und X<sup>8</sup> unabhängig eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen sind und jedes R<sup>15</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist; und

Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup> und Ar<sup>4</sup> unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus:

- (i) (C<sub>3-8</sub>)-Cycloalkyl;
- (ii) (C<sub>3-8</sub>)-Cycloalkenyl;
- (iii) Heterocycloalkyl;
- (iv) Heterocycloalkenyl;
- (v) (C<sub>6-14</sub>)-Aryl; und
- (iv) Heteroaryl;

ausgewählt sind, mit der Maßgabe, daß nur eines von Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup> und Ar<sup>4</sup> Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl mit mehr als sechs Ringatomen sein kann;

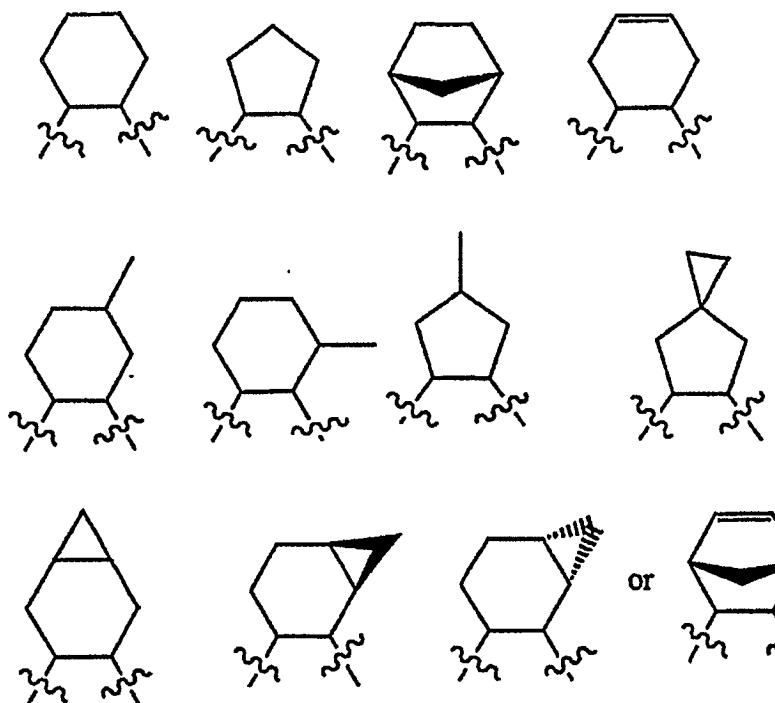
und weiterhin, wenn Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup> und Ar<sup>4</sup> Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl oder Heterocycloalkenyl ist, es gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyldien, (C<sub>1-6</sub>)-Alkylimino, Cyano, Halogen, Halogen-substituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Imino, Nitro, Oxo, Thioxo, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OC(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OC(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>16</sup>)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OP(O)(OR<sup>16</sup>)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>SR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)R<sup>17</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, wobei X<sup>9</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen oder (C<sub>2-6</sub>)-Alk-1-yl ist, R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Halogen-substituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist, und R<sup>17</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Halogen-substituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist; und

wenn Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup> und Ar<sup>4</sup> Aryl oder Heteroaryl ist, es gegebenenfalls substituiert ist mit einer, zwei oder drei Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, Halogen-substituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Nitro, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OC(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OC(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>16</sup>)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OP(O)(OR<sup>16</sup>)OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>SR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)R<sup>17</sup>, -X<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und Heteroalkyl, wobei X<sup>9</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist, R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Halogen-substituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist; und R<sup>17</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Halogen-substituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist; und

individuelle Isomere und Gemische von Isomeren; und pharmazeutisch verträgliche Salze davon, mit der Maßgabe, daß es nicht mehr als 5 Ringsysteme in einer Verbindung der Formel I gibt.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, monocyclisches C<sub>(3-7)</sub>-Cycloalkylen, -Spirocycloalkylen oder verbrücktes polycyclisches C<sub>(7-8)</sub>-Cycloalkylen bilden, wo das monocyclische Alkylen oder verbrückte polycyclische Cycloalkylen gegebenenfalls mit Hydroxy oder C<sub>(1-3)</sub>-Alkyl substituiert ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, bilden:



4. Verbindung nach Anspruch 2, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff sind.

5. Verbindung nach Anspruch 2, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, Cyclopropyl bilden; und R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff sind.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkenylen bilden und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff sind.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkenylen bilden; R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, Cyclopropyl bilden; und R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff sind.

8. Verbindung nach Anspruch 4, wobei X<sup>1</sup> -S- oder -SO<sub>2</sub>- ist; und Ar Ar<sup>1</sup> ist, wo Ar<sup>1</sup> Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, Halogen-substituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Nitro, -NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -SR<sup>16</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>.

9. Verbindung nach Anspruch 4, wobei X<sup>1</sup> -S- oder -SO<sub>2</sub>- ist; und Ar Ar<sup>1</sup> ist, wo Ar<sup>1</sup> Phenyl, substituiert mit Heteroalkyl, ist.

10. Verbindung nach Anspruch 4, wobei X<sup>1</sup> -S- oder -SO<sub>2</sub>- ist; und Ar Ar<sup>2</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>1</sup>- ist, wo Ar<sup>1</sup> Phenyl ist; und X<sup>4</sup> eine Bindung, -(C<sub>1-6</sub>)-Alkylen, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>C(O)X<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>C(O)NR<sup>15</sup>X<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>OX<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>SX<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>S(O)X<sup>8</sup>- oder -X<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>X<sup>8</sup> ist.

11. Verbindung nach Anspruch 4, wobei X<sup>1</sup> -S- oder -SO<sub>2</sub>- ist; und Ar Ar<sup>2</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>1</sup>- ist, wo Ar<sup>1</sup> Phenyl ist; und X<sup>4</sup> Heteroalkylen ist.

12. Verbindung nach Anspruch 4, wobei -Ar<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>2</sup> 4-(Morpholin-4-yl)phenyl, 4-(1-Methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)phenyl, 4-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl-N-oxid)ethoxy]phenyl, 4-(4-Thiol-phenylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 4-(4-tert-Butoxy-carbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl, 4-Piperidin-4-yloxyphenyl, 4-Thien-2-ylphenyl, 4-(3-Aminophenyl)phenyl, 4-(Pyridin-4-ylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Phenylethylsulfinyl)phenyl, 4-(4-Methoxyphenylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Phenyl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(2-Aminophenylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Chlorphenylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Methylphenylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-2-ylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Chlorphenylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(3-Aminophenylsulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-3-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(2-Chlorpyridin-3-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Aminophenylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Thien-2-yl-

sulfanyl)phenyl, 4-(Furan-2-ylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Furan-2-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-(1-Methylpiperidin-4-ylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Methoxyphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-Furan-2-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 3-Fluor-4-(1-methylimidazol-2-ylsulfanyl)phenyl, 4-(3-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 3-Fluor-4-[2-(phenyl)ethylsulfanyl]phenyl, 3-Fluor-4-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(1-tert-Butylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Phenyl)ethylsulfonyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-tert-Butylpiperazin-1-ylcarbonylmethoxy)phenyl, 4-(2-Phenoxyethoxy)phenyl, 4-[2-(Thien-2-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfonyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(phenyl)ethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-yl)ethylaminocarbonylmethoxy]phenyl, 4-(3-Methyl[1,3,5]oxadiazol-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-3-ylsulfonyl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(Piperidin-3-ylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethoxy]phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Isopropylpiperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Furan-2-ylmethylaminocarbonylmethyl)phenyl, 4-[2-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)ethyl]phenyl, 4-Benzylsulfanylphenyl, 4-(Benzylsulfonylmethyl)phenyl, 4-[3-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)propyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfonylmethyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfonylmethyl]phenyl, 4-(Thien-2-ylethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl oder 4-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)phenyl ist.

13. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff sind;

R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, monocyclisches (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkylen; verbrücktes polycyclisches (C<sub>7-8</sub>)-Cycloalkylen; monocyclisches (C<sub>3-7</sub>)-Cycloalkenylen; oder (C<sub>7-8</sub>)-Spirocycloalkylen bilden, wo Monocycloalkylen gegebenenfalls mit Alkyl substituiert ist;

X<sup>1</sup>-S- oder -SO<sub>2</sub>- ist; und

Ar ist:

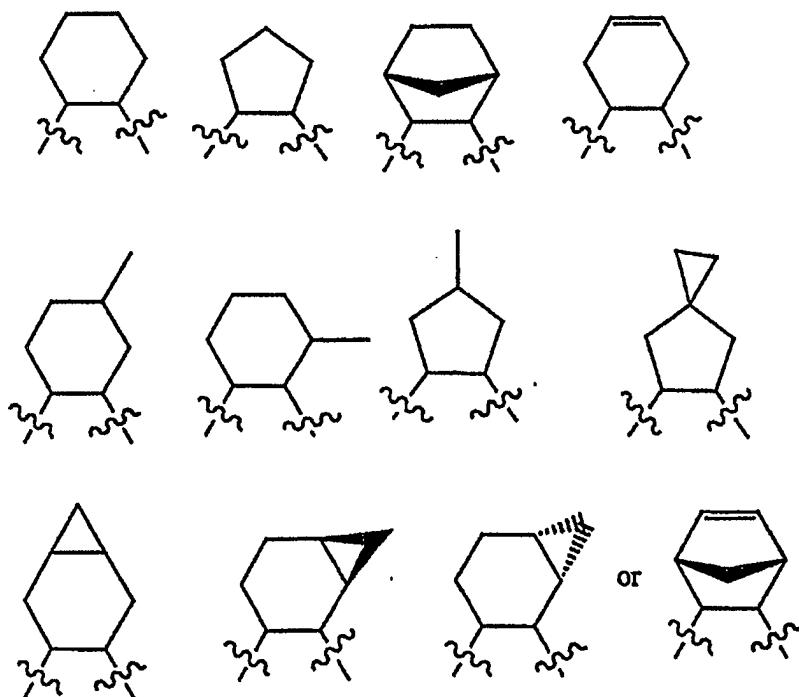
(i) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, Cyano, Halogen, Halogen-substituiertem (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, Nitro, -X<sup>9</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>OR<sup>16</sup>, -X<sup>9</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, -SR<sup>16</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> und -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, wo X<sup>9</sup> eine Bindung oder (C<sub>1-6</sub>)-Alkylen ist, R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Halogen-substituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist und R<sup>17</sup> (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Halogen-substituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist; oder

(ii) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit Heteroalkyl; oder

(iii) -Ar<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>2</sup>, wo Ar<sup>1</sup> Phenyl ist, X<sup>4</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus einer Bindung, -X<sup>7</sup>NR<sup>15</sup>C(O)CX<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>OX<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>SX<sup>8</sup>-, -X<sup>7</sup>S(O)X<sup>8</sup>- und -X<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>X<sup>8</sup>-, wobei X<sup>7</sup> und X<sup>8</sup> unabhängig eine Bindung oder -(C<sub>1-6</sub>)-Alkylen sind und R<sup>15</sup> Wasserstoff oder -(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl ist; oder X<sup>4</sup> Heteroalkylen ist; und Ar<sup>2</sup> Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, -OR<sup>16</sup>, Halogen oder -NR<sup>16</sup>R<sup>16</sup>; oder Heteroaryl, enthaltend fünf oder sechs Ringatome, wobei ein, zwei oder drei Ringatome Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, sind und wobei der Heteroarylring gegebenenfalls mit einer Gruppe, ausgewählt aus Halogen, substituiert ist; oder Heterocycloalkylenring mit sechs Ringatomen, wobei ein oder zwei Ringatome unabhängig aus Stickstoff oder Sauerstoff ausgewählt sind und wobei der Heterocycloalkylenring gegebenenfalls mit einem Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder -OC(O)R<sup>16</sup>, wo R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Halogen-substituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist; oder

(iv) Ar<sup>3</sup>-X<sup>5</sup>-Ar<sup>2</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>1</sup>-, wo Ar<sup>1</sup> Phenyl ist; X<sup>4</sup> eine Bindung oder -COCH<sub>2</sub>S- ist; Ar<sup>2</sup> ein 5- oder 6-gliedriger Heteroarylring, enthaltend ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff oder Schwefel, oder ein 6-gliedriger Heterocycloalkylenring, enthaltend ein oder zwei Stickstoffatome, ist; X<sup>5</sup> eine Bindung, -O- oder Alkylen ist; und Ar<sup>3</sup> Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen; ein 6-gliedriger Heterocycloalkylenring, enthaltend ein oder zwei Stickstoffatome und gegebenenfalls substituiert mit (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder -OC(O)R<sup>16</sup>, wo R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)-Alkyl oder Halogen-substituiertes (C<sub>1-3</sub>)-Alkyl ist; oder ein 5- oder 6-gliedriger Heteroarylring, enthaltend ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff oder Schwefel, ist.

14. Verbindung nach Anspruch 13, wobei R<sup>6</sup> und R<sup>6a</sup>:



bilden.

15. Verbindung nach Anspruch 14, wobei Ar 4-Fluorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-( $\text{NHCOCH}_3$ )phenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Aminophenyl, 2-Chlorophenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3-Chlorophenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 3-Methylphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 4-Thiophenyl, 4-Isopropoxyphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3-( $\text{NHCOCH}_3$ )phenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Aminophenyl, 3-Carboxymethylphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Formylaminophenyl, 3-Trifluoracetylaminophenyl, 4-Hydroxymethylphenyl, 4-Trifluorsulfonyloxyphenyl, 3-Carboxylphenyl, 4-Ethylsulfonylphenyl, 3-Methylsulfonylaminophenyl, 3,4-Dimethylsulfonylphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 4-tert-Butylsulfonylphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3-Fluor-4-methylsulfonylphenyl, 4-(3-Carboxypropyl)phenyl, 4-(2-Carboxyethyl)phenyl, 4-Carboxymethylphenyl, 4-Iodphenyl, 4-(2,2,2-Trifluorethylsulfonyl)phenyl, 4-Difluormethoxyphenyl, 4-Difluormethylsulfonylphenyl, 4-Ethoxycarbonylmethylsulfonylphenyl, 3-Hydroxypropylsulfonylphenyl, 2-Aminoethylsulfonylphenyl, 4-(2-tert-Butoxycarbonylaminoethylsulfonyl)phenyl, 4-[2-(2,2,2-Trifluorethylamino)ethylsulfonyl]phenyl, 4-Methylaminocarbonylmethylsulfonylphenyl, 4-[2-(Acetyl-amino)ethoxy]phenyl, 4-[2-Aminoethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Acetylamino)ethylsulfonyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(ethylsulfonylamino)ethylsulfonyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(dimethylaminosulfonylamino)ethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Methylsulfonyloxy)ethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-Hydroxyethylsulfonyl]phenyl, 4-Methoxycarbonylmethoxyphenyl, 4-[1-Ethoxycarbonylethylsulfonyl]phenyl, 4-Trifluormethylsulfonyloxyphenyl, oder 4-[2-Bromethylsulfonyl]phenyl, 4-(Morpholin-4-yl)phenyl, 4-(1-Methylpynolidin-2-ylmethoxy)phenyl, 4-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl-N-oxid)ethoxy]phenyl, 4-(4-Thiophenylsulfonyl)phenyl, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 4-(4-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl, 4-Piperidin-4-yloxyphenyl, 4-Thien-2-ylphenyl, 4-(3-Aminophenyl)phenyl, 4-(Pyridin-4-yl-sulfanyl)phenyl, 4-(2-Phenylethylsulfonyl)phenyl, 4-(4-Methoxyphenylsulfonyl)phenyl, 4-[2-(Phenyl)ethylsulfonyl]phenyl, 4-(2-Aminophenylsulfonyl)phenyl, 4-(2-Chlorophenylmethylsulfonyl)phenyl, 4-(2-Methylphenylmethylsulfonyl)phenyl, 4-(Pyridin-2-ylsulfonyl)phenyl, 4-(4-Chlorphenylmethylsulfonyl)phenyl, 4-(3-Aminophenylsulfonyl)phenyl, 4-(Pyridin-3-ylmethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl, 4-[2-(2-Chlorpyridin-3-ylcarbonylamino)ethylsulfonyl]phenyl, 4-(4-Aminophenylsulfonyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-ylcarbonylamino)ethylsulfonyl]phenyl, 4-(4-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl, 4-(Thien-2-ylsulfonyl)phenyl, 4-(Furan-2-ylmethylsulfonyl)phenyl, 4-(Pyridin-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl, 4-[2-(Furan-2-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfonyl]phenyl, 4-(1-Methylpiperidin-4-ylsulfonyl)phenyl, 4-(2-Chlorophenylmethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl, 4-(4-Methoxyphenylmethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl, 4-(Furan-2-ylmethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl, 4-(4-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl, 3-Fluor-4-(1-methylimidazol-2-ylsulfonyl)phenyl, 4-(3-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl, 3-Fluor-4-[2-(phenyl)ethylsulfonyl]phenyl, 3-Fluor-4-(pyrimidin-2-ylsulfonyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfonyl]phenyl, 4-(1-tert-Butylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfonyl)phenyl, 4-[2-(Phenyl)ethylsulfonyl]phenyl, 3-Flu-

or-4-[2-(pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-tert-Butylpiperazin-1-ylcarbonylmethoxy)phenyl, 4-(2-Phenylethoxy)phenyl, 4-[2-(Thien-2-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfonyl]phenyl, 3-Fluor-4-[2-(phenyl)ethylsulfonyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-yl)ethylaminocarbonylmethoxy]phenyl, 4-(3-Methyl[1,3,5]oxadiazol-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-3-yloxy)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(Piperidin-3-ylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethoxy]phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Isopropylpiperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Furan-2-ylmethylaminocarbonylmethyl)phenyl, 4-[2-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)ethyl]phenyl, 4-Benzylsulfanyl methylphenyl, 4-(Benzylsulfonylmethyl)phenyl, 4-[3-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)propyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl methyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfonylmethyl]phenyl, 4-(Thien-2-ylethylaminocarbonylmethylsulfonyl)phenyl oder 4-(Furan-2-ylmethylaminocarbonyl)phenyl, 4-[2-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)thiazol-4-yl]phenyl, 4-[4-(tert-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]phenyl, 4-[4-(Piperazin-1-yl)phenyl]phenyl, 4-[4-(Morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]phenyl, 4-[4-(Piperidin-1-yloxy)phenyl]phenyl, 4-[4-(Pyridin-4-yl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[4-(Pyridin-2-yl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[4-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[4-(4-Bromophenyl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl oder 4-[4-Benzylpiperidin-4-ylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl ist.

16. Verbindung nach Anspruch 14, wobei Ar 4-[2-(Pyridin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Morpholin-4-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Pyridin-2-yl)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(2-Phenylethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-3-yloxy)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 3-Fluor-4-(pyridin-2-ylethylsulfanyl)phenyl, 4-(Piperidin-3-ylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(2-Chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(Pyridin-3-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Thien-2-yl)ethylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-(3-Dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-[2-(Pyridin-4-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl]phenyl, 4-(4-Methoxyphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)phenyl, 4-(4-Isopropylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl)phenyl oder 4-(Furan-2-ylmethylsulfanyl)phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Methylsulfanylphenyl, 4-[2-Aminoethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-(Methylsulfonyloxy)ethylsulfanyl]phenyl, 4-[2-tert-Butoxycarbonyloethylsulfanyl]phenyl oder 4-[2-(Bromethylsulfanyl)phenyl, 4-[4-(Piperazin-1-yl)phenyl]phenyl, 4-[4-(Pyridin-4-yl)piperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl]phenyl, 4-[4-(Pipendin-1-yloxy)phenyl]phenyl oder 4-[4-Benzylpipendin-4-ylaminocarbonylmethylsulfanyl]phenyl ist.

17. Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus.

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-piperazin-1-ylphenyl)phenylsulfanyl methyl]cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-bromphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-bromphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-brombenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(phenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-chlorphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(3,4-dichlorphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methoxyphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(morpholin-4-yl)phenylsulfanyl methyl]cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(morpholin-4-yl)benzolsulfanyl methyl]cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylcarbonylaminophenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(benzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-chlorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(3,4-dichlorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methoxybenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-nitrophenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-tert-Butylphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-trifluormethylphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylphenylsulfanyl methyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylcarbonylaminobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-nitrobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-tert-butylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfonylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxyphenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(1-methylimidazol-2-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-aminobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(benzothiazol-2-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(benzoxazol-2-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4,5-dihydrothiazol-2-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-trifluormethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(pyrimidin-2-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxybenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(1-methylimidazol-2-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-{4-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)thiazol-4-yl]benzolsulfonylmethyl}cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(pyridin-4-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(6-chlorbenzoxazol-2-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(5-methoxybenzothiazol-2-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methoxybenzylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-thiophenylsulfonyl)phenylsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-{4-[4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]phenylsulfonylmethyl}cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(2-pyridin-4-yl-1,3,4-oxadiazol-5-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-pyridin-4-ylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(2,4-dichlorbenzylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(2,4-dichlorphenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)phenylsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-dimethylaminophenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-dimethylaminobenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-trifluormethoxyphenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(3,4-dimethoxyphenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenylsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(3-dimethylaminopropoxy)phenylsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid-N-oxid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-methylpiperazin-4-yl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-morpholin-4-ylpipendin-1-yl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methoxyphenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-tert-butoxypiperidin-4-yloxy)phenylsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-tert-butoxypipendin-4-yloxy)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-6-(4-fluorbenzolsulfonylmethyl)cyclohex-3-encarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(cyclohexylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-6-(4-methylsulfonylbenzolsulfonylmethyl)-cyclohex-3-encarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(3-carboxymethylphenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-thien-3-ylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(3-trifluoracetylaminophenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(3-methylsulfonylaminophenylsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-(4-ethoxycarbonylmethylsulfonylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
(1S/R,3R/S,4S/R,6R/S)-4-(4-Methylsulfonylphenylsulfonylmethyl)bicyclo[4.1.0]heptan-3-carbonsäurecyanomethylamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-pyridin-4-yloxyphenyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(3-aminophenyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(pyridin-4-ylsulfonyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-phenylethylsulfinyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-phenylethylsulfonyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-aminoethylsulfonyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-chlorphenylmethylsulfonyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-tert-Butoxycarbonylaminoethylsulfonyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2,2,2-trifluorethylamino)ethylsulfonyl]benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(pyridin-3-ylmethylaminocarbonylmethylsulfonyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-(2-chlorpyridin-3-ylcarbonylamino)ethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-pyridin-4-ylcarbonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-acetylaminoethoxy)benzolsulfonylmethyl]-cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-dimethylaminophenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[3-fluor-4-(2-aminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(pyridin-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-thien-2-ylethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-pyridin-4-ylethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[3-fluor-4-(2-ethylsulfonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-methoxybenzylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(furan-2-yl-methylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-chlorphenylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[3-fluor-4-(2-dimethylsulfonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-methylsulfonyloxyethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(3-dimethylaminobenzylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-methoxycarbonylmethoxybenzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-ethyloxycarbonylethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-tert-butylpiperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-pyridin-2-ylpiperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-tert-butylpiperazin-4-ylcarbonylmethoxy)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-pyrimidin-2-ylpiperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-thien-2-ylethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-[1-(4-bromophenyl)piperazin-4-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-pyridin-4-ylethylaminocarbonylmethoxy)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
2-(4-Fluorophenylsulfonylmethyl)cyclohexancarbonsäure(1-cyanocyclopropyl)amid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(3-methyl-1,2,5-oxadiazol-4-ylmethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-morpholin-4-ylcarbonylaminoethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(pyridin-3-yloxyethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-morpholin-4-ylcarbonylaminoethoxy)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(1-benzylpiperidin-4-ylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(furan-2-ylmethylaminocarbonylmethyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;  
trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-furan-2-ylmethylaminocarbonylethyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;

mid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-furan-2-ylmethylaminocarbonylethyl)phenylsulfanylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-bromethylsulfanylmethyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-6-(4-fluorophenylsulfanylmethyl)spiro[2.4]heptan-5-carbonsäurecyanomethylamid;

trans-6-(4-fluorobenzolsulfanylmethyl)spiro[2.4]heptan-5-carbonsäurecyanomethylamid;

trans-2-(4-fluorophenylsulfanylmethyl)-4-methylcyclopentancarbonsäurecyanomethylamid;

trans-3-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)bicyclo-[4.1.0]heptan-2-carbonsäurecyanomethylamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-fluorophenylsulfanylmethyl)-5-methylcyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[1-(4-methylsulfanylbenzolsulfonyl)ethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-[3-(2-morpholin-4-ylethylaminocarbonyl)propyl]phenylsulfanylmethyl]cyclohexancarboxamid;

(R,R)-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-morpholin-4-ylethylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(2-pyridin-2-ylethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;

(1R/S,2R/S,5R/S)-trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)-5-methylcyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[3-fluor-4-(2-pyridin-2-ylethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-piperidin-3-ylaminocarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-2-[4-(pyridin-2-ylethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarbonsäure(1-cyanocyclopropyl)amid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-isopropylpiperazin-1-ylcarbonylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(furan-2-ylmethylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-(3-hydroxypropylsulfanyl)benzolsulfonylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-N-Cyanomethyl-2-[4-(4-thiolphenylsulfanyl)phenylsulfanylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-2-[(4-Chlorphenyl)sulfanylmethyl]-N-(cyanomethyl)cyclopentancarboxamid;

trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(4-fluorophenyl)sulfanylmethyl]cyclopentancarboxamid;

trans-2-[(3-Bromphenyl)sulfanylmethyl]-N-(cyanomethyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(3-fluorophenyl)sulfanylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-2-[(3-Aminophenyl)sulfanylmethyl]-N-(cyanomethyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(3-(trifluormethyl)phenyl)sulfanylmethyl]cyclohexancarboxamid;

3-[(trans-2-[(Cyanomethyl)amino]carbonylcyclohexyl)methylsulfanyl]benzoësäure;

4-[(trans-2-[(Cyanomethyl)amino]carbonylcyclohexyl)methylsulfanyl]benzoësäure;

trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(3-hydroxyphenyl)sulfanylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(3-(formylamino)phenyl)sulfanylmethyl]cyclohexancarboxamid;

trans-2-[(3-Acetylamino)phenylsulfanylmethyl]-N-(cyanomethyl)cyclohexancarboxamid;

trans-2-[(3-[Bis(methylsulfonyl)amino]phenyl)sulfanylmethyl]-N-(cyanomethyl)cyclohexancarboxamid;

trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(4-iodphenyl)sulfanylmethyl]cyclopentancarboxamid;

trans-N-(Cyanomethyl)-2-[(4-iodbenzolsulfonyl)methyl]cyclopentancarboxamid;

(1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-[(4-fluorophenyl)sulfanylmethyl]bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid;

1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{4-fluorobenzolsulfonylmethyl}bicyclo-[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid;

(1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)methyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid;

(1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-{4-fluorobenzolsulfonylmethyl}bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid;

(1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid;

trans-N-(Cyanomethyl)-6-((4-(methylsulfanyl)benzol)sulfonylmethyl)spiro[2.4]heptan-5-carboxamid;

trans-N-(Cyanomethyl)-2-(4-fluorobenzolsulfonylmethyl)cyclopentancarboxamid;

trans-N-(Cyanomethyl)-2-(4-methylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclopentancarboxamid;

(1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-[(4-hydroxyphenyl)sulfanylmethyl]bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid;

(1R/S,2R/S,3R/S,4S(R)-N-(Cyanomethyl)-3-{4-hydroxybenzolsulfonylmethyl}bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid;

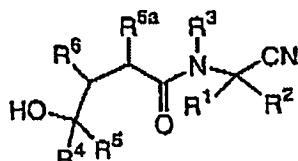
trans-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}cyclohex-3-en-1-carboxamid;  
 N-(Cyanomethyl)-7-{{4-fluorbenzolsulfonylmethyl}3-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octan-6-carboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-iodphenyl)sulfanyl}methyl}cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{4-iodbenzolsulfonylmethyl}cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-[(2,2,2-trifluorethyl)sulfanyl]benzol)sulfonyl}methyl}cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-[(difluormethyl)sulfanyl]phenyl)sulfanyl}methyl}cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-[(difluormethyl)sulfanyl]benzol)sulfonyl}methyl}cyclohexancarboxamid;  
 N-(Cyanomethyl)-2-{{4-fluorbenzolsulfonylmethyl}4-methylcyclopentancarboxamid;  
 N-(Cyanomethyl)-4-methyl-2-{{(4-methylsulfanylbenzolsulfonyl)methyl}cyclopentancarboxamid;  
 N-(Cyanomethyl)-2-{{4-fluorbenzolsulfonylmethyl}5-methylcyclohexancarboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-difluormethoxybenzolsulfonyl)methyl}cyclohexancarboxamid;  
 (1R/S,2R/S,3R/S,6S(R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}bicyclo[4.1.0]-heptan-2-carboxamid;  
 (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{4-fluorbenzolsulfonylmethyl}bicyclo[4.1.0]-heptan-2-carboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-(methylsulfanyl)phenoxy)methyl}cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-methylsulfanylbenzolsulfonyl)ethyl}cyclohexancarboxamid;  
 trans-2-(4-Methoxybenzylsulfonylmethyl)cyclohexancarbonsäurecyanomethylamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-carboxymethylsulfanylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-(methylsulfanyl)phenyl)sulfanyl}methyl}cyclopentancarboxamid;  
 (1S/R,3R/S,4R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-4-{{(4-(methylsulfanyl)phenyl)sulfanyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-fluorphenylsulfanyl)methyl}spiro[2.4]heptan-5-carboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-fluorbenzol)sulfonyl}methyl}spiro[2.4]heptan-5-carboxamid;  
 (1R/S,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-(methylsulfanyl)phenylsulfanyl)methyl}cyclohex-3-en-1-carboxamid;  
 (1R,2R)-N-(Cyanomethyl)-2-{{(4-(methylsulfanyl)benzol)sulfonyl}methyl}cyclohexancarboxamid;  
 (1R/S,2R/S,3R/S,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-(methylsulfanyl)benzol)sulfonyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-hydroxymethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid; und  
 trans-N-Cyanomethyl-2-(4-benzylsulfonylmethylbenzolsulfonylmethyl)cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-Cyanomethyl-2-{{(4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenylsulfanyl)methyl}cyclohexancarboxamid;  
 trans-N-(Cyanomethyl)-6-{{(4-methylsulfanylphenyl)sulfanyl}methyl}cyclohex-3-en-1-carboxamid;  
 (1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-N-(Cyanomethyl)-4-{{(4-(methylsulfanyl)phenyl)sulfanyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxamid;  
 (1R/S,2R/S,3R/S,4S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorphenylsulfanyl)methyl}bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamid;  
 (1S/R,2R/S,3R/S,4R/S)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorphenylsulfanyl)methyl}bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid;  
 (1R/S,2S/R,3S/R,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorphenyl)sulfanyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid;  
 (1R/S,2S/R,3S/R,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-methylsulfanylbenzol)sulfonyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid; und  
 (1R/S,2S/R,3S/R,6S/R)-N-(Cyanomethyl)-3-{{(4-fluorbenzol)sulfonyl}methyl}bicyclo[4.1.0]heptan-2-carboxamid; oder  
 ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–17 in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Excipienten.

19. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–17 für die Herstellung eines Medikaments zum Behandeln einer Krankheit bei einem Lebewesen, bei dem Cathepsin-K-Aktivität zu der Pathologie und/oder Symptomatologie der Krankheit beiträgt.

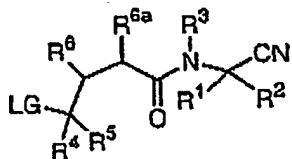
20. Verwendung nach Anspruch 19, wo das Lebewesen ein Mensch ist und die Krankheit Osteoporose ist.

21. Zwischenverbindung der Formel 4:



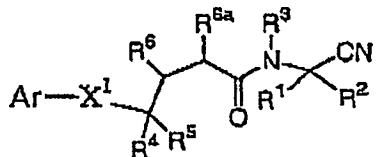
wo R<sup>1</sup>–R<sup>6a</sup> wie vorstehend in Anspruch 1 definiert sind.

22. Zwischenverbindung der Formel 5:



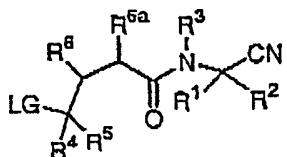
wo R<sup>1</sup>-R<sup>6a</sup> wie vorstehend in Anspruch 1 definiert sind und LG eine austretende Gruppe ist.

23. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der Formel I:



wo Ar, X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>-R<sup>6a</sup> wie vorstehend in Anspruch 1 definiert sind, welches Verfahren umfaßt:

(A) Umsetzen einer Verbindung der Formel 5:



wo LG eine austretende Gruppe ist und R<sup>1</sup>-R<sup>6a</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel Ar-(Allylen)<sub>n</sub>X<sup>1</sup>H, in der X<sup>1</sup> -NR-, -O- oder -S- ist und R, Ar und n wie vorstehend in Anspruch 1 definiert sind;

(B) gegebenenfalls Umwandeln einer Verbindung der Formel I, erhalten vorstehend in Schritt A, wo X<sup>1</sup> -S- ist, in eine Verbindung der Formel I, wo X<sup>1</sup> entweder -S(O)- oder S(O)<sub>2</sub>- ist;

(C) gegebenenfalls Umwandeln einer Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verträgliches Salz;

(D) gegebenenfalls Umwandeln einer Salzform einer Verbindung der Formel I in eine nicht-Salzform;

(E) gegebenenfalls Trennen individueller Isomere; und

(F) gegebenenfalls Modifizieren einer der Ar- und R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>-Gruppen.

24. Verwendung nach Anspruch 19, wo das Medikament auch einen oder mehrere Wirkstoff(e), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (i) einer therapeutisch wirksamen Menge einer Bisphosphonsäure oder eines Säureesters davon oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und (ii) einer therapeutisch wirksamen Menge eines Estrogenrezeptormodulators oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, umfaßt.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die Bisphosphonsäure(n) aus der Gruppe, bestehend aus 4-Amino-1-hydroxybutylen-1,1-bisphosphonsäure, 1,1-Dichlormethylen-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 1-Hydroxyethyliden-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propyliden-1,1-bisphosphonsäure, 6-Amino-1-hydroxyhexyliden-1,1-bisphosphonsäure, 3-(Dimethylamino)-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 2-Pyrid-2-ylethyliden-1,1-bisphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-pyrid-3-ylethyliden-1,1-bisphosphonsäure, 4-Chlorphenylsulfanylmethylenbisphosphonsäure und 1-Hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)ethyliden-1,1-bisphosphonsäure oder Säureester davon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, ausgewählt ist (sind).

26. Verwendung nach Anspruch 25, wobei die Bisphosphonsäure(n) 4-Amino-1-hydroxybutylen-1,1-bisphosphonsäure, 4-Amino-1-hydroxybutylen-1,1-bisphosphonatmononatrium-Trihydrat oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon ist (sind).

27. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem oder mehreren Wirkstoff(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (i) einer therapeutisch wirksamen Menge einer Bisphosphonsäure oder eines Säureesters davon oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und (ii) einer therapeutisch wirksamen Menge eines Estrogenrezeptormodulators oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei die Biphosphonsäure(n) aus der Gruppe, bestehend aus 4-Amino-1-hydroxybutylen-1,1-bisphosphonsäure, 1,1-Dichlormethylen-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 1-Hydroxyethyliden-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propyliden-1,1-bisphosphonsäure, 6-Amino-1-hydroxyhexylen-1,1-bisphosphonsäure, 3-(Dimethylamino)-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 2-Pyrid-2-ylethyliden-1,1-bisphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-pyrid-3-ylethyliden-1,1-bisphosphonsäure, 4-Chlorphenylthiomethylenbisphosphonsäure und 1-Hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)ylethyliden-1,1-bisphosphonsäure oder Säureester davon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, ausgewählt ist/sind.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 28, wobei die Biphosphonsäure(n) 4-Amino-1-hydroxybutylen-1,1-bisphosphonsäure, 4-Amino-1-hydroxybutylen-1,1-bisphosphonatmononatrium-Trihydrat oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon ist (sind).

Es folgt kein Blatt Zeichnungen