

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Oktober 2008 (23.10.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/125342 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 401/12 (2006.01) *C07D 249/18* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *C07D 265/36* (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) *C07D 319/18* (2006.01)
C07D 241/42 (2006.01)

(DE). SAUNDERS, Derek, John [GB/DE]; Förster-
strasse 19, 52072 Aachen (DE). SUNDERMANN, Bernd
[DE/DE]; Tannenmühlenweg 8, 61381 Friedrichsdorf
(DE). LEE, Jeewoo [KR/KR]; Digitalbiotech Co., Ltd.,
1227 Shingil-Dong, Ansan-Si, Gyenggi-Do 425-838 (KR).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/003027

(74) Anwälte: BROSCH, Oliver usw.; Kutzenberger & Wolff,
Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. April 2008 (16.04.2008)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2007 018 149.5 16. April 2007 (16.04.2007) DE
PCT/EP2008/002997
12/103,667 15. April 2008 (15.04.2008) EP
15. April 2008 (15.04.2008) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstraße 6,
52078 Aachen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRANK, Robert
[DE/DE]; Luisenstrasse 28, 52070 Aachen (DE).
BAHRENBURG, Gregor [DE/DE]; Kleinbahnstrasse 7a,
52078 Aachen (DE). CHRISTOPH, Thomas [DE/DE];
Schilderstr. 42, 52080 Aachen (DE). SCHIENE, Klaus
[DE/DE]; Schaan 51, 41363 Jüchen (DE). DE VRY,
Jean [BE/DE]; Mühlenrötschen 40, 52223 Stolberg

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) Title: NOVEL VANILLOID RECEPTOR LIGANDS AND THE USE THEREOF FOR THE PRODUCTION OF PHARMA-
CEUTICALS

(54) Bezeichnung: NEUE VANILLOID-REZEPTOR LIGANDEN UND IHRE VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON
ARZNEIMITTELN

(57) Abstract: The present invention relates to novel vanilloid receptor ligands, a method for the production thereof, pharmaceu-
ticals containing said compounds, and the use of said compounds for the production of pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Vanilloid-Rezeptor-Liganden, Verfahren zu ihrer Herstellung,
Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

WO 2008/125342 A2

Neue Vanilloid-Rezeptor Liganden und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Vanilloid-Rezeptor-Liganden, Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem Schmerz, hat in der Medizin große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich auch in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Ein geeigneter Ansatzpunkt zur Behandlung von Schmerz; insbesondere von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz, besonders bevorzugt von neuropathischem Schmerz; stellt der Vanilloid-Rezeptor vom Subtyp 1 (VR1/TRPV1) dar, der häufig auch als Capsaicin-Rezeptor bezeichnet wird. Dieser Rezeptor wird u.a. durch Vanilloide wie z.B. Capsaicin, Hitze und Protonen stimuliert und spielt eine zentrale Rolle bei der Schmerzentstehung. Darüber hinaus ist er für eine Vielzahl weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse von Bedeutung wie beispielsweise Migräne; Depressionen; neurodegenerativen Erkrankungen; kognitiven Erkrankungen; Angstzuständen; Epilepsie; Husten; Diarrhöe; Pruritus; Entzündungen; Störungen des kardiovaskulären Systems; Störungen der Nahrungsaufnahme; Medikamentenabhängigkeit; Medikamentenmißbrauch und insbesondere Harninkontinenz.

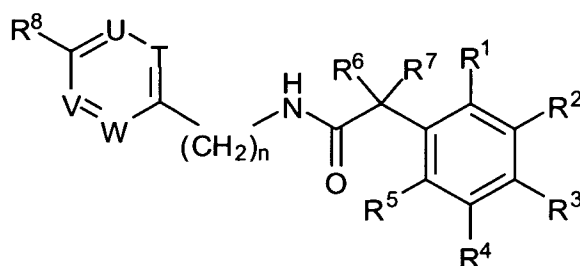
Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als pharmakologische Wirkstoffe in Arzneimitteln eignen, vorzugsweise in Arzneimitteln zur Behandlung von Störungen

BESTÄTIGUNGSKOPIE

oder Krankheiten, die zumindest teilweise durch Vanilloid-Rezeptoren 1 (VR1/TRPV1-Rezeptoren) vermittelt werden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die substituierten Verbindungen der nachstehend angegebenen allgemeinen Formel I eine ausgezeichnete Affinität zum Vanilloid-Rezeptor vom Subtyp 1 (VR1/TRPV1-Rezeptor) aufweisen und sich daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen oder Krankheiten eignen, die zumindest teilweise durch Vanilloid-Rezeptoren 1 (VR1/TRPV1) vermittelt werden. Ebenfalls verfügen die substituierten Verbindungen der nachstehend angegebenen allgemeinen Formel I über eine antientzündliche Aktivität.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel I,



I,

worin

n für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R² und R³ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-; -CH₂-CH₂-CH₂-NH-; -CH₂-C(=O)-NH-; -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH-; -N=N-CR⁶⁸=CR⁶⁹-; -N=CR⁶⁸-N=CR⁶⁹-; -N=CR⁶⁸-CR⁶⁹=N-; -CR⁶⁸=CR⁶⁹-CH=N-; -CR⁶⁸=CR⁶⁹-N=CR⁷⁰-; -CR⁶⁸=N-N=CR⁶⁹- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R³ und R⁴ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-; -CH₂-CH₂-CH₂-NH-; -CH₂-C(=O)-NH-; -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH-; -N=N-CR⁶⁸=CR⁶⁹-; -N=CR⁶⁸-N=CR⁶⁹-; -N=CR⁶⁸-CR⁶⁹=N-; -CR⁶⁸=CR⁶⁹-CH=N-; -CR⁶⁸=CR⁶⁹-N=CR⁷⁰-; -CR⁶⁸=N-N=CR⁶⁹- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R⁴ und R⁵ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

-CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -

CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

bzw. R¹ und R² oder R² und R³ oder R³ und R⁴ oder R⁴ und R⁵ zusammen mit den sie verbindenden Kohlenstoffatomen einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, der gesättigt, ungesättigt oder aromatisch ist, 1, 2 oder 3 Stickstoffatome als Ringglieder aufweist und unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Resten substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, =O, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH-S(=O)₂-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-H, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-N-(C₁₋₅-Alkyl)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann,

und die übrigen Reste von R¹, R², R³, R⁴ und R⁵, unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -C(=NH)-NH₂; -C(=NH)-NH-R⁹; -N=C(NH₂)₂; -N=C(NHR¹⁰)(NHR¹¹); -O-P(=O)₂-O-R¹²; -NHR¹³; -NR¹⁴R¹⁵; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -C(=O)-NHR¹⁸; -C(=O)-NR¹⁹R²⁰; -S(=O)₂-NHR²¹; -S(=O)₂-NR²²R²³; -C(=O)-OR²⁴; -C(=O)-R²⁵; -S(=O)-R²⁶; -S(=O)₂-R²⁷ oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest stehen;

R⁶ für H oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest steht;

R⁷ für Wasserstoff oder -OH steht;

oder R^6 und R^7 jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Kohlenstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen cycloaliphatischen Rest bilden;

R^8 für $-SF_5$; $-O-CF_3$; $-CF_3$; $-O-CFH_2$; $-O-CF_2H$; $-CFH_2$; $-CF_2H$; oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten tert-Butyl-Rest steht;

T für $C-R^{35}$ und U für $C-R^{36}$ und V für N und W für $C-R^{38}$
oder

T für $C-R^{35}$ und U für N und V für $C-R^{37}$ und W für $C-R^{38}$
oder

T für N und U für $C-R^{36}$ und V für $C-R^{37}$ und W für $C-R^{38}$
oder

T für N und U für N und V für $C-R^{37}$ und W für $C-R^{38}$
oder

T für N und U für $C-R^{36}$ und V für N und W für $C-R^{38}$
oder

T für $C-R^{35}$ und U für N und V für N und W für $C-R^{38}$
oder

T für $C-R^{35}$ und U für $C-R^{36}$ und V für $C-R^{37}$ und W für $C-R^{38}$
steht;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} , unabhängig voneinander, jeweils

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest;

für einen ungesättigten oder gesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen cycloaliphatischen Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder

wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann, stehen;

R²⁸ für F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂ oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest steht;

R²⁹ und R³⁰, unabhängig voneinander, jeweils für -NH-C(=O)-R³¹; -NH₂; -NH-S(=O)₂-R³²; -NH-C(=O)-O-R³³; -S-R³⁴ oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest stehen;

R³¹, R³², R³³ und R³⁴, unabhängig voneinander, jeweils für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest stehen;

R³⁵, R³⁶ und R³⁷, unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -NHR¹³; -NR¹⁴R¹⁵; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -C(=O)-NHR¹⁸; -C(=O)-NR¹⁹R²⁰; -S(=O)₂-NHR²¹; -S(=O)₂-NR²²R²³; -C(=O)-OR²⁴; -C(=O)-R²⁵; -S(=O)-R²⁶; -S(=O)₂-R²⁷;

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylengruppe oder C₂₋₆-Alkenylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann, steht;

R³⁸ für H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CF₃; -CF₂Cl; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -NHR³⁹; -NR⁴⁰R⁴¹; -OR⁴²; -SR⁴³; -C(=O)-NHR⁴⁴; -C(=O)-NR⁴⁵R⁴⁶; -S(=O)₂-NHR⁴⁷; -S(=O)₂-NR⁴⁸R⁴⁹; -C(=O)-OR⁵⁰; -C(=O)-R⁵¹; -S(=O)-R⁵²; -S(=O)₂-R⁵³; -C(=NH)-NH₂; -C(=NH)-NH-R⁵⁴; -N=C(NH₂)₂; -N=C(NHR⁵⁵)(NHR⁵⁶);

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest;

für einen ungesättigten oder gesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen cycloaliphatischen Rest, der jeweils über ein Kohlenstoffatom im Ring des cycloaliphatischen Restes an das Grundgerüst gebunden ist und mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylengruppe oder C₂₋₆-Alkenylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkenylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann, steht;

R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵ und R⁵⁶, unabhängig voneinander, jeweils

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest;

für einen ungesättigten oder gesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen cycloaliphatischen Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann, stehen;

oder

R^{40} und R^{41} jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R^{57} substituierten 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen, ggf. wenigstens ein weiteres Heteroatom als Ringglied aufweisenden heterocycloaliphatischen Rest bilden, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert sein kann;

R^{57} für $-NHR^{58}$, $-NR^{59}R^{60}$ für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest steht;

R^{58} , R^{59} und R^{60} , unabhängig voneinander, jeweils für $-C(=O)-R^{61}$; für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C_{1-6} -Alkylen-Gruppe oder C_{2-6} -Alkenylen-Gruppe oder C_{2-6} -Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann, stehen;

R^{61} für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest steht;

R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} und R^{67} , unabhängig voneinander, jeweils für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest stehen;

R^{68} , R^{69} und R^{70} , unabhängig voneinander, jeweils für F, Cl, Br, I oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest stehen;

und

R⁷¹ für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkenylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann,

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate;

wobei

die vorstehend genannten aliphatischen C₁₋₁₀ Reste und tert-Butyl-Reste ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(C₁₋₅-Alkyl), -S(C₁₋₅-Alkyl), -NH(C₁₋₅-Alkyl), -N(C₁₋₅-Alkyl)(C₁₋₅-Alkyl), -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -O-C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -O-Phenyl, Phenyl, -OCF₃ und -SCF₃ substituiert sein können;

die vorstehend genannten 2- bis 6-gliedrigen Heteroalkylen-Gruppen, C₁₋₆-Alkylen-Gruppen und C₂₋₆-Alkenylen-Gruppen und C₂₋₆-Alkinylen-Gruppen ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(C₁₋₅-Alkyl), -S(C₁₋₅-Alkyl), -NH(C₁₋₅-Alkyl), -N(C₁₋₅-Alkyl)(C₁₋₅-Alkyl), -OCF₃ und -SCF₃ substituiert sein können;

die vorstehend genannten Heteroalkylen-Gruppen jeweils ggf. 1, 2 oder 3 Heteroatom(e) unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff (NH) als Kettenglied(er) aufweisen;

die vorstehend genannten (hetero)cycloaliphatischen Reste ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-C_{1-6}$ -Alkylen-OH, $=CH_2$, $-O-C_{1-5}$ -Alkylen-Oxetanyl, $-C_{1-5}$ -Alkylen-O- C_{1-5} -Alkylen-Oxetanyl, $-CH_2-NH-C_{1-5}$ -Alkyl, $-CH_2-N(C_{1-5}-Alkyl)_2$, $-N[C(=O)-C_{1-5}-Alkyl]$ -Phenyl, $-CH_2-O-C_{1-5}$ -Alkyl, Oxo ($=O$), Thioxo ($=S$), F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-C_{1-5}$ -Alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-C_{1-5}$ -Alkyl, $-C_{1-5}$ -Alkyl, $-C(=O)-C_{1-5}$ -Alkyl, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -Alkyl, $-NH-C_{1-5}$ -Alkyl, $-N(C_{1-5}-Alkyl)_2$, $-NH$ -Phenyl, $-N(C_{1-5}-Alkyl)$ -Phenyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, (4,5)-Dihydroisoxazolyl, Thiazolyl, (1,2,5)-Thiadiazolyl, Thiophenyl, Phenethyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, $-(CH_2)$ -Pyridinyl, Pyridinyl, $-O$ -Phenyl, $-O$ -Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein können, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste Oxetanyl, (4,5)-Dihydroisoxazolyl, Thiazolyl, (1,2,5)-Thiadiazolyl, Thiophenyl, Phenethyl, $-N[C(=O)-C_{1-5}-Alkyl]$ -Phenyl, $-NH$ -Phenyl, $-N(C_{1-5}-Alkyl)$ -Phenyl, $-(CH_2)$ -Pyridinyl, Pyridinyl, $-O$ -Phenyl, $-O$ -Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, $-OH$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-CN$, $-NO_2$, $-C_{1-5}$ -Alkyl, $-O-C_{1-5}$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, Phenyl und $-O$ -Benzyl substituiert sein kann,

und, sofern nicht anders angegeben, die vorstehend genannten (hetero)cycloaliphatischen Reste jeweils ggf. 1, 2 oder 3 (weitere) Heteroatom(e) unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel aufweisen können;

die Ringe der vorstehend genannten mono- oder polyzyklischen Ringsysteme ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo ($=O$), Thioxo ($=S$), F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-C_{1-5}$ -Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-C_{1-5}$ -Alkyl, $-C_{1-5}$ -Alkyl, $-C(=O)-C_{1-5}$ -Alkyl, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -Alkyl, $-NH-C_{1-5}$ -Alkyl, $-N(C_{1-5}-Alkyl)_2$, $-O$ -Phenyl, $-O$ -Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein können, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste $-O$ -Phenyl, $-O$ -Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5

Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann,

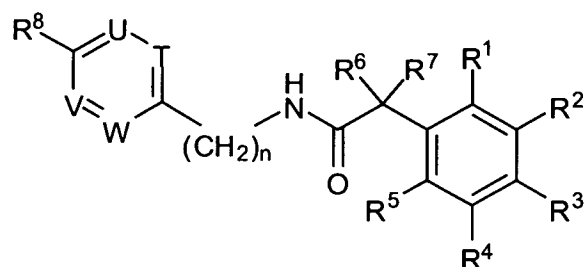
und die Ringe der vorstehend genannten mono- oder polyzyklischen Ringsysteme jeweils 5-, 6- oder 7-gliedrig sind und jeweils ggf. 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatom(e) als Ringglied(er) aufweisen können, die unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt sind;

und die vorstehend genannten Aryl- oder Heteroaryl-Reste ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH-S(=O)₂-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-H, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-N-(C₁₋₅-Alkyl)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein können, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann,

und

die vorstehend genannten Heteroaryl-Reste jeweils ggf. 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatom(e) unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel als Ringglied(er) aufweisen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel I,



I,

worin

n für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend

aus -CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R² und R³ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-; -CH₂-CH₂-CH₂-NH-; -CH₂-C(=O)-NH-; -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH-; -N=N-CR⁶⁸=CR⁶⁹-; -N=CR⁶⁸-N=CR⁶⁹-; -N=CR⁶⁸-CR⁶⁹=N-; -CR⁶⁸=CR⁶⁹-CH=N-; -CR⁶⁸=CR⁶⁹-N=CR⁷⁰-; -CR⁶⁸=N-N=CR⁶⁹- und -O-CH₂-

CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R³ und R⁴ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-; -CH₂-CH₂-CH₂-NH-; -CH₂-C(=O)-NH-; -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH-; -N=N-CR⁶⁸=CR⁶⁹-; -N=CR⁶⁸-N=CR⁶⁹-; -N=CR⁶⁸-CR⁶⁹=N-; -CR⁶⁸=CR⁶⁹-CH=N-; -CR⁶⁸=CR⁶⁹-N=CR⁷⁰-; -CR⁶⁸=N-N=CR⁶⁹- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R⁴ und R⁵ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

-CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R¹, R², R³, R⁴ und R⁵, unabhängig voneinander, jeweils

für H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -C(=NH)-NH₂; -C(=NH)-NH-R⁹; -N=C(NH₂)₂; -N=C(NHR¹⁰)(NHR¹¹); -O-P(=O)₂-O-R¹²; -NHR¹³; -NR¹⁴R¹⁵; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -C(=O)-NHR¹⁸; -C(=O)-NR¹⁹R²⁰; -S(=O)₂-NHR²¹; -S(=O)₂-NR²²R²³; -C(=O)-OR²⁴; -C(=O)-R²⁵; -S(=O)-R²⁶; -S(=O)₂-R²⁷ oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten

aliphatischen C₁₋₁₀ Rest stehen;

R⁶ für H oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest steht;

R⁷ für Wasserstoff oder -OH steht;

oder R⁶ und R⁷ jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Kohlenstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen cycloaliphatischen Rest bilden;

R⁸ für -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; -O-CFH₂; -O-CF₂H; -CFH₂; -CF₂H; oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten tert-Butyl-Rest steht;

T für C-R³⁵ und U für C-R³⁶ und V für N und W für C-R³⁸
oder

T für C-R³⁵ und U für N und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸
oder

T für N und U für C-R³⁶ und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸
oder

T für N und U für N und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸
oder

T für N und U für C-R³⁶ und V für N und W für C-R³⁸
oder

T für C-R³⁵ und U für N und V für N und W für C-R³⁸
oder

T für C-R³⁵ und U für C-R³⁶ und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸
steht;

$R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25},$
 R^{26} und R^{27} , unabhängig voneinander, jeweils

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest;

für einen ungesättigten oder gesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen cycloaliphatischen Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C_{1-6} -Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C_{1-6} -Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann, stehen;

R^{28} für F; Cl; Br; I; $-SF_5$; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$ oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest steht;

R^{29} und R^{30} , unabhängig voneinander, jeweils für $-NH-C(=O)-R^{31}$; $-NH_2$; $-NH-S(=O)_2-R^{32}$; $-NH-C(=O)-O-R^{33}$; $-S-R^{34}$ oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest stehen;

R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest stehen;

R^{35} , R^{36} und R^{37} , unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; $-SF_5$; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-SH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-C(=O)-NH-OH$; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-H$; $-S(=O)_2-OH$; $-NHR^{13}$; $-NR^{14}R^{15}$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-C(=O)-NHR^{18}$; $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$; $-S(=O)_2-NHR^{21}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$; $-C(=O)-OR^{24}$; $-C(=O)-R^{25}$; $-S(=O)-R^{26}$; $-S(=O)_2-R^{27}$;

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C_{1-6} -Alkylen-Gruppe oder C_{2-6} -Alkenylen-Gruppe oder C_{2-6} -Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann, steht;

R^{38} für H; F; Cl; Br; I; $-SF_5$; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CF_2Cl$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-SH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-C(=O)-NH-OH$; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-H$; $-S(=O)_2-OH$; $-NHR^{39}$; $-NR^{40}R^{41}$; $-OR^{42}$; $-SR^{43}$; $-C(=O)-NHR^{44}$; $-C(=O)-NR^{45}R^{46}$; $-S(=O)_2-NHR^{47}$; $-S(=O)_2-NR^{48}R^{49}$; $-C(=O)-OR^{50}$; $-C(=O)-R^{51}$; $-S(=O)-R^{52}$; $-S(=O)_2-R^{53}$; $-C(=NH)-NH_2$; $-C(=NH)-NH-R^{54}$; $-N=C(NH_2)_2$; $-N=C(NHR^{55})(NHR^{56})$;

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest;

für einen ungesättigten oder gesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen cycloaliphatischen Rest, der jeweils über ein Kohlenstoffatom im Ring des cycloaliphatischen Restes an das Grundgerüst gebunden ist und mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkenylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkenylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann, steht;

R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵ und R⁵⁶, unabhängig voneinander, jeweils

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest;

für einen ungesättigten oder gesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen cycloaliphatischen Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige

Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann, stehen;

oder

R⁴⁰ und R⁴¹ jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R⁵⁷ substituierten 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen, ggf. wenigstens ein weiteres Heteroatom als Ringglied aufweisenden heterocycloaliphatischen Rest bilden, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert sein kann;

R⁵⁷ für -NHR⁵⁸, -NR⁵⁹R⁶⁰ für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest steht;

R⁵⁸, R⁵⁹ und R⁶⁰, unabhängig voneinander, jeweils für -C(=O)-R⁶¹; für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-

Gruppe oder C₂₋₆-Alkenylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann, stehen;

R⁶¹ für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest steht;

R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶ und R⁶⁷, unabhängig voneinander, jeweils für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest stehen;

R⁶⁸, R⁶⁹ und R⁷⁰, unabhängig voneinander, jeweils für F, Cl, Br, I oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest stehen;

und

R⁷¹ für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylengruppe oder C₂₋₆-Alkenylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann,

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate;

wobei

die vorstehend genannten aliphatischen C₁₋₁₀ Reste und tert-Butyl-Reste ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(C₁₋₅-Alkyl), -S(C₁₋₅-Alkyl), -NH(C₁₋₅-Alkyl), -N(C₁₋₅-Alkyl)(C₁₋₅-Alkyl), -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -O-C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -O-Phenyl, Phenyl, -OCF₃ und -SCF₃ substituiert sein können;

die vorstehend genannten 2- bis 6-gliedrigen Heteroalkylen-Gruppen, C₁₋₆-Alkylen-Gruppen und C₂₋₆-Alkenylen-Gruppen und C₂₋₆-Alkinylen-Gruppen ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(C₁₋₅-Alkyl), -S(C₁₋₅-Alkyl), -NH(C₁₋₅-Alkyl), -N(C₁₋₅-Alkyl)(C₁₋₅-Alkyl), -OCF₃ und -SCF₃ substituiert sein können;

die vorstehend genannten Heteroalkylen-Gruppen jeweils ggf. 1, 2 oder 3 Heteroatom(e) unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff (NH) als Kettenglied(er) aufweisen;

die vorstehend genannten (hetero)cycloaliphatischen Reste ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -C₁₋₆-Alkylen-OH, =CH₂, -O-C₁₋₅-Alkylen-Oxetanyl, -C₁₋₅-Alkylen-O-C₁₋₅-Alkylen-Oxetanyl, -CH₂-NH-C₁₋₅-Alkyl, -CH₂-N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -N[C(=O)-C₁₋₅-Alkyl]-Phenyl, -CH₂-O-C₁₋₅-Alkyl, Oxo (=O), Thioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH-Phenyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)-Phenyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, (4,5)-Dihydroisoxazolyl, Thiazolyl, (1,2,5)-Thiadiazolyl, Thiophenyl, Phenethyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, -(CH₂)-Pyridinyl, Pyridinyl, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein können, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste Oxetanyl, (4,5)-Dihydroisoxazolyl, Thiazolyl, (1,2,5)-Thiadiazolyl, Thiophenyl, Phenethyl, -N[C(=O)-C₁₋₅-Alkyl]-Phenyl, -NH-Phenyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)-Phenyl, -(CH₂)-Pyridinyl, Pyridinyl, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -

CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann,

und, sofern nicht anders angegeben, die vorstehend genannten (hetero)cycloaliphatischen Reste jeweils ggf. 1, 2 oder 3 (weitere) Heteroatom(e) unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel aufweisen können;

die Ringe der vorstehend genannten mono- oder polyzyklischen Ringsysteme ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo (=O), Thioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein können, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann,

und die Ringe der vorstehend genannten mono- oder polyzyklischen Ringsysteme jeweils 5-, 6- oder 7-gliedrig sind und jeweils ggf. 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatom(e) als Ringglied(er) aufweisen können, die unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt sind;

und die vorstehend genannten Aryl- oder Heteroaryl-Reste ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH-S(=O)₂-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-H, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-N-(C₁₋₅-Alkyl)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein können, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann,

und

die vorstehend genannten Heteroaryl-Reste jeweils ggf. 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatom(e) unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel als Ringglied(er) aufweisen.

Der Begriff "Heteroalkylen" bezeichnet eine Alkylen-Kette, in dem ein oder mehrere C-Atome jeweils durch ein Heteroatom unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff (NH) ersetzt wurden. Heteroalkylen-Gruppen können bevorzugt 1, 2 oder 3 Heteroatom(e), besonders bevorzugt ein Heteroatom, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff (NH) als Kettenglied(er) aufweisen. Heteroalkylen-Gruppen können bevorzugt 2- bis 6-gliedrig, besonders bevorzugt 2- oder 3-gliedrig, sein.

Beispielhaft seien Heteroalkylen-Gruppen wie -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-, -(CH₂)-O-, -(CH₂)₂-O-, -(CH₂)₃-O-, -(CH₂)₄-O-, -O-(CH₂)-, -O-(CH₂)₂-, -O-(CH₂)₃-, -O-(CH₂)₄-, -C(C₂H₅)(H)-O-, -O-C(C₂H₅)(H)-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-NH- und -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂ genannt.

Sofern einer oder mehrere der vorstehend genannten Substituenten eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe aufweisen, kann diese bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -C(H)(CH₃)-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -C(H)(C(H)(CH₃)₂)- und -C(C₂H₅)(H)-.

Gesättigte oder ungesättigte C₁₋₁₀ aliphatischen Reste können für einen C₁₋₁₀-Alkyl-, C₂₋₁₀-Alkenyl- oder C₂₋₁₀-Alkynyl-Rest stehen. C₂₋₁₀-Alkenyl-Reste weisen wenigstens eine, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-C-Doppelbindungen und C₂₋₁₀-Alkynyl-Reste wenigstens eine, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-C-Dreifachbindungen auf.

Bevorzugt sind C₁₋₁₀-Alkyl-Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Methylbut-1-yl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, sec-Pentyl, neo-Pentyl, 4-Methylpent-1-yl, (3,3)-Dimethylbut-1-yl, n-Hexyl, n-Heptyl, 2-Heptyl, 3-Heptyl, 4-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, 2-Nonyl, 3-Nonyl, 4-Nonyl, 5-Nonyl und (2,6)-Dimethylhept-4-yl, die ggf. mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -O-Phenyl, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-CH(CH₃)₂, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -OCF₃ und -SCF₃ substituiert sein können.

Ebenfalls bevorzugt sind C₂₋₁₀-Alkenyl-Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylpropen-1-yl, 3-Methylbut-2-en-1-yl, (3,3)-Dimethylbut-1-enyl, 2-Methylbuten-2-yl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Hexenyl, 1-Heptenyl und 1-Octenyl, die ggf. mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -OCF₃ und -SCF₃ substituiert sein können.

Weiterhin bevorzugt sind C₂₋₁₀-Alkynyl-Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (3,3)-Dimethylbut-1-ynyl, 4-Methylpent-1-ynyl, 1-Hexynyl, Ethynyl, 1-Propynyl, 2-Propynyl, 1-Butynyl, 2-Butynyl, 3-Butynyl, 1-Pentynyl, 2-Pentynyl, 3-Pentynyl und 4-Pentynyl, die ggf. mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -OCF₃ und -SCF₃ substituiert sein können.

Besonders bevorzugte ggf. substituierte C₁₋₁₀ aliphatische Rest sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂Cl, -CCl₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CN, -CH₂OCH₃, -CH₂OCF₃, -CH₂SF₃, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -CH₂SH, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(C₂H₅)₂, -CH₂N(CH₃)(C₂H₅), Ethyl, -CF₂CH₃, -CHF-CF₂Cl, -CF₂CFCl₂, -CFCl-CF₂Cl, -CFCl-CFCl₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(C₂H₅)₂, -CH₂CH₂N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂CF₃, -C₂F₅, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, -CH₂CH₂CN, n-Propyl, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂SH, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂N(C₂H₅)₂, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂CH₂OCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF(CF₃)₂, Isopropyl, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂SF₃, -CH₂CH₂OCF₃, -CH(CH₃)(OCH₃), -CH(CH₃)(SCH₃), n-Butyl, -CF₂CF₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂O-C(=O)-CH₃, -CH₂O-C(=O)-C₂H₅, -CH₂O-C(=O)-CH(CH₃)₂, -CH₂O-C(=O)-C(CH₃)₃, -CH₂-C(=O)-OCH₃, -CH₂-C(=O)-O-C₂H₅, -CH₂-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂O-C₂H₅, -CH₂CH₂O-Phenyl, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, sec-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylbuten-2-yl, (1,1,2)-Trifluor-1-butenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, -CF=CF₂, -CCl=CCl₂, -CH₂CF=CF₂, -CH₂CCl=CCl₂, -C≡C-I, -C≡C-F und -C≡C-Cl.

Sofern einer oder mehrere der vorstehend genannten Substituenten für einen (hetero)cycloaliphatischen Rest stehen, der ggf. mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert sein kann, kann dieser bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Imidazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydropyranyl, Oxetanyl, (1,2,3,6)-Tetrahydropyridinyl, Azepanyl, Azocanyl, Diazepanyl, Dithiolanyl, (1,3,4,5)-Tetrahydropyrido[4,3-b]indolyl, (3,4)-Dihydro-1H-isochinolinyl, (1,3,4,9)-Tetrahydro[b]-carbolinyl und (1,3)-Thiazolidinyl.

Als geeignete (hetero)cycloaliphatische Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können, und mit einem mono- bzw. bityklischem Ringsystem kondensiert sind, seien beispielhaft (4,5,6,7)-Tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridinyl, (2,3)-Dihydro-1H-indenyl, 3-Aza-bicyclo[3.1.1]heptyl, 3-Aza-bicyclo[3.2.1]octyl, 6-Aza-bicyclo[3.3.1]heptyl, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octyl, Isoindolyl, Indolyl, (1,2,3,4)-Tetrahydrochinolyl, (1,2,3,4)-Tetrahydroisochinolyl, (2,3)-Dihydro-1H-isoindolyl, (1,2,3,4)-Tetrahydronaphthyl, (2,3)-Dihydro-benzo[1.4]dioxinyl, Benzo[1.3]dioxolyl, (1,4)-Benzodioxanyl, (2,3)-dihydrothieno[3,4-b][1,4]dioxinyl, (3,4)-Dihydro-2H-benzo[1.4]oxazinyl, Octahydro-1H-isoindolyl und Octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrolyl genannt.

(Hetero)cycloaliphatische Reste können im Sinne der vorliegenden Erfindung mit einem weiteren (hetero)cycloaliphatischen Rest über ein gemeinsames Kohlenstoffatom in beiden Ringen einen spirozyklischen Rest bilden.

Als geeignete spirozyklischer Reste seien beispielsweise ein 6-Aza-spiro[2.5]octyl-Rest, 8-Azaspiro[4.5]decyl-Rest und ein 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enyl-Rest genannt.

Besonders bevorzugt können die (hetero)cycloaliphatischen Reste ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo (=O), Thioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, =CH₂, -CH₂-O-CH₂-Oxetanyl, -O-CH₂-Oxetanyl, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-NH-C₂H₅, -N-[C(=O)-C₂H₅]-Phenyl, -N-[C(=O)-CH₃]-Phenyl, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃, -NH-Phenyl, -N(CH₃)-Phenyl, -N(C₂H₅)-Phenyl, -N(C₂H₅)₂-Phenyl, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, (4,5)-Dihydroisoxazolyl, Thiazolyl, (1,2,5)-Thiadiazolyl, Thiophenyl, Phenethyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -(CH₂)-Pyridinyl, Pyridinyl, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein, wobei

jeweils der zyklische Teil der Reste Oxetanyl, (4,5)-Dihydroisoxazolyl, Thiazolyl, (1,2,5)-Thiadiazolyl, Thiophenyl, Phenethyl, -N-[C(=O)-C₂H₅]-Phenyl, -N-[C(=O)-CH₃]-Phenyl, -NH-Phenyl, -N(CH₃)-Phenyl, -N(C₂H₅)-Phenyl, -(CH₂)-Pyridinyl, Pyridinyl, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann.

Sofern einer oder mehrere der vorstehend genannten Substituenten für einen Aryl-Rest stehen, kann dieser bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Phenyl und Naphthyl (1-Naphthyl und 2-Naphthyl).

Sofern einer oder mehrere der vorstehend genannten Substituenten für einen Heteroaryl-Rest stehen, kann dieser bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Tetrazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Triazolyl, Pyridinyl, Imidazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzo[b]furanyl, Benzo[b]thiophenyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indazolyl, Chinoxalanyl, Chinolanyl und Isochinolanyl.

Als geeignete Aryl- und Heteroaryl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können, und mit einem mono- bzw. bicyklischem Ringsystem kondensiert sind, seien beispielhaft Isoindolyl, Indolyl, (1,2,3,4)-Tetrahydrochinolyl, (1,2,3,4)-Tetrahydroisochinolyl, (2,3)-Dihydro-1H-isoindolyl, (1,2,3,4)-Tetrahydronaphthyl, (2,3)-Dihydro-benzo[1.4]dioxinyl, (2,3)-Dihydrothieno[3,4-b][1,4]dioxinyl, Benzo[1.3]dioxolyl und (1,4)-Benzodioxanyl genannt.

Besonders bevorzugt können die Aryl- oder Heteroaryl-Reste ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-

Pentyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O)₂-C₂H₅, -NH-S(=O)₂-CH(CH₃)₂, -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann.

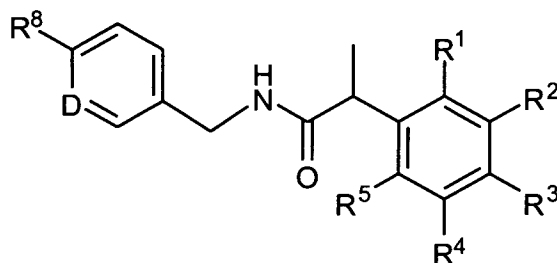
Sofern ein polyzyklisches Ringsystem wie beispielsweise ein bicyklisches Ringsystem vorliegt, können die verschiedenen Ringe, jeweils unabhängig voneinander, einen unterschiedlichen Sättigungsgrad aufweisen, d.h. gesättigt oder ungesättigt sein. Bevorzugt ist ein polyzyklisches Ringsystem ein bicyklisches Ringsystem.

Beispielhaft für Aryl-Reste, die mit einem mono- bzw. polyzyklischen Ringsystem kondensiert sind, seien (1,3)-Benzodioxolyl und (1,4)-Benzodioxanyl genannt.

Sofern einer oder mehrere der vorstehend genannten Substituenten ein mono- oder polyzyklisches Ringsystem aufweisen, kann dieses bevorzugt mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo (=O), Thioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten

unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,



Ia,

worin

D für N oder CH steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus –CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und –CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R² und R³ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-

N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R³ und R⁴ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R⁴ und R⁵ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R¹, R², R³, R⁴ und R⁵, unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; -CF₃; -CN; -OR¹⁶; -SR¹⁷; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R⁸ für -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; tert-Butyl oder -C(CH₃)₂(CH₂OH) steht;

R¹⁶ und R¹⁷, unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, Ethyl, -CF₂-CH₃, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Heptyl, 4-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, 5-Nonyl, (2,6)-Dimethyl-hept-4-yl, 3-Methyl-butyl,

n-Hexyl und (3,3)-Dimethylbutyl stehen;

R^{28} für F; Cl; Br; I; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl steht;

R^{29} und R^{30} , unabhängig voneinander, jeweils für $-NH-C(=O)-R^{31}$; $-NH_2$; $-NH-S(=O)_2-R^{32}$; $-NH-C(=O)-O-R^{33}$; $-S-R^{34}$ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

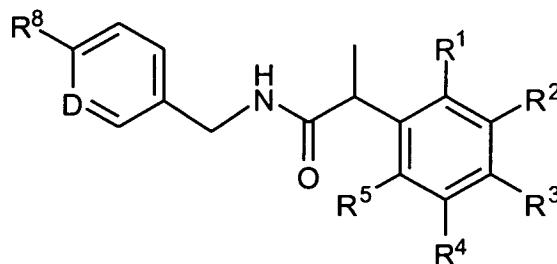
R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} und R^{67} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl stehen; und

R^{71} für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl und Pyridinyl, wobei der Rest jeweils über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-CH(CH_3)_2$, $-S-C(CH_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, $-O$ -Phenyl, $-O$ -Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,



Ia,

worin

D für N oder CH steht;

R^1 und R^2 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus –CH=N-NH–; –CH=N-NR⁷¹–; –S-C(=S)-NH–; –O-C(=S)-NH–; –S-C(=O)-NH–; –O-C(=O)-NH–; –S-C(=S)-NR⁶³–; –O-C(=S)-NR⁶³–; –S-C(=O)-NR⁶³–; –O-C(=O)-NR⁶³–; –S-CH=N–; –S-CR²⁹=N–; –N=CH-O–; –N=CR³⁰-O–; –NH-C(=O)-NH–; –NH-C(=S)-NH–; –NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵–; –NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵–; –O-CH₂-C(=O)-NH–; –O-CH₂-O–; –O-CH₂-CH₂-O–, –O-CH₂-CH₂-CH₂-O–; –O-CH₂-CH₂-NH– und –CH=CH-N=CH– stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^2 und R^3 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus –CH=N-NH–; –CR²⁸=N-NH–; –CH=N-NR⁶²–; –CR²⁸=N-NR⁶²–; –S-C(=S)-NH–; –O-C(=S)-NH–; –S-C(=O)-NH–; –O-C(=O)-NH–; –S-C(=S)-NR⁶³–; –O-C(=S)-NR⁶³–; –S-C(=O)-NR⁶³–; –O-C(=O)-NR⁶³–; –S-CH=N–; –S-CR²⁹=N–; –N=CH-O–; –N=CR³⁰-O–; –N=CH-NH–; –N=CH-NR⁶⁴–; –NH-C(=O)-NH–; –NH-C(=S)-NH–; –NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵–; –NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵–; –N=N-NH–; –N=N-NR⁶⁷–; –O-CH₂-C(=O)-NH–; –O-CH₂-O–; –CH₂-CH₂-NH–, –CH₂-CH₂-CH₂-NH–, –CH₂-C(=O)-NH–, –CH₂-CH₂-C(=O)-NH–; –O-CH₂-CH₂-O–; –O-CH₂-CH₂-CH₂-O–; –N=N-CH=CH–; –N=CH-N=CH–; –N=CH-CH=N–; –CH=CH-CH=N–; –CH=CH-N=CH–; –CH=N-N=CH– und –O-CH₂-CH₂-NH– stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{67}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^4 und R^5 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , unabhängig voneinander, jeweils für H; $-\text{OR}^{16}$; $-\text{SR}^{17}$; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R^{16} und R^{17} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{28} für F; Cl; Br oder I steht;

R^{29} und R^{30} , unabhängig voneinander, jeweils für $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{31}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{32}$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{33}$ oder $-\text{S}-\text{R}^{34}$ stehen;

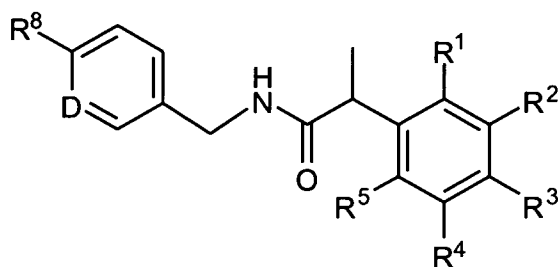
R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

und R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} und R^{67} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl stehen; und

R^{71} für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl und Pyridinyl, wobei der Rest jeweils über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-CH(CH_3)_2$, $-S-C(CH_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, $-O$ -Phenyl, $-O$ -Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,



Ia,

worin

D für N oder CH steht;

R^1 und R^2 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$ und $-N=CR^{30}-O-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^2 und R^3 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CH=N-NH-$; $-CR^{28}=N-NH-$; $-S-C(=S)-NH-$; $-O-C(=S)-NH-$; $-S-C(=O)-NH-$; $-O-C(=O)-NH-$; $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$; $-N=CR^{30}-O-$; $-N=CH-NH-$; $-NH-C(=O)-NH-$; $-NH-C(=S)-NH-$; $-N=N-NH-$; $-O-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-N=CH-CH=N-$; $-CH=CH-CH=N-$; $-CH=CH-N=CH-$; $-CH=N-N=CH-$ und $-O-CH_2-CH_2-NH-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CH=N-NH-$; $-CR^{28}=N-NH-$; $-S-C(=S)-NH-$; $-O-C(=S)-NH-$; $-S-C(=O)-NH-$; $-O-C(=O)-NH-$; $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$; $-N=CR^{30}-O-$; $-N=CH-NH-$; $-NH-C(=O)-NH-$; $-NH-C(=S)-NH-$; $-N=N-NH-$; $-O-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-N=CH-CH=N-$; $-CH=CH-CH=N-$; $-CH=CH-N=CH-$; $-CH=N-N=CH-$ und $-O-CH_2-CH_2-NH-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^4 und R^5 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$ und $-N=CR^{30}-O-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , unabhängig voneinander, jeweils für H; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R^8 für $-SF_5$; $-O-CF_3$; $-CF_3$; tert-Butyl oder $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ steht;

R^{16} und R^{17} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{28} für F; Cl; Br oder I steht;

R^{29} für $-NH-C(=O)-R^{31}$; $-NH_2$; $-NH-S(=O)_2-R^{32}$; $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ oder $-S-R^{34}$ steht;

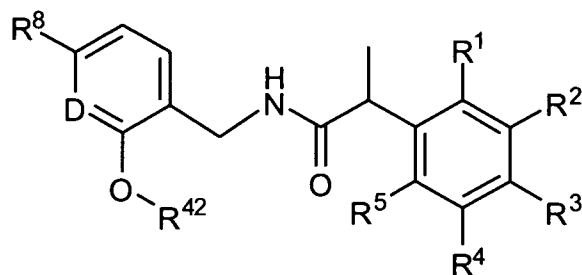
R^{30} für $-NH_2$ steht;

R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen; und

R^{71} für einen Phenyl-Rest steht, der über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,



Ib,

worin

D für N oder CH steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus – CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und –CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R² und R³ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH, -CH₂-C(=O)-NH, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{67}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^4 und R^5 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{OR}^{16}$; $-\text{SR}^{17}$; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R^8 für $-\text{SF}_5$; $-\text{O}-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_3$; tert-Butyl oder $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$ steht;

R^{16} und R^{17} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, Ethyl, $-\text{CF}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Heptyl, 4-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, 5-Nonyl, (2,6)-Dimethyl-hept-4-yl, 3-Methyl-butyl, n-Hexyl und (3,3)-Dimethylbutyl stehen;

R^{28} für F; Cl; Br; I; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl steht;

R^{29} und R^{30} , unabhängig voneinander, jeweils für $-NH-C(=O)-R^{31}$; $-NH_2$; $-NH-S(=O)_2-R^{32}$; $-NH-C(=O)-O-R^{33}$; $-S-R^{34}$ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{42} für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-CH_2-O-CH_3$, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Hexyl, (3,3)-Dimethylbutyl, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-C_2H_5$ und $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$ steht;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2,3-Dihydro-1H-indenyl, Cyclopropyl, Oxetanyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Imidazolidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydrothiophenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Azepanyl, Diazepanyl, Azocanyl und Thiomorpholinyl, der jeweils ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl substituiert sein kann, steht;

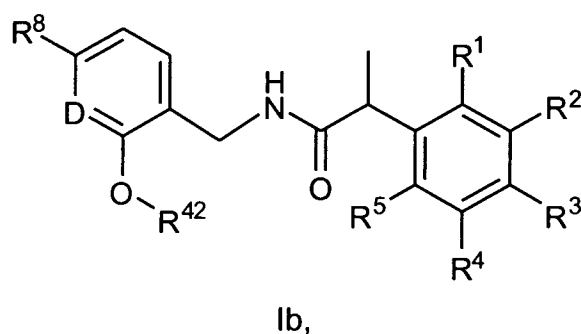
R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} und R^{67} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl stehen; und

R^{71} für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl und Pyridinyl, wobei der Rest jeweils über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus

der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,



worin

D für N oder CH steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus – CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und –CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^2 und R^3 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-; -CH₂-CH₂-CH₂-NH, -CH₂-C(=O)-NH, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-; -CH₂-CH₂-CH₂-NH, -CH₂-C(=O)-NH, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^4 und R^5 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , unabhängig voneinander, jeweils für H; -OR¹⁶; -SR¹⁷; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R⁸ für -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; tert-Butyl oder -C(CH₃)₂(CH₂OH) steht;

R¹⁶ und R¹⁷, unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R²⁸ für F; Cl; Br oder I steht;

R²⁹ und R³⁰, unabhängig voneinander, jeweils für -NH-C(=O)-R³¹; -NH₂; -NH-S(=O)₂-R³²; -NH-C(=O)-O-R³³ oder -S-R³⁴ stehen;

R³¹, R³², R³³ und R³⁴, unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R⁴² für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Hexyl und (3,3)-Dimethylbutyl;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, der jeweils ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl substituiert sein kann, steht;

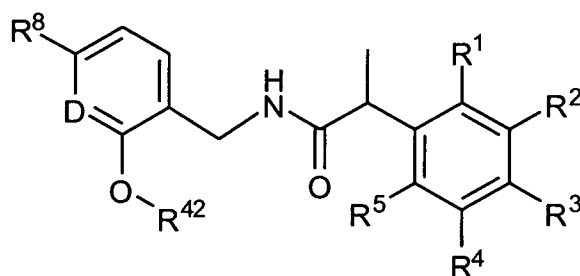
R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶ und R⁶⁷, unabhängig voneinander, jeweils für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl stehen; und

R⁷¹ für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl und Pyridinyl, wobei der Rest jeweils über eine -(CH₂)-, -(CH₂)₂- oder -(CH₂)₃-Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus

der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,



Ib,

worin

D für N oder CH steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O- und -N=CR³⁰-O- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R² und R³ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -N=N-NH-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH-

und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R³ und R⁴ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -N=N-NH-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R⁴ und R⁵ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O- und -N=CR³⁰-O- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R¹, R², R³, R⁴ und R⁵, unabhängig voneinander, jeweils für H; -OR¹⁶; -SR¹⁷; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R⁸ für -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; tert-Butyl oder -C(CH₃)₂(CH₂OH) steht;

R¹⁶ und R¹⁷, unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R²⁸ für F; Cl; Br oder I steht;

R²⁹ für -NH-C(=O)-R³¹; -NH₂; -NH-S(=O)₂-R³²; -NH-C(=O)-O-R³³ oder -S-R³⁴ steht;

R³⁰ für -NH₂ steht;

R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

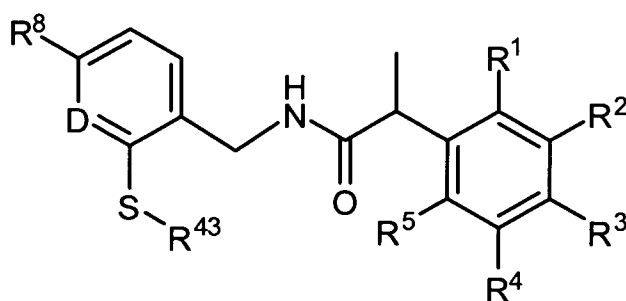
R^{42} für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Hexyl und (3,3)-Dimethylbutyl;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, der jeweils ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl substituiert sein kann, steht;

R^{71} für einen Phenyl-Rest steht, der über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Ic,



Ic,

worin

D für N oder CH steht;

R^1 und R^2 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus –
 $\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^2 und R^3 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{67}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{67}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^4 und R^5 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{OR}^{16}$; $-\text{SR}^{17}$; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R^8 für $-\text{SF}_5$; $-\text{O}-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_3$; tert-Butyl oder $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$ steht;

R^{16} und R^{17} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, Ethyl, $-\text{CF}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{C}_2\text{F}_5$, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Heptyl, 4-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, 5-Nonyl, (2,6)-Dimethyl-hept-4-yl, 3-Methyl-butyl, n-Hexyl und (3,3)-Dimethylbutyl stehen;

R^{28} für F; Cl; Br; I; $-\text{CF}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{NH}_2$ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl steht;

R^{29} und R^{30} , unabhängig voneinander, jeweils für $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{31}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{32}$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{33}$; $-\text{S}-\text{R}^{34}$ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R⁴³ für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CH₂-O-CH₃, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Hexyl, (3,3)-Dimethylbutyl, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-C₂H₅ und -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃ steht;

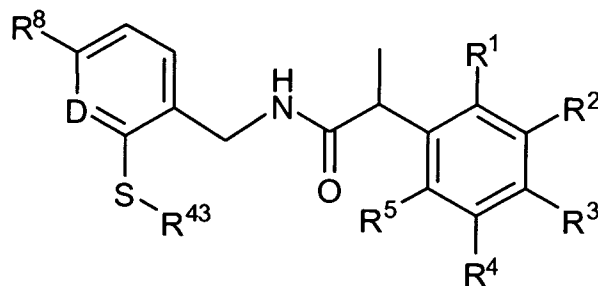
oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2,3-Dihydro-1H-indenyl, Cyclopropyl, Oxetanyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Imidazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Azepanyl, Diazepanyl, Azocanyl und Thiomorpholinyl, der jeweils ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl substituiert sein kann, steht;

R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶ und R⁶⁷, unabhängig voneinander, jeweils für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CF₃, -CH₂-CF₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl stehen; und

R⁷¹ für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl und Pyridinyl, wobei der Rest jeweils über eine -(CH₂)-, -(CH₂)₂- oder -(CH₂)₃-Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Ic,



Ic,

worin

D für N oder CH steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus –CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und –CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R² und R³ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{67}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^4 und R^5 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , unabhängig voneinander, jeweils für H; $-\text{OR}^{16}$; $-\text{SR}^{17}$; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R^8 für $-\text{SF}_5$; $-\text{O}-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_3$; tert-Butyl oder $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$ steht;

R^{16} und R^{17} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{28} für F; Cl; Br oder I steht;

R^{29} und R^{30} , unabhängig voneinander, jeweils für $-NH-C(=O)-R^{31}$; $-NH_2$; $-NH-S(=O)_2-R^{32}$; $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ oder $-S-R^{34}$ stehen;

R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{43} für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Hexyl und (3,3)-Dimethylbutyl;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, der jeweils ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl substituiert sein kann, steht;

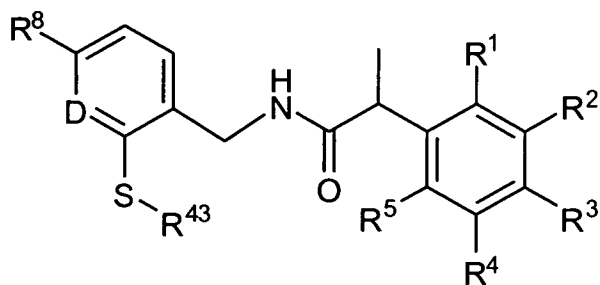
R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} und R^{67} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl stehen; und

R^{71} für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl und Pyridinyl, wobei der Rest jeweils über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-CH(CH_3)_2$, $-S-C(CH_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, $-O-Phenyl$, $-O-Benzyl$, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem

beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Ic,



Ic,

worin

D für N oder CH steht;

R^1 und R^2 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$ und $-N=CR^{30}-O-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^2 und R^3 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CH=N-NH-$; $-CR^{28}=N-NH-$; $-S-C(=S)-NH-$; $-O-C(=S)-NH-$; $-S-C(=O)-NH-$; $-O-C(=O)-NH-$; $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$; $-N=CR^{30}-O-$; $-N=CH-NH-$; $-NH-C(=O)-NH-$; $-NH-C(=S)-NH-$; $-N=N-NH-$; $-O-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-N=CH-CH=N-$; $-CH=CH-CH=N-$; $-CH=CH-N=CH-$; $-CH=N-N=CH-$ und $-O-CH_2-CH_2-NH-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CH=N-NH-$; $-CR^{28}=N-NH-$; $-S-C(=S)-NH-$; $-O-C(=S)-NH-$; $-S-C(=O)-NH-$; $-O-C(=O)-NH-$; $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$; $-N=CR^{30}-O-$; $-N=CH-NH-$; $-NH-C(=O)-NH-$; $-NH-C(=S)-NH-$; $-N=N-NH-$; $-O-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-N=CH-CH=N-$; $-CH=CH-CH=N-$; $-CH=CH-N=CH-$; $-CH=N-N=CH-$

und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R⁴ und R⁵ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O- und -N=CR³⁰-O- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste R¹, R², R³, R⁴ und R⁵, unabhängig voneinander, jeweils für H; -OR¹⁶; -SR¹⁷; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R⁸ für -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; tert-Butyl oder -C(CH₃)₂(CH₂OH) steht;

R¹⁶ und R¹⁷, unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R²⁸ für F; Cl; Br oder I steht;

R²⁹ für -NH-C(=O)-R³¹; -NH₂; -NH-S(=O)₂-R³²; -NH-C(=O)-O-R³³ oder -S-R³⁴ steht;

R³⁰ für -NH₂ steht;

R³¹, R³², R³³ und R³⁴, unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R⁴³ für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Hexyl und (3,3)-Dimethylbutyl;

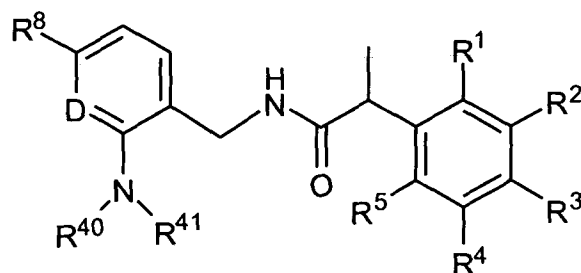
oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, der jeweils ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl substituiert sein kann, steht;

und

R^{71} für einen Phenyl-Rest steht, der über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Id,



Id,

worin

D für N oder CH steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus –CH=N-NH-; –CH=N-NR⁷¹-; –S-C(=S)-NH-; –O-C(=S)-NH-; –S-C(=O)-NH-; –O-C(=O)-NH-; –S-C(=S)-NR⁶³-; –O-C(=S)-NR⁶³-; –S-C(=O)-NR⁶³-; –O-C(=O)-NR⁶³-; –S-CH=N-; –S-CR²⁹=N-; –N=CH-O-; –N=CR³⁰-O-; –NH-C(=O)-NH-; –NH-C(=S)-NH-; –NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; –NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; –O-CH₂-C(=O)-NH-; –O-CH₂-O-; –O-CH₂-CH₂-O-, –O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; –O-CH₂-CH₂-NH- und –CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist.

oder R² und R³ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist.

oder R³ und R⁴ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist.

oder R⁴ und R⁵ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-

NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste R¹, R², R³, R⁴ und R⁵, unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; -CF₃; -CN; -OR¹⁶; -SR¹⁷; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R⁸ für -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; tert-Butyl oder -C(CH₃)₂(CH₂OH) steht;

R¹⁶ und R¹⁷, unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, Ethyl, -CF₂-CH₃, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Heptyl, 4-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, 5-Nonyl, (2,6)-Dimethyl-hept-4-yl, 3-Methyl-butyl, n-Hexyl und (3,3)-Dimethylbutyl stehen;

R²⁸ für F; Cl; Br; I; -CF₃; -CN; -NH₂ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl steht;

R²⁹ und R³⁰, unabhängig voneinander, jeweils für -NH-C(=O)-R³¹; -NH₂; -NH-S(=O)₂-R³²; -NH-C(=O)-O-R³³; -S-R³⁴ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R³¹, R³², R³³ und R³⁴, unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R⁴⁰ und R⁴¹, unabhängig voneinander, jeweils

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Hexyl, (3,3)-Dimethylbutyl, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$ und $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ stehen;

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2,3-Dihydro-1H-indenyl, Cyclopropyl, Oxetanyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Imidazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Azepanyl, Diazepanyl, Azocanyl und Thiomorpholinyl, der jeweils ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl substituiert sein kann, stehen;

oder

R^{40} und R^{41} jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 3-Aza-bicyclo[3.1.1]heptyl, 6-Aza-spiro[2.5]octyl, 3-Aza-bicyclo[3.2.1]octyl, 6-Aza-bicyclo[3.3.1]heptyl, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octyl, 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enyl, Azocanyl, Isoindolyl, Indolyl, (1,2,3,6)-Tetrahydropyridinyl, (4,5,6,7)-Tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Diazepanyl und Thiomorpholinyl bilden, dessen heterocycloaliphatischer Anteil jeweils unsubstituiert oder mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R^{57} substituiert sein kann;

R^{57} für $-\text{NHR}^{58}$, $-\text{NR}^{59}\text{R}^{60}$ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl steht;

R^{58} , R^{59} und R^{60} , unabhängig voneinander, jeweils für $-\text{C(=O)-R}^{61}$; für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl und Naphthyl, wobei der Rest jeweils über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ -Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, $-CF_3$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl substituiert sein kann, stehen;

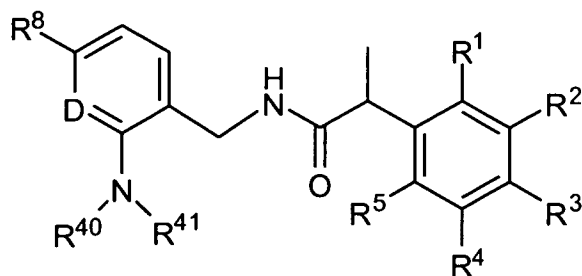
R^{61} für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl steht;

R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} und R^{67} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl stehen; und

R^{71} für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl und Pyridinyl, wobei der Rest jeweils über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ -Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, $-CF_3$, $-SF_5$, -OH, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, -SH, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-CH(CH_3)_2$, $-S-C(CH_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Id,



Id,

worin

D für N oder CH steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus – CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und –CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R² und R³ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{67}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^4 und R^5 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , unabhängig voneinander, jeweils für H; $-\text{OR}^{16}$; $-\text{SR}^{17}$; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R^8 für $-\text{SF}_5$; $-\text{O}-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_3$; tert-Butyl oder $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$ steht;

R^{16} und R^{17} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{28} für F; Cl; Br oder I steht;

R^{29} und R^{30} , unabhängig voneinander, jeweils für $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{31}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{32}$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{33}$ oder $-\text{S}-\text{R}^{34}$ stehen;

R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{40} und R^{41} jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny und Azepanyl bilden, dessen heterocycloaliphatischer Anteil jeweils unsubstituiert oder mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R^{57} substituiert sein kann;

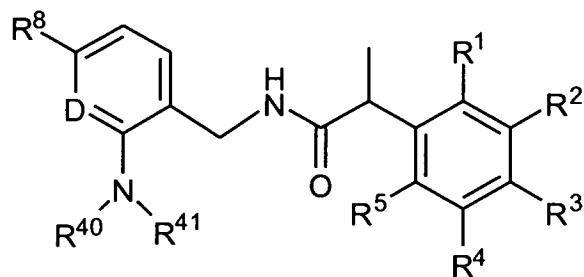
R^{57} für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl steht;

R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} und R^{67} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl stehen; und

R^{71} für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl und Pyridiny, wobei der Rest jeweils über eine $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, $-\text{O}-\text{Phenyl}$, $-\text{O}-\text{Benzyl}$, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Id,



Id,

worin

D für N oder CH steht;

R^1 und R^2 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O- und -N=CR³⁰-O- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^2 und R^3 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -N=N-NH-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -N=N-NH-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^4 und R^5 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$ und $-N=CR^{30}-O-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , unabhängig voneinander, jeweils für H; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R^8 für $-SF_5$; $-O-CF_3$; $-CF_3$; tert-Butyl oder $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ steht;

R^{16} und R^{17} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{28} für F; Cl; Br oder I steht;

R^{29} für $-NH-C(=O)-R^{31}$; $-NH_2$; $-NH-S(=O)_2-R^{32}$; $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ oder $-S-R^{34}$ steht;

R^{30} für $-NH_2$ steht;

R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{40} und R^{41} jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny und Azepanyl bilden, dessen heterocycloaliphatischer Anteil jeweils unsubstituiert oder mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R^{57} substituiert sein kann;

R^{57} für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl steht; und

R^{71} für einen Phenyl-Rest steht, der über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel I, Ia, Ib, Ic und Id, worin

R^1 und R^2 oder R^2 und R^3 oder R^3 und R^4 oder R^4 und R^5 zusammen mit den sie verbindenden Kohlenstoffatomen einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, der gesättigt, ungesättigt oder aromatisch ist, 1, 2 oder 3 Stickstoffatome als Ringglieder aufweist und unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Resten substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $=O$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-C_{1-5}$ -Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-C_{1-5}$ -Alkyl, $-C_{1-5}$ -Alkyl, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -Alkyl, $-NH-C_{1-5}$ -Alkyl, $-N(C_{1-5}-Alkyl)_2$, $-NH-S(=O)_2-C_{1-5}$ -Alkyl, $-NH-C(=O)-O-C_{1-5}$ -Alkyl, $-C(=O)-H$, $-C(=O)-C_{1-5}$ -Alkyl, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-5}$ -Alkyl, $-C(=O)-N-(C_{1-5}-Alkyl)_2$, $-O-Phenyl$, $-O-Benzyl$, Phenyl und Benzyl, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste $-O-Phenyl$, $-O-Benzyl$, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, $-OH$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-CN$, $-NO_2$, $-C_{1-5}$ -Alkyl, $-O-C_{1-5}$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, Phenyl und $-O-Benzyl$ substituiert sein kann,

und die übrigen Reste von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; $-SF_5$; $-NO_2$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-SH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-C(=O)-NH-OH$; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-H$; $-S(=O)_2-OH$; $-C(=NH)-NH_2$; $-C(=NH)-$

NH-R^9 ; $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$; $-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}^{10})(\text{NHR}^{11})$; $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{R}^{12}$; $-\text{NHR}^{13}$; $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$; $-\text{OR}^{16}$; $-\text{SR}^{17}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{18}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NHR}^{21}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{24}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{25}$; $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{26}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{27}$ oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest stehen;
 und die übrigen Variablen und Substituenten jeweils eine der im Zusammenhang mit ihrer Definition genannten Bedeutungen haben,

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel I, Ia, Ib, Ic und Id, worin

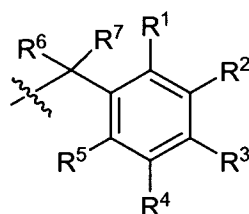
R^1 und R^2 oder R^2 und R^3 oder R^3 und R^4 oder R^4 und R^5 zusammen mit den sie verbindenden Kohlenstoffatomen einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, der gesättigt, ungesättigt oder aromatisch ist, 1, 2 oder 3 Stickstoffatome als Ringglieder aufweist und unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Resten substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, OH, =O, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , SF_5 , $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ und $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$,

und die übrigen Reste von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; $-\text{SF}_5$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{OH}$; $-\text{SH}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$; $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{R}^9$; $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$; $-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}^{10})(\text{NHR}^{11})$; $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{R}^{12}$; $-\text{NHR}^{13}$; $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$; $-\text{OR}^{16}$; $-\text{SR}^{17}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{18}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NHR}^{21}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{24}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{25}$; $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{26}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{27}$ oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder

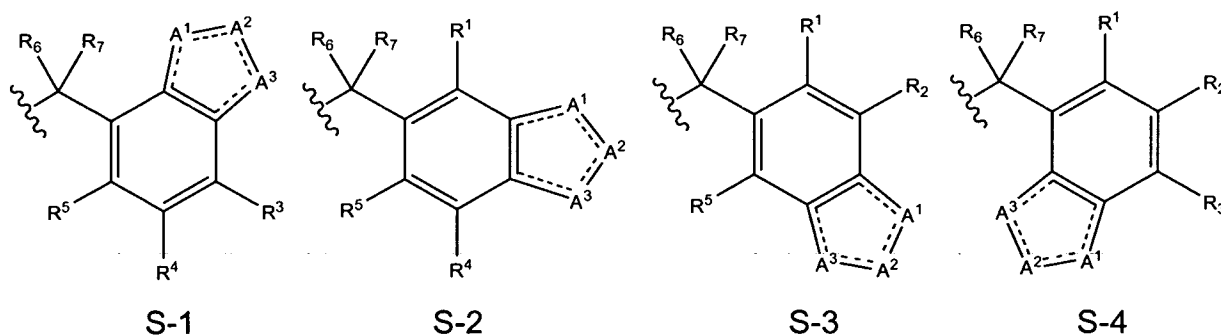
ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest stehen;
und die übrigen Variablen und Substituenten jeweils eine der im Zusammenhang mit ihrer Definition genannten Bedeutungen haben,

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel I, Ia, Ib, Ic und Id, worin die Teilstruktur



für eine der folgenden Substrukturen S-1 bis S-4 steht:

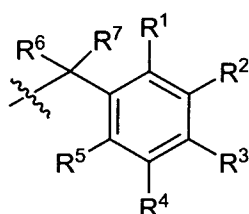


worin einer, zwei oder drei der Reste A¹, A² und A³ jeweils unabhängig voneinander für ein ggf. substituiertes Stickstoffatom stehen und die übrigen Reste jeweils unabhängig voneinander für ein ggf. substituiertes Kohlenstoffatom stehen.

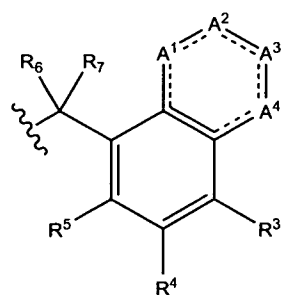
Bevorzugte Bedeutungen a) bis g) für A¹, A² und A³ sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst, wobei N und C, je nach Position ggf. vorhandener Doppelbindungen substituiert sein können, z.B. mit -H:

	A ¹	A ²	A ³
a)	N	C	C
b)	C	N	C
c)	C	C	N
d)	N	N	C
e)	N	C	N
f)	C	N	N
g)	N	N	N

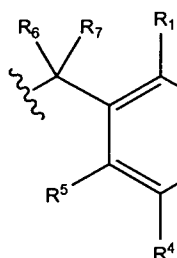
Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel I; Ia, Ib, Ic und Id, worin die Teilstruktur



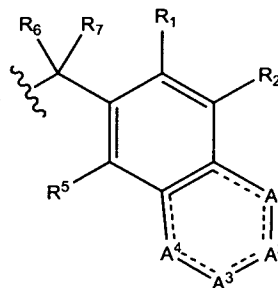
für eine der folgenden Substrukturen S-5 bis S-8 steht:



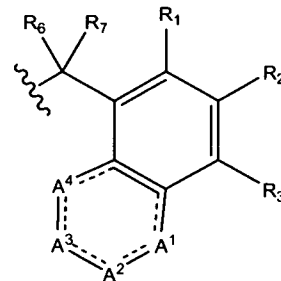
S-5



S-6



S-7



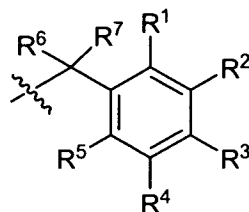
S-8

worin einer, zwei oder drei der Reste A¹, A², A³ und A⁴ jeweils unabhängig voneinander für ein ggf. substituiertes Stickstoffatom stehen und die übrigen Reste jeweils unabhängig voneinander für ein ggf. substituiertes Kohlenstoffatom stehen.

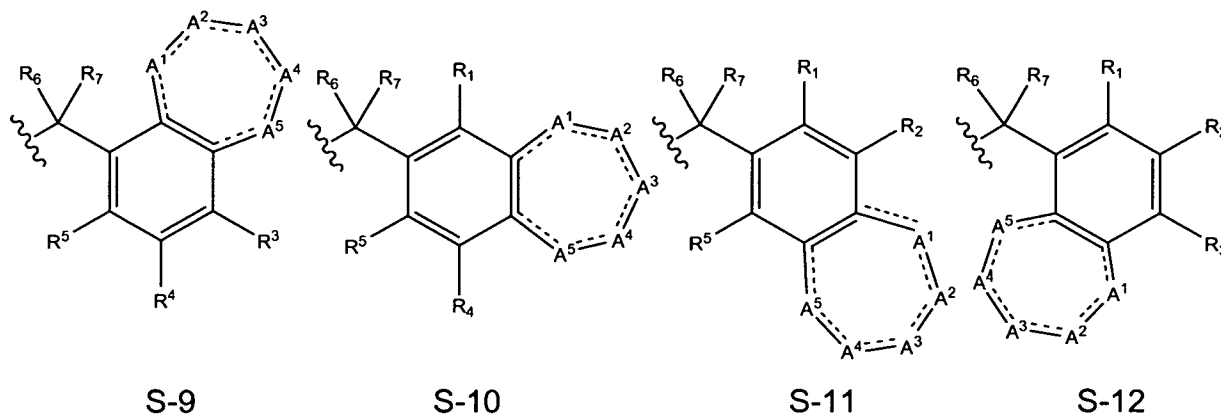
Bevorzugte Bedeutungen a) bis n) für A¹, A², A³ und A⁴ sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst, wobei N und C, je nach Position ggf. vorhandener Doppelbindungen substituiert sein können, z.B. mit -H:

	A ¹	A ²	A ³	A ⁴
a)	N	C	C	C
b)	C	N	C	C
c)	C	C	N	C
d)	C	C	C	N
e)	N	N	C	C
f)	N	C	N	C
g)	N	C	C	N
h)	C	N	N	C
i)	C	N	C	N
j)	C	C	N	N
k)	N	N	N	C
l)	N	N	C	N
m)	N	C	N	N
n)	C	N	N	N

Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel I, Ia, Ib, Ic und Id, worin die Teilstruktur



für eine der folgenden Substrukturen S-9 bis S-12 steht:



worin einer, zwei oder drei der Reste A^1 , A^2 , A^3 , A^4 und A^5 jeweils unabhängig voneinander für ein ggf. substituiertes Stickstoffatom stehen und die übrigen Reste jeweils unabhängig voneinander für ein ggf. substituiertes Kohlenstoffatom stehen.

Bevorzugte Bedeutungen a) bis o) für A^1 , A^2 , A^3 , A^4 und A^5 sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst, wobei N und C, je nach Position ggf. vorhandener Doppelbindungen substituiert sein können, z.B. mit -H:

	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
a)	N	C	C	C	C
b)	C	N	C	C	C
c)	C	C	N	C	C
d)	C	C	C	N	C
e)	C	C	C	C	N
f)	N	N	C	C	C
g)	N	C	N	C	C
h)	N	C	C	N	C
i)	N	C	C	C	N
j)	C	N	N	C	C
k)	C	N	C	N	C
l)	C	N	C	C	N
m)	C	C	N	N	C
n)	C	C	N	C	N
o)	C	C	C	N	N

Bei den Substrukturen S-1 bis S-12 steht "-----" jeweils für eine Einfach- oder eine Doppelbindung. Ein Fachmann erkennt, dass in Abhängigkeit von der Position ggf. vorhandener Doppelbindungen die Anzahl der ggf. vorhandenen Wasserstoffatome oder möglichen Substituenten variiert und dass innerhalb der Ringstruktur keine Doppelbindungen unmittelbar aufeinander folgen.

Die Substrukturen S-1 bis S-12 können an den Stickstoffatomen bzw. an den Kohlenstoffatomen in den Positionen A¹, A², A³, A⁴ bzw. A⁵ aufgrund der Lage der Einfachbindungen bzw. der Lage der ggf. vorhandenen Doppelbindungen Wasserstoffatome oder andere Substituenten aufweisen.

In einer bevorzugten Ausführungsform weisen die Substrukturen S-1 bis S-12 an den Kohlenstoff- bzw. an den Stickstoffatomen in den Positionen A¹, A², A³, A⁴ bzw. A⁵ insgesamt höchstens zwei, bevorzugter insgesamt höchstens einen von Wasserstoff verschiedenen Substituenten auf, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt

sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, =O, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH-S(=O)₂-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-H, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-N-(C₁₋₅-Alkyl)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann;

vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, OH, =O, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, -O-C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkyl,

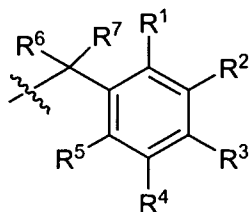
besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, OH, =O, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, Methoxy, Ethoxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Substrukturen S-1 bis S-12 ist der durch A¹, A², A³ und die ggf. vorhandenen Ringglieder A⁴ bzw. A⁵ gebildete Ring gesättigt, bis auf die Doppelbindung des anellierten Phenylrings, welcher die Substituenten R¹ bis R⁵ trägt.

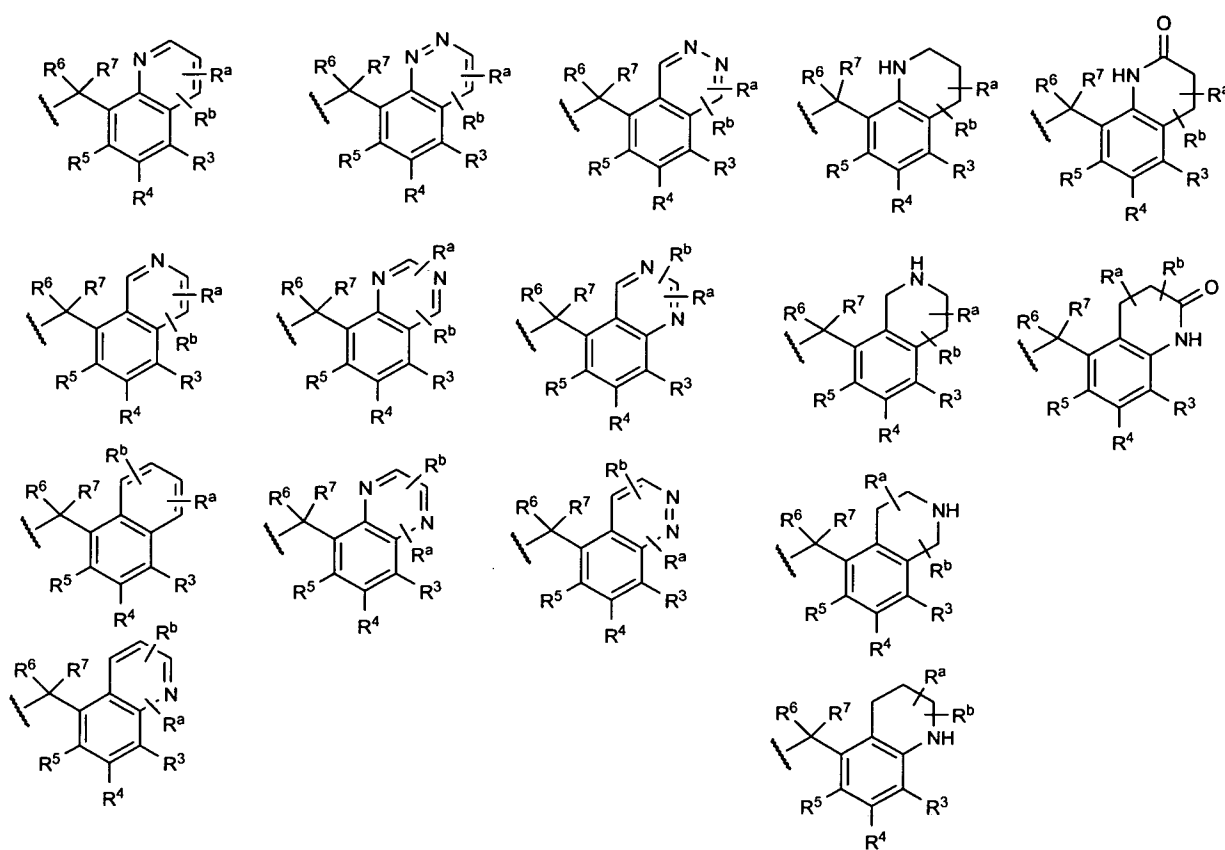
In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Substrukturen S-1 bis S-12 ist der durch A¹, A², A³ und die ggf. vorhandenen Ringglieder A⁴ bzw. A⁵ gebildete Ring wenigstens einfach ungesättigt, zusätzlich zu der Doppelbindung des anellierten Phenylrings, welcher die Substituenten R¹ bis R⁵ trägt.

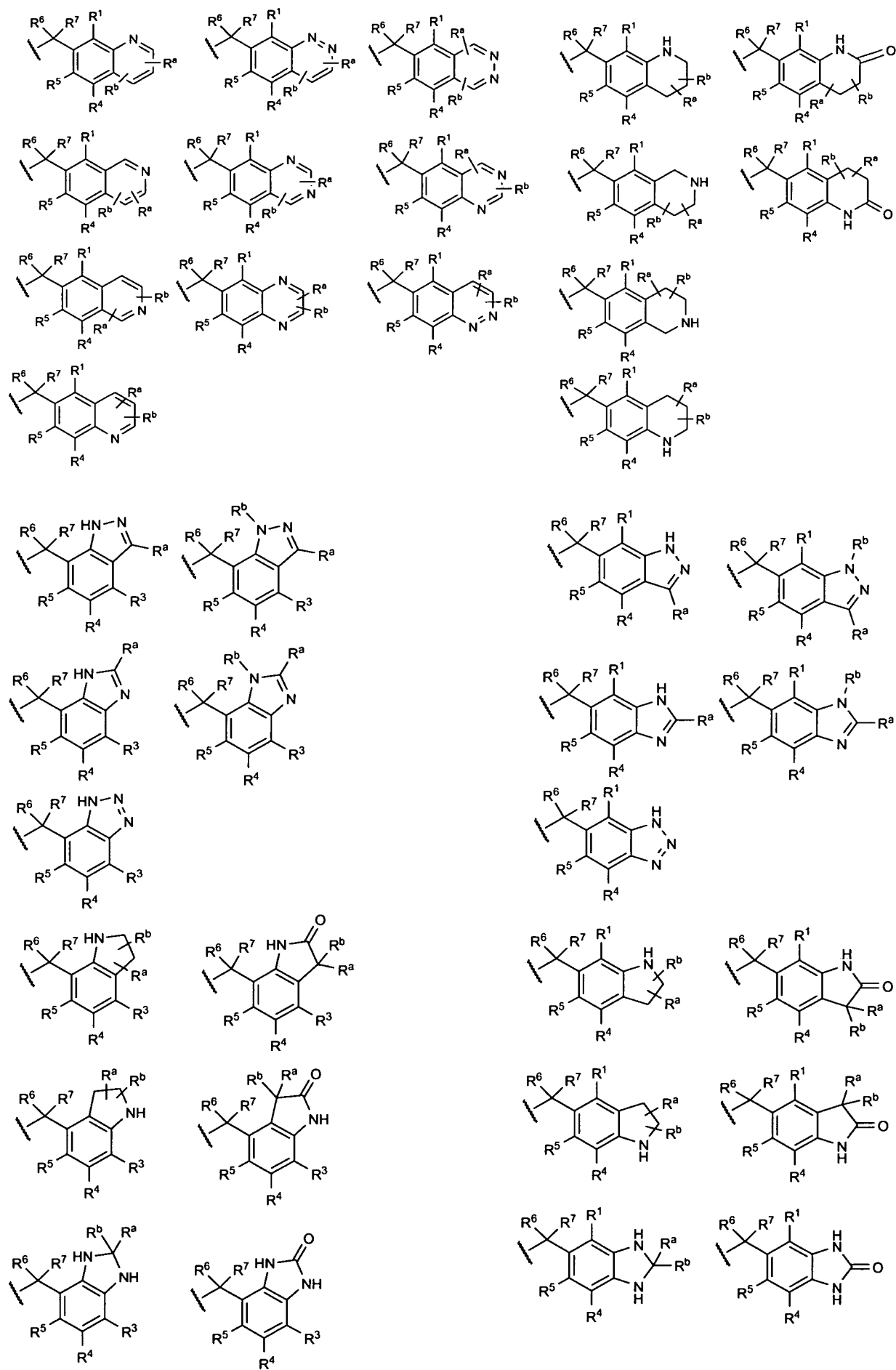
In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Substrukturen S-1 bis S-12 ist der durch A¹, A², A³ und die ggf. vorhandenen Ringglieder A⁴ bzw. A⁵ gebildete Ring aromatisch.

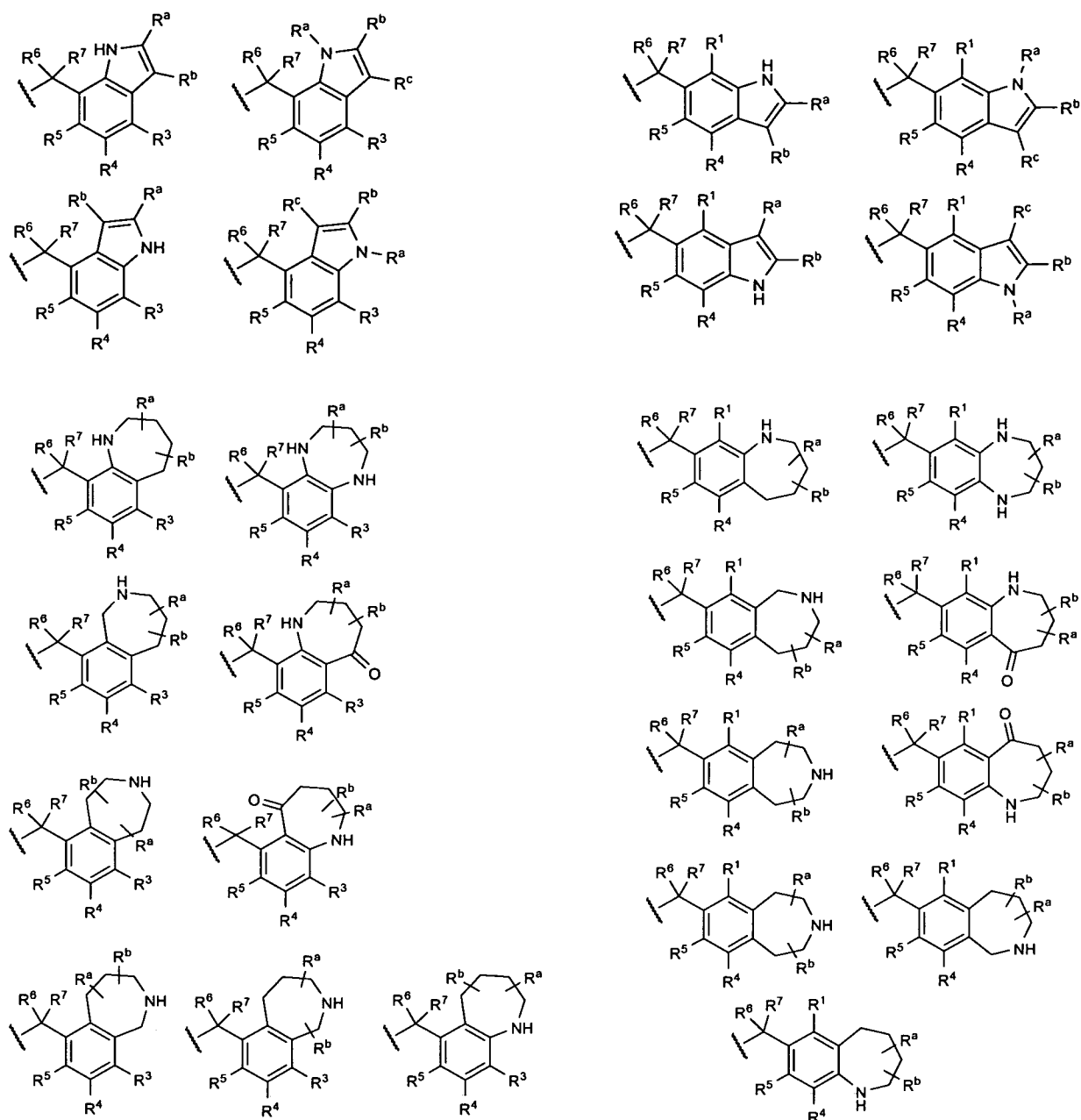
Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel I worin die Teilstruktur



für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus







,

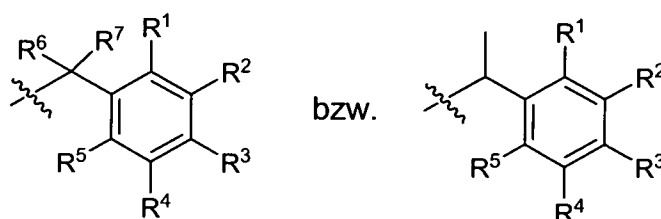
worin R^a und R^b , unabhängig voneinander, jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, F, Cl, Br, I, -CN, =O, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH-S(=O)₂-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-H, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-N-(C₁₋₅-Alkyl)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -

CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann;

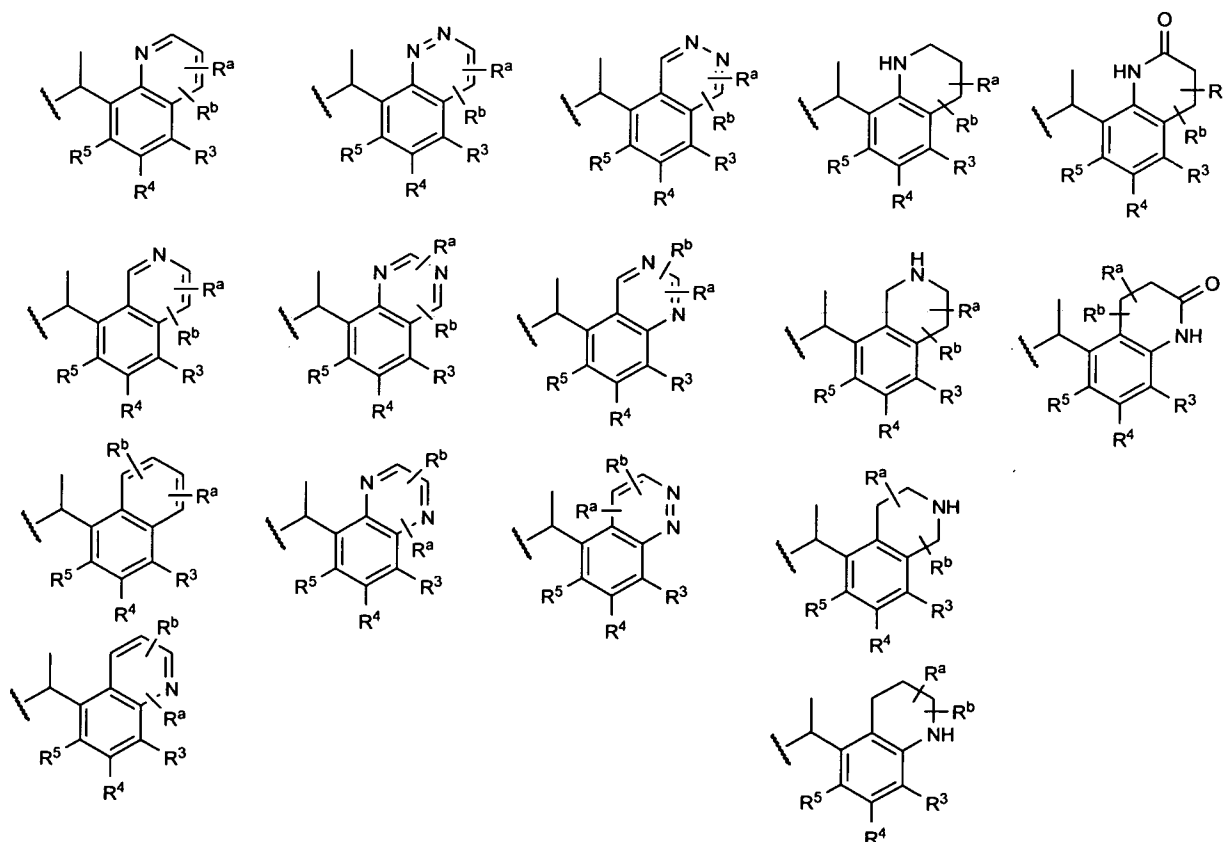
vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, -O-C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkyl,

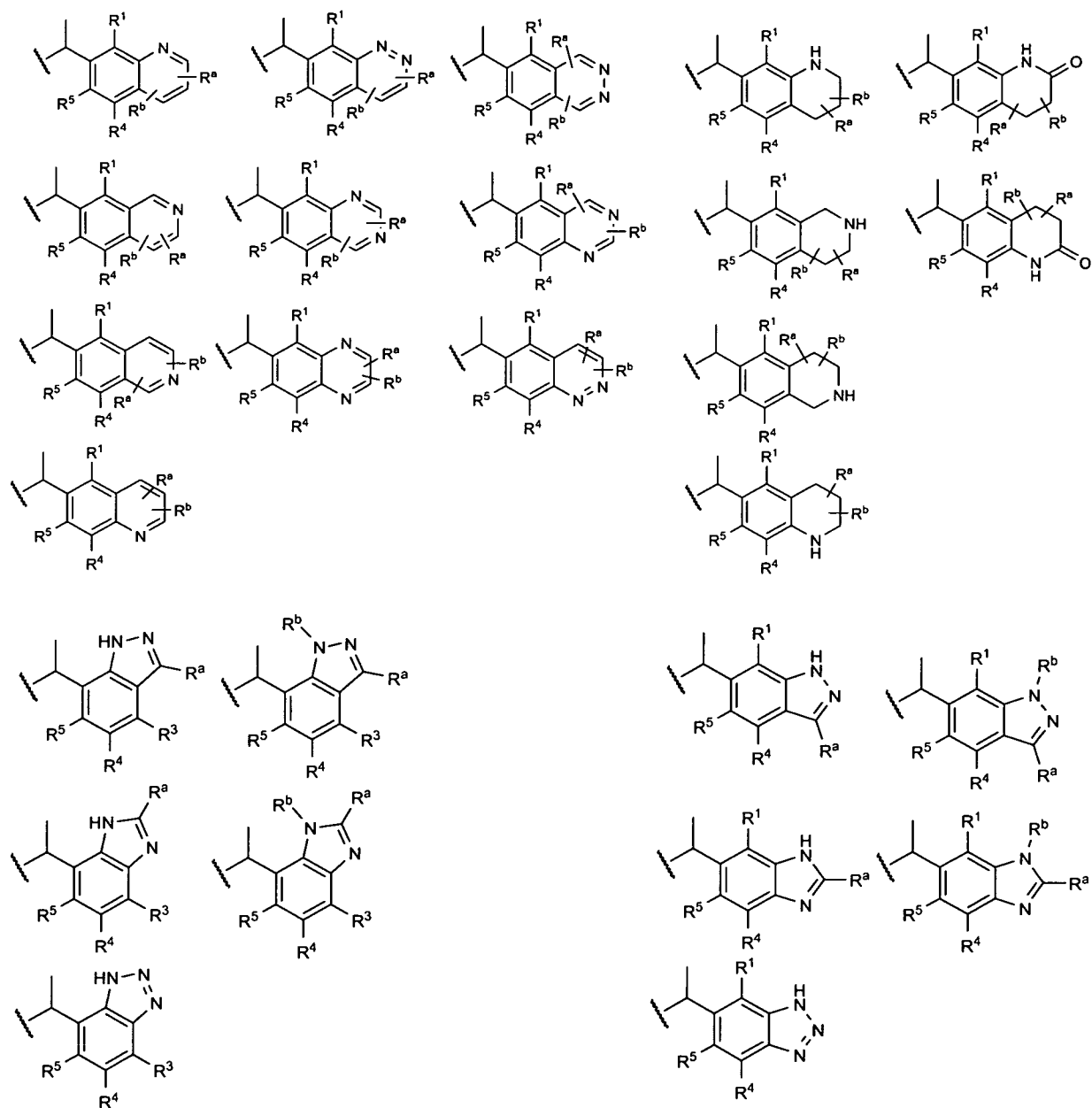
und besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, OH, =O, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, Methoxy, Ethoxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl.

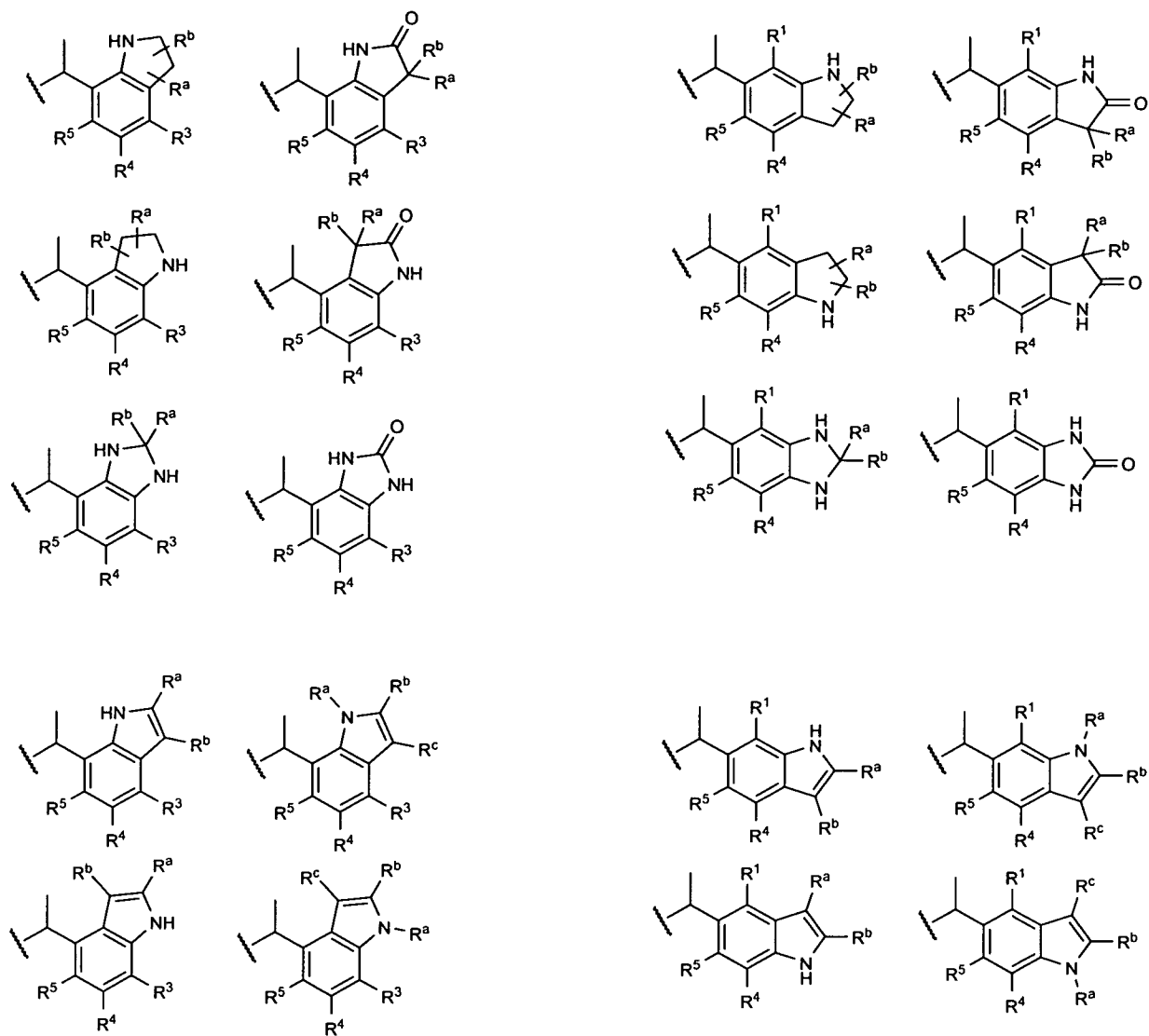
Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel I, Ia, Ib, Ic, Id, worin die Teilstruktur

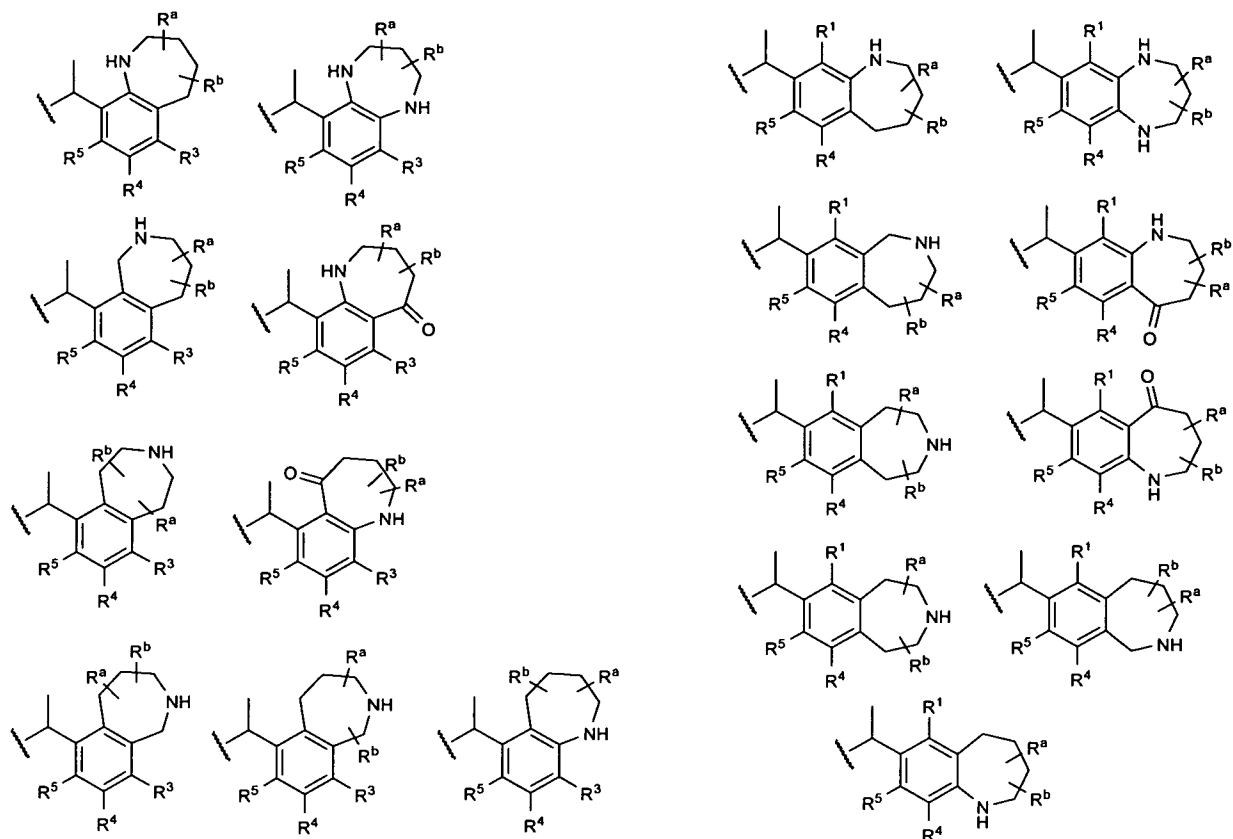


für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus









worin R^a und R^b, unabhängig voneinander, jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, F, Cl, Br, I, -CN, =O, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH-S(=O)₂-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-H, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-N-(C₁₋₅-Alkyl)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann; vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, -O-C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkyl und besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, OH, =O, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, Methoxy, Ethoxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl.

Noch weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln I, Ia, Ib, Ic und Id ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- [1] 2-(Benzo[d]oxazol-5-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [2] 2-(Benzo[d]oxazol-6-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [3] 2-(Benzo[d]oxazol-7-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [4] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)propanamid,
- [5] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)propanamid,
- [6] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)propanamid,
- [7] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(7-methoxybenzo[d]oxazol-5-yl)propanamid,
- [8] 2-(Benzo[d]oxazol-4-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [9] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)propanamid,
- [10] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)propanamid,
- [11] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(chinoxalin-6-yl)propanamid,
- [12] 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [13] 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [14] 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [15] 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [16] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)propanamid,
- [17] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)propanamid,
- [18] 2-(2-Aminobenzo[d]oxazol-6-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [19] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)propanamid,
- [20] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)propanamid,

- [21] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(chinolin-6-yl)propanamid,
- [22] 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-N-((2-butoxy-6-tert-butylpyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [23] 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-yl)-N-((2-butoxy-6-tert-butylpyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [24] 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [25] 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [26] 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(cyclohexylthio)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [27] 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(cyclohexylthio)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [28] N-((2-Butoxy-6-tert-butylpyridin-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [29] N-(2-Butoxy-6-tert-butyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-(2-ethylsulfanyl-benzothiazol-6-yl)-propionamid,
- [30] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-(methylthio)benzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [31] N-((2-Butoxy-6-tert-butylpyridin-3-yl)methyl)-2-hydroxy-2-(2-(methylthio)benzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [32] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [33] N-((6-tert-Butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [34] N-((6-tert-Butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-(methylthio)benzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [35] 2-(2-Aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [36] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [37] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [38] 2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,

- [39] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-(methylsulfonamido)benzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [40] tert-Butyl 6-(1-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methylamino)-1-oxopropan-2-yl)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamate,
- [41] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [42] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [43] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-4-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [44] 2-(1H-Indazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [45] 2-(3-Fluor-1H-indazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [46] N-((2-Butoxy-6-tert-butylpyridin-3-yl)methyl)-2-(1H-indazol-5-yl)propanamid,
- [48] N-((6-tert-Butyl-2-(cyclohexylthio)pyridin-3-yl)methyl)-2-(1H-indazol-5-yl)propanamid
- [49] N-(2-Butoxy-6-tert-butyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-propionamid;
- [50] tert-Butyl 6-(1-(4-tert-butylbenzylamino)-1-oxopropan-2-yl)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamate,
- [51] 2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [52] 2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [53] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid und
- [54] tert-Butyl 6-(1-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methylamino)-1-oxopropan-2-yl)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamate;
- [54] tert-Butyl 6-(1-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methylamino)-1-oxopropan-2-yl)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamate;
- [55] tert-butyl 6-(1-((6-tert-butyl-2-(4-Methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methylamino)-1-oxopropan-2-yl)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamate;

- [56] 2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid;
- [57] N-(4-tert-butylbenzyl)-2-(2-(Methylsulfonamid)benzo[d]thiazol-6-yl)propanamid;
- [58] 2-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)acetamid;
- [59] N-((2-(Cyclohexylthio)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)acetamid;
- [60] 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid;
- [61] 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid;
- [62] 2-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid;
- [63] 2-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [64] 2-(Isochinolin-7-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [65] 2-(Isochinolin-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [66] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(chinolin-6-yl)propanamid
- [67] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(chinoxalin-6-yl)propanamid
- [68] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(chinazolin-6-yl)propanamid
- [69] 2-(1H-Indazol-5-yl)-N-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)-4-(trifluormethyl)benzyl)propanamid
- [70] 2-(1H-Indazol-4-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [71] 2-(1H-Indazol-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [72] 2-(1H-Indazol-7-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid

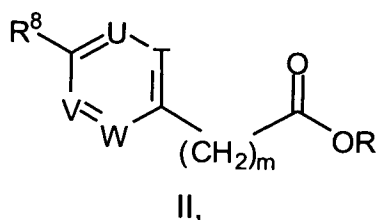
- [73] 2-(1-(2-Fluorphenyl)-1H-indazol-4-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [74] 2-(Indolin-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [75] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)propanamid
- [76] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-oxoindolin-5-yl)propanamid und
- [77] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)propanamid

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate;

Weiterhin können erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formeln I, Ia, Ib, Ic und Id bevorzugt sein, die im FLIPR-Assay mit CHO K1-Zellen, die mit dem menschlichen VR1-Gen transfiziert wurden, in einer Konzentration kleiner 2000 nM, bevorzugt kleiner 1000 nM, besonders bevorzugt kleiner 300 nM, ganz besonders bevorzugt kleiner 100 nM, noch weiter bevorzugt kleiner 75 nM, darüber hinaus bevorzugt kleiner 50 nM, am weitesten bevorzugt kleiner 10 nM, eine 50-prozentige Verdrängung von Capsaicin bewirken, dass in einer Konzentration von 100 nM vorliegt.

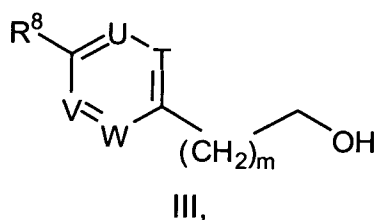
Dabei wird Im FLIPR-Assay der Ca^{2+} -Einstrom mit Hilfe eines Ca^{2+} -sensitiven Farbstoffs (Typ Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden Niederlande) im Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) quantifiziert, wie untenstehend beschrieben.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel I gemäß dem wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



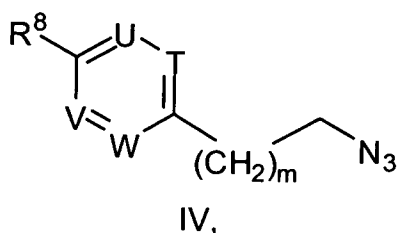
worin R^8 , U, T, V und W die vorstehend genannte Bedeutung haben, m für 0, 1, 2 oder 3 steht und R für Wasserstoff oder für einen linearen oder verzweigten C_{1-6} -Alkyl-Rest steht, in einem Reaktionsmedium, in Gegenwart wenigstens eines Reduktionsmittels, vorzugsweise in Gegenwart wenigstens eines Reduktionsmittels ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydrid, Natrium, Kaliumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid und Di(isobutyl)aluminiumhydrid

zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



worin R^8 , U, T, V und W die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird,

und wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel III in einem Reaktionsmedium in Gegenwart von Diphenylphosphorylazid oder in Gegenwart von HN_3 zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,



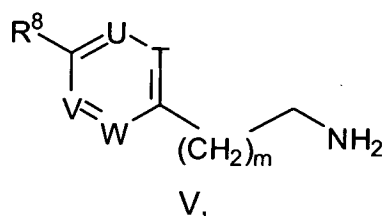
worin R^8 , U, T, V und W die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird,

und wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel IV in einem Reaktionsmedium in Gegenwart wenigstens eines Reduktionsmittels, vorzugsweise in Gegenwart wenigstens eines Reduktionsmittels ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid und Di(isobutyl)aluminiumhydrid

oder in einem Reaktionsmedium in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators basierend auf Platin oder Palladium, besonders bevorzugt in Gegenwart von Palladium auf Kohle, und in Gegenwart von Wasserstoff oder in Gegenwart von Hydrazin

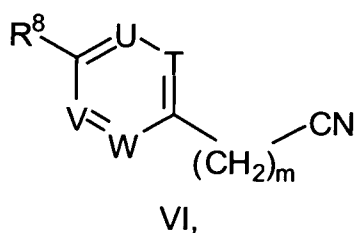
oder in einem Reaktionsmedium in Gegenwart von Triphenylphosphin

zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



worin R^8 , U, T, V und W die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird,

oder wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,



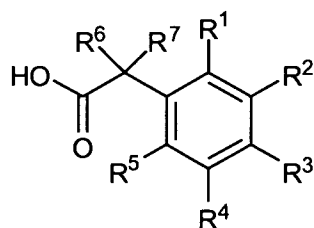
worin R^8 , U, T, V und W die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, in einem Reaktionsmedium

in Gegenwart wenigstens eines Katalysators, vorzugsweise in Gegenwart wenigstens eines Katalysators basierend auf Palladium oder Platin, besonders bevorzugt in Gegenwart von Palladium auf Kohle, unter einer Wasserstoffatmosphäre, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Säure, vorzugsweise in Gegenwart von Salzsäure,

oder in Gegenwart wenigstens eines Reduktionsmittels ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$, Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid, ggf. in Gegenwart von NiCl_2 ,

zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel V, ggf. in Form eines entsprechenden Salzes, vorzugsweise in Form eines entsprechenden Hydrochlorids, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird,

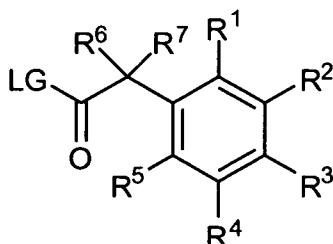
und wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



VII,

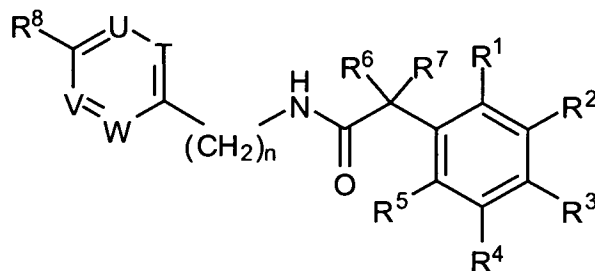
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die vorstehend genannte Bedeutung haben, in einem Reaktionsmedium, ggf. in Gegenwart wenigstens eines geeigneten Kopplungsmittels, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base,

oder mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



VIII,

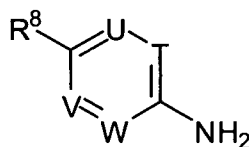
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die vorstehend genannte Bedeutung haben und LG für eine Abgangsgruppe, vorzugsweise für ein Chlor- oder Bromatom steht, in einem Reaktionsmedium, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I,



I,

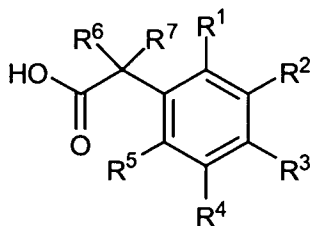
worin T, U, V, W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 , die vorstehend genannte Bedeutung haben und n für 1, 2, 3 oder 4 steht, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel I gemäß dem wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel X,



X,

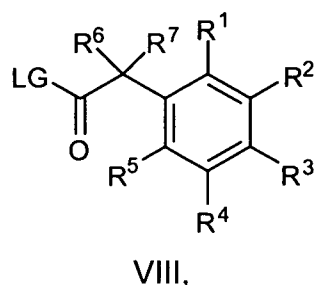
worin R^8 , U, T, V und W die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



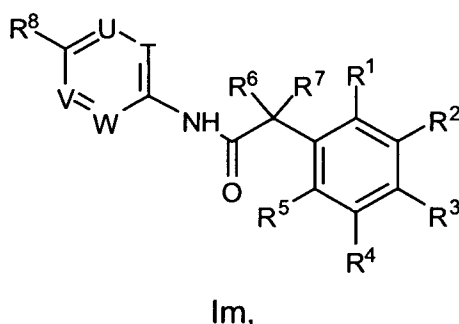
VII,

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 , die vorstehend genannte Bedeutung haben, in einem Reaktionsmedium, ggf. in Gegenwart wenigstens eines geeigneten Kopplungsmittels, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base,

oder mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die vorstehend genannte Bedeutung haben und LG für eine Abgangsgruppe, vorzugsweise für ein Chlor- oder Bromatom steht, in einem Reaktionsmedium, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel Im,



worin T, U, V, W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die vorstehend genannte Bedeutung haben, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird.

Die Umsetzung von Verbindungen der vorstehend angegebenen allgemeinen Formeln V bzw. X mit Carbonsäuren der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel VII zu Verbindungen der vorstehend angegebenen allgemeinen Formeln I bzw. Im erfolgt vorzugsweise in einem Reaktionsmedium ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diethylether, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Methanol, Ethanol, (1,2)-Dichlorethan, Dimethylformamid, Dichlormethan und entsprechenden Mischungen, ggf. in Gegenwart wenigstens eines Kupplungsreagenzes, vorzugsweise ausgewählt

aus der Gruppe bestehend aus 1-Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphat (BOP), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI), Diisopropylcarbodiimid, 1,1'-Carbonyl-diimidazol (CDI), N-[(Dimethylamino)-1H-1, 2, 3-triazolo[4, 5-b]pyridino-1-ylmethyl]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphat N-oxid (HATU), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphat (HBTU), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TBTU), N-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt), ggf. in Gegenwart wenigstens einer organischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, N-Methylmorpholin und Diisopropylethylamin, vorzugsweise bei Temperaturen von -70°C bis 100°C.

Alternativ erfolgt die Umsetzung von Verbindungen vorstehend angegebenen allgemeinen Formeln V bzw. X mit Carbonsäurederivaten der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel VIII, worin LG für eine Abgangsgruppe, bevorzugt für ein Chlor- oder Bromatom, steht, zu Verbindungen der vorstehend angegebenen allgemeinen Formeln Ih bzw. Im in einem Reaktionsmedium vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diethylether, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Methanol, Ethanol, Dimethylformamid, Dichlormethan und entsprechenden Mischungen, ggf. in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, Dimethylaminopyridin, Pyridin und Diisopropylamin, bei Temperaturen von -70°C bis 100°C.

Die Verbindungen der vorstehend angegebenen Formeln II, III, IV, V, X, VI, VII und VIII sind jeweils am Markt käuflich erhältlich und können auch nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel VII kann der Druckschrift „4-(Methylsulfonylamino)phenyl analogues as vanilloid antagonist showing excellent analgesic activity and the pharmaceutical compositions comprising the same“ von J. W. Lee et al. [WO 2005/003084-A1] entnommen werden. Die entsprechenden Teile der Referenz gelten hiermit als Teil der Offenbarung.

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

Die erfindungsgemäßen substituierten Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formeln I, Ia, Ib, Ic und Id - im Folgenden nur als Verbindungen der allgemeinen Formel I - bezeichnet, sowie entsprechende Stereoisomere können sowohl in Form ihrer freien Basen, ihrer freien Säuren wie auch in Form entsprechender Salze, insbesondere physiologisch verträglicher Salze, isoliert werden.

Die freien Basen der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I sowie entsprechender Stereoisomere; können beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in die entsprechenden Salze, vorzugsweise physiologisch verträglichen Salze, überführt werden. Die freien Basen der jeweiligen substituierten Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I und entsprechender Stereoisomere können ebenfalls mit der freien Säure oder einem Salz eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B.

Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze überführt werden.

Entsprechend können die freien Säuren der substituierten Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I und entsprechender Stereoisomere durch Umsetzung mit einer geeigneten Base in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze überführt werden. Beispielhaft seien die Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder Ammoniumsalze $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$, worin $x = 0, 1, 2, 3$ oder 4 ist und R für einen linearen oder verzweigten C_{1-4} -Alkyl-Rest steht, genannt.

Die erfindungsgemäßen substituierten Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I und entsprechender Stereoisomere können ggf., ebenso wie die entsprechenden Säuren, die entsprechenden Basen oder Salze dieser Verbindungen, nach üblichem, dem Fachmann bekannten Methoden auch in Form ihrer Solvate, vorzugsweise in Form ihrer Hydrate, erhalten werden.

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

Die erfindungsgemäßen substituierten Verbindungen der vorstehend genannten allgemeinen Formel I und entsprechende Stereoisomere sowie jeweils die entsprechenden Säuren, Basen, Salze und Solvate sind toxikologisch unbedenklich und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Arzneimittel enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel I, jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form eines entsprechenden Salzes, oder jeweils in Form eines entsprechenden Solvates, sowie ggf. einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe.

Diese erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich insbesondere zur Vanilloid-Rezeptor 1-(VR1/TRPV1)-Regulation, vorzugsweise zur Vanilloid-Rezeptor 1-(VR1/TRPV1)-Hemmung und/oder zur Vanilloid-Rezeptor 1(VR1/TRPV1)-Stimulation.

Ebenfalls bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die zumindest teilweise durch Vanilloid-Rezeptoren 1 vermittelt werden.

Bevorzugt eignet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz; Gelenkschmerz; Hyperalgesie; Allodynie; Kausalgie; Migräne; Depressionen; Nervenleiden; Nervenverletzungen; neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Morbus Huntington; kognitiven Dysfunktionen, vorzugsweise kognitiven Mangelzuständen, besonders bevorzugt Gedächtnisstörungen; Epilepsie; Atemwegserkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asthma, Bronchitis und Lungenentzündung; Husten; Harninkontinenz; einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB); Erkrankungen und/oder Verletzungen des Magen-Darm-Trakts; Zwölffingerdarmgeschwüren; Magengeschwüren; Reizdarmsyndrom; Schlaganfällen; Augenreizungen;

Hautreizungen; neurotischen Hauterkrankungen; allergischen Hautkrankheiten; Psoriasis; Vitiligo; Herpes simplex; Entzündungen, vorzugsweise Entzündungen des Darmes, der Augen, der Blase, der Haut oder der Nasenschleimhaut; Diarrhöe; Pruritus; Osteoporose; Arthritis; Osteoarthritis; rheumatischen Erkrankungen; Störungen der Nahrungsaufnahme, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bulimie, Kachexie, Anorexie und Fettleibigkeit; Medikamentenabhängigkeit; Medikamentenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Medikamentenabhängigkeit; Toleranzentwicklung gegenüber Medikamenten, vorzugsweise gegenüber natürlichen oder synthetischen Opioiden; Drogenabhängigkeit; Drogenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Drogenabhängigkeit; Alkoholabhängigkeit; Alkoholmissbrauch und Entzugerscheinungen bei Alkoholabhängigkeit; zur Diurese; zur Antinatriurese; zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems; zur Vigilanzsteigerung; zur Behandlung von Wunden und/oder Verbrennungen; zur Behandlung von durchtrennten Nerven; zur Libidosteigerung; zur Modulation der Bewegungsaktivität; zur Anxiolyse; zur Lokalanästhesie und/oder zur Hemmung unerwünschter Nebenwirkungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hyperthermie, Bluthochdruck und Verengung der Bronchien, ausgelöst durch die Verabreichung von Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1/TRPV1-Rezeptoren)-Agonisten, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Capsaicin, Resiniferatoxin, Olvanil, Arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, Nuvanil und Capsavanil.

Besonders bevorzugt eignet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz; Gelenkschmerz; Migräne; Depressionen; neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Morbus Huntington; kognitiven Dysfunktionen, vorzugsweise kognitiven Mangelzuständen, besonders bevorzugt Gedächtnisstörungen; Entzündungen, vorzugsweise Entzündungen des Darmes, der Augen, der Blase, der Haut oder der Nasenschleimhaut; Harninkontinenz; einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB); Medikamentenabhängigkeit; Medikamentenmißbrauch; Entzugerscheinungen

bei Medikamentenabhängigkeit; Toleranzentwicklung gegenüber Medikamenten, vorzugsweise Toleranzentwicklung gegenüber natürlichen oder synthetischen Opioiden; Drogenabhängigkeit; Drogenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Drogenabhängigkeit; Alkoholabhängigkeit; Alkoholmissbrauch und Entzugerscheinungen bei Alkoholabhängigkeit.

Ganz besonders bevorzugt eignet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz, und/oder Harninkontinenz.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vanilloid-Rezeptor 1-(VR1/TRPV1)-Regulation, vorzugsweise zur Vanilloid-Rezeptor 1-(VR1/TRPV1)-Hemmung und/oder zur Vanilloid-Rezeptor 1(VR1/TRPV1)-Stimulation.

Bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Verbindung sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die zumindest teilweise durch Vanilloid-Rezeptoren 1 vermittelt werden.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz und Gelenkschmerz.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hyperalgesie; Allodynie; Kausalgie; Migräne; Depressionen; Nervenleiden; Nervenverletzungen; neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Morbus Huntington; kognitiven Dysfunktionen, vorzugsweise kognitiven Mangelzuständen, besonders bevorzugt Gedächtnisstörungen; Epilepsie; Atemwegserkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asthma, Bronchitis und Lungenentzündung; Husten; Harninkontinenz; einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB); Erkrankungen und/oder Verletzungen des Magen-Darm-Trakts; Zwölffingerdarmgeschwüren; Magengeschwüren; Reizdarmsyndrom; Schlaganfällen; Augenreizungen; Hautreizungen; neurotischen Hauterkrankungen; allergischen Hautkrankheiten; Psoriasis; Vitiligo; Herpes simplex; Entzündungen, vorzugsweise Entzündungen des Darmes, der Augen, der Blase, der Haut oder der Nasenschleimhaut; Diarrhöe; Pruritus; Osteoporose; Arthritis; Osteoarthritis; rheumatischen Erkrankungen; Störungen der Nahrungsaufnahme, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bulimie, Kachexie, Anorexie und Fettleibigkeit; Medikamentenabhängigkeit; Medikamentenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Medikamentenabhängigkeit; Toleranzentwicklung gegenüber Medikamenten, vorzugsweise gegenüber natürlichen oder synthetischen Opioiden; Drogenabhängigkeit; Drogenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Drogenabhängigkeit; Alkoholabhängigkeit; Alkoholmissbrauch und Entzugerscheinungen bei Alkoholabhängigkeit; zur Diurese; zur Antinatriurese; zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems; zur Vigilanzsteigerung; zur Behandlung von Wunden und/oder Verbrennungen; zur Behandlung von durchtrennten Nerven; zur Libidosteigerung; zur Modulation der Bewegungsaktivität; zur Anxiolyse; zur Lokalanästhesie und/oder zur Hemmung unerwünschter Nebenwirkungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hyperthermie, Bluthochdruck und Verengung der Bronchien, ausgelöst durch die Verabreichung von Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1/TRPV1-Rezeptoren)-Agonisten, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Capsaicin, Resiniferatoxin,

Olvanil, Arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, Nuvanil und Capsavanil.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Verbindung sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz; Gelenkschmerz; Migräne; Depressionen; neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Morbus Huntington; kognitiven Dysfunktionen, vorzugsweise kognitiven Mangelzuständen, besonders bevorzugt Gedächtnisstörungen; Entzündungen, vorzugsweise Entzündungen des Darmes, der Augen, der Blase, der Haut oder der Nasenschleimhaut; Harninkontinenz; einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB); Medikamentenabhängigkeit; Medikamentenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Medikamentenabhängigkeit; Toleranzentwicklung gegenüber Medikamenten, vorzugsweise Toleranzentwicklung gegenüber natürlichen oder synthetischen Opioiden; Drogenabhängigkeit; Drogenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Drogenabhängigkeit; Alkoholabhängigkeit; Alkoholmissbrauch und Entzugerscheinungen bei Alkoholabhängigkeit.

Noch weiter bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Verbindung sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerz, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz, und/oder Harninkontinenz.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel eignet sich zur Verabreichung an Erwachsene und Kinder einschließlich Kleinkindern und Säuglingen.

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

Neben wenigstens einer substituierten Verbindung der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel I, ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihres Racemates oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder ggf. in Form eines entsprechenden Salzes oder jeweils in Form eines entsprechenden Solvates, enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel üblicherweise weitere physiologisch verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die beispielsweise ausgewählt werden können aus der Gruppe bestehend aus Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln, oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen, Konservierungsstoffen, Sprengmitteln, Gleitmitteln, Schmiermitteln, Aromen und Bindemitteln.

Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich bevorzugt Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Die in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel zum Einsatz kommenden erfindungsgemäßen substituierten Verbindungen in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die jeweilige erfindungsgemäße substituierte Verbindung auch verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von üblichen, aus dem Stande der Technik bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in „Remington's Pharmaceutical Sciences“, Herausgeber A.R. Gennaro, 17. Auflage, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93 beschrieben sind. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung. Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten Verbindungen der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel I kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom Gewicht oder Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0.001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.05 bis 75 mg/kg, besonders bevorzugt 0.05 bis 50 mg/kg, Körpergewicht des Patienten wenigstens einer solchen erfindungsgemäßen Verbindung appliziert.

Pharmakologische Methoden

I. Funktionelle Untersuchung am Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1/TRPV1-Rezeptor)

Die agonistische bzw. antagonistische Wirkung der zu untersuchenden Substanzen am Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1/TRPV1) der Spezies Ratte kann mit folgendem Assay bestimmt werden. Gemäß diesem Assay wird der Ca^{2+} -Einstrom durch den Rezeptorkanal mit Hilfe eines Ca^{2+} -sensitiven Farbstoffs (Typ Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden Niederlande) im Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) quantifiziert.

Methode:

Komplett-Medium: 50 mL HAMS F12 Nutrient Mixture (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) mit

10 Vol-% FCS (fetal calf serum, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland, hitzeinaktiviert);

2mM L-Glutamin (Sigma, München, Deutschland);

1 Gew-% AA-Lösung (Antibiotika/Antimykotika-Lösung, PAA, Pasching, Österreich) und 25 ng/ml Medium NGF (2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland)

Zellkultur-Platte: Poly-D-Lysin-beschichtete, schwarze 96-Loch-Platten mit klarem Boden (96 well black/clear plate, BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland) werden zusätzlich mit Laminin (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) beschichtet, indem Laminin auf eine Konzentration 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ mit PBS (Ca-Mg-free PBS, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) verdünnt wird. Es werden Aliquots mit einer Konzentration von 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ an Laminin entnommen und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Die Aliquots werden mit PBS im Verhältnis 1:10 auf 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Laminin verdünnt und jeweils 50 μL der Lösung in eine Vertiefung der Zellkultur-Platte pipettiert. Die Zellkultur-Platten werden mindestens zwei Stunden bei $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ inkubiert, die überstehende Lösung abgesaugt und die Vertiefungen werden jeweils zweimal mit PBS gewaschen. Die beschichteten Zellkultur-Platten werden mit überstehendem PBS aufbewahrt und dieses erst direkt vor der Aufgabe der Zellen entfernt.

Präparation der Zellen:

Enthaupteten Ratten wird die Wirbelsäule entnommen und diese direkt in kalten, d. h. in einem Eisbad befindlichen, HBSS-Puffer (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) versetzt mit 1 Vol-% (Volumenprozent) einer AA-Lösung (Antibiotika/Antimykotika-Lösung, PAA, Pasching, Österreich) gelegt. Die Wirbelsäule wird längs durchtrennt und zusammen mit Fascien dem Wirbelkanal entnommen. Anschließend werden die Dorsalwurzelganglien (DRGs; dorsal root ganglia) entnommen und wiederum in kaltem HBSS-Puffer versetzt mit 1 Vol-% einer AA-Lösung aufbewahrt. Die vollständig von Blutresten und Spinalnerven befreiten DRGs werden jeweils in 500 µL kalte Collagenase Typ 2 (PAA, Pasching, Österreich) überführt und 35 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach Zugabe von 2.5 Vol-% Trypsin (PAA, Pasching, Österreich) wird weitere 10 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach der vollständigen Inkubation wird die Enzymlösung vorsichtig ab pipettiert und die zurückgebliebenen DRGs werden jeweils mit 500 µL Komplett-Medium versetzt. Die DRGs werden jeweils mehrfach suspendiert, mittels einer Spritze durch Kanülen Nr. 1, Nr. 12 und Nr. 16 gezogen und in 50 mL Falcon-Röhrchen überführt und dieses mit Komplett-Medium auf 15 mL aufgefüllt. Der Inhalt jedes Falcon-Röhrchen wird jeweils durch einen 70 µm Falcon-Filtereinsatz filtriert und 10 Minuten bei 1200 Umdrehungen und RT zentrifugiert. Das resultierende Pellet wird jeweils in 250 µL Komplett-Medium aufgenommen und die Zellzahl ermittelt.

Die Anzahl der Zellen in der Suspension wird auf 3×10^5 pro mL eingestellt und jeweils 150 µL dieser Suspension in eine Vertiefung der wie vorstehend beschrieben beschichteten Zellkultur-Platten gegeben. Im Brutschrank werden die Platten bei 37 °C, 5 Vol-% CO₂ und 95 % relativer Luftfeuchtigkeit zwei bis drei Tage stehen gelassen.

Anschließend werden die Zellen mit 2 µM Fluo-4 und 0.01 Vol-% Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden Niederlande) in HBSS-Puffer (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) für 30 min bei 37 °C beladen, 3 x mit HBSS-Puffer gewaschen und nach einer weiteren Inkubation von 15 Minuten bei RT zur Ca²⁺-Messung im FLIPR-Assay eingesetzt. Die Ca²⁺-abhängige Fluoreszenz wird dabei vor und nach Zugabe von Substanzen gemessen ($\lambda_{ex} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 540 \text{ nm}$). Die Quantifizierung erfolgt durch die Messung der

höchsten Fluoreszenzintensität (FC, Fluorescence Counts) über die Zeit.

FLIPR-Assay:

Das FLIPR-Protokoll besteht aus 2 Substanzzugaben. Zunächst werden die zu testenden Verbindungen (10 μM) auf die Zellen pipettiert und der Ca^{2+} -Einstrom mit der Kontrolle (Capsaicin 10 μM) verglichen. Daraus ergibt sich die Angabe in % Aktivierung bezogen auf das Ca^{2+} -Signal nach Zugabe von 10 μM Capsaicin (CP). Nach 5 Minuten Inkubation werden 100 nM Capsaicin appliziert und ebenfalls der Einstrom von Ca^{2+} ermittelt.

Desensitisierende Agonisten und Antagonisten führen zu einer Unterdrückung des Ca^{2+} -Einstroms. Es werden % Inhibierung im Vergleich zu der maximal erreichbaren Inhibierung mit 10 μM Capsaicin berechnet.

Es werden Dreifach-Bestimmungen ($n=3$) durchgeführt und diese in mindestens 3 unabhängigen Experimenten wiederholt ($N=4$).

Ausgehend von der prozentualen Verdrängung durch unterschiedliche Konzentrationen der zu prüfenden Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden IC_{50} Hemmkonzentrationen berechnet, die eine 50-prozentige Verdrängung von Capsaicin bewirken. Durch Umrechnung mittels der Cheng-Prusoff-Beziehung wurden K_i -Werte für die Prüfsubstanzen erhalten (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

II. Funktionelle Untersuchungen am Vanilloid Rezeptor (VR1)

Die agonistische bzw. antagonistische Wirkung der zu untersuchenden Substanzen auf Vanilloid Rezeptor (VR1) kann auch mit dem folgenden Assay bestimmt werden. Gemäß diesem Assay wird der Ca^{2+} -Einstrom durch den Kanal mit Hilfe eines Ca^{2+} -sensitiven Farbstoffs (Typ Fluo-4, Molecular Probes, Europe BV, Leiden, Niederlande) im Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) quantifiziert.

Methode:

Chinese Hamster Ovary Zellen (CHO K1-Zellen, European Collection of Cell Cultures (ECACC) Großbritannien) werden stabil mit dem VR1-Gen transfiziert. Für funktionelle Untersuchungen werden diese Zellen auf Poly-D-Lysin-beschichtete, schwarze 96-Loch-Platten mit klarem Boden (BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland) in einer Dichte von 25.000 Zellen/Loch ausplattiert. Über Nacht werden die Zellen bei 37 °C und 5 % CO₂ in einem Kulturmedium (Nutrient Mixture 'am's F12, 10 Vol-% FCS (Fetal calf serum), 18 µg/ml L-Prolin) inkubiert. Am folgenden Tag werden die Zellen mit Fluo-4 (Fluo-4 2 µM, Pluronic F127 0.01 Vol-%, Molecular Probes in HBSS (Hank's buffered saline solution), Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) für 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Anschließend werden die Platten 3-mal mit HBSS-Puffer gewaschen und nach einer weiteren Inkubation von 15 Minuten bei RT zur Ca²⁺-Messung im FLIPR eingesetzt. Die Ca²⁺-abhängige Fluoreszenz wird dabei vor und nach Zugabe der zu untersuchenden Substanzen gemessen (Wellenlänge λ_{ex} =488 nm, λ_{em} = 540 nm). Die Quantifizierung erfolgt durch die Messung der höchsten Fluoreszenzintensität (FC, Fluorescence Counts) über die Zeit.

FLIPR-Assay:

Das FLIPR-Protokoll besteht aus 2 Substanzzugaben. Zunächst werden die zu testenden Substanzen (10µM) auf die Zellen pipettiert und der Ca²⁺-Einstrom mit der Kontrolle (Capsaicin 10 µM) verglichen (% Aktivierung bezogen auf das Ca²⁺-Signal nach Zugabe von 10 µM Capsaicin). Nach 5 Minuten Inkubation werden 100 nM Capsaicin appliziert und ebenfalls der Einstrom von Ca²⁺ ermittelt.

Desensitisierende Agonisten und Antagonisten führten zu einer Unterdrückung des Ca²⁺-Einstroms. Es werden % Inhibierung im Vergleich zu der maximal erreichbaren Inhibierung mit 10 µM Capsaicin berechnet.

Ausgehend von der prozentualen Verdrängung durch unterschiedliche Konzentrationen der zu prüfenden Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden IC₅₀ Hemmkonzentrationen berechnet, die eine 50-prozentige Verdrängung von

Capsaicin bewirken. Durch Umrechnung mittels der Cheng-Prusoff-Beziehung wurden K_i -Werte für die Prüfsubstanzen erhalten (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

III. Formalin-Test an der Maus

Die Untersuchung zur Bestimmung der antinoczeptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Formalin-Test an männlichen Mäusen (NMRI, 20 bis 30 g Körpergewicht, Iffa, Credo, Belgien) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden gemäß D. Dubuisson et al., Pain 1977, 4, 161-174 die erste (frühe) Phase (0 bis 15 Minuten nach der Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 bis 60 Minuten nach der Formalin-Injektion) unterschieden. Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T. J. Coderre et al., Pain 1993, 52, 259-285). Die entsprechenden Literaturbeschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen auf chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

In Abhängigkeit von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wird der Applikationszeitpunkt der erfindungsgemäßen Verbindungen vor der Formalin-Injektion gewählt. Die intravenöse Applikation von 10 mg/kg Körpergewicht der Testsubstanzen erfolgt 5 Minuten vor der Formalin-Injektion. Diese erfolgt durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (20 μ L, 1 %-ige wässrige Lösung) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote, so dass bei frei beweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert wird, die sich in deutlichem Lecken und Beißen der betreffenden Pfote äußert.

Anschließend wird für einen Untersuchungszeitraum von drei Minuten in der zweiten (späten) Phase des Formalin-Tests (21 bis 24 Minuten nach der Formalin-Injektion) das nociceptive Verhalten durch Beobachtung der Tiere kontinuierlich erfasst. Die Quantifizierung des Schmerzverhaltens erfolgt durch Summation der Sekunden, in denen die Tiere in dem Untersuchungszeitraum ein Lecken und Beißen der betroffenen Pfote zeigen.

Der Vergleich erfolgt jeweils mit Kontrolltieren, die anstelle der erfindungsgemäßen Verbindungen Vehikel (0.9%-ige wässrige Natriumchlorid-Lsg.) vor Formalinapplikation erhalten. Basierend auf der Quantifizierung des Schmerzverhaltens wird die Substanzwirkung im Formalin-Test als Änderung gegen die entsprechende Kontrolle in Prozent ermittelt.

Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinociceptiv wirksam sind, werden die beschriebenen Verhaltensweisen der Tiere, d. h. Lecken und Beißen, reduziert bzw. aufgehoben.

IV. Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit im Writhing-Test

Die Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus, modifiziert nach I.C. Hendershot und J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 durchgeführt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse mit einem Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Verbindungs-dosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der zu untersuchenden Verbindungen 0,3 ml/Maus einer 0.02%igen wässrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen, Deutschland; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 Gew.-% Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mit Hilfe eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der schmerzinduzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der

Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mit geführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten hatten. Alle Verbindungen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet.

V. Hypothermie Assay an der Maus

Methodenbeschreibung:

Der Hypothermie Assay wird in männlichen NMRI Mäusen (Gewicht 25-35 Gramm, Züchter IFFA CREDO, Brüssel, Belgien) durchgeführt. Die Tiere wurden unter standardisierten Bedingungen gehalten: Licht/Dunkel Rhythmus (6:00 bis 18:00 Uhr Licht-; 18:00 bis 6:00 Uhr Dunkelphase), RT 19-22°C, relative Luftfeuchte 35-70%, 15 Raumlufwechsel pro Stunde, Luftbewegung < 0.2 m/sec. Die Tiere erhielten Standardfutter (ssniff R/M-Haltung, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Germany) und Leitungswasser. Wasser und Futter wurden während des Versuches entzogen. Alle Tiere wurden nur einmal im Versuch eingesetzt. Die Tiere hatten eine Eingewöhnungsphase von mindestens 5 Tagen.

Die akute Applikation von Capsaicin (VR-1 Agonist) führt zu einem Abfall der Körperkerntemperatur in Ratten und Mäusen über eine Stimulation von Wärmesensoren. Nur spezifisch wirkende VR-1-rezeptor Antagonisten können die Capsaicin induzierte Hypothermie antagonisieren. Eine durch Morphin induzierte Hypothermie dagegen wird nicht von VR-1 Antagonisten antagonisiert. Dieses Modell ist daher geeignet, Substanzen mit VR-1 antagonistischen Eigenschaften über die Wirkung auf die Körpertemperatur zu identifizieren.

Für die Messung der Körperkerntemperatur wurde ein digitales Thermometer (Thermalert TH-5, physitemp, Clifton NJ, USA) benutzt. Der Messfühler wird dabei in das Rektum der Tiere eingeführt.

Als individueller Basiswert wird bei jedem Tier 2-mal im Abstand von ca. einer halben Stunde die Körpertemperatur gemessen. Anschließend erhält eine Gruppe von Tieren (n= 6 bis 10) eine intraperitoneale (i.p.) Applikation von Capsaicin 3mg/kg und Vehikel (Kontrollgruppe). Eine andere Gruppe von Tieren erhält die zu testende Substanz (i.v. oder p.o.) und zusätzlich Capsaicin (3mg/kg) i.p. Die Applikation der Testsubstanz erfolgt i.v. 10 min bzw. p.o. 15 Minuten vor Capsaicin. Anschließend

wird 7,5 / 15 und 30 min nach Capsaicin(i.v. + i.p.) bzw. 15 / 30 / 60 /90 /120 min (p.o. + i.p.) nach Capsaicin die Körpertemperatur gemessen. Zusätzlich wird eine Tiergruppe nur mit der Testsubstanz behandelt sowie eine Gruppe nur mit Vehikel. Die Auswertung bzw. Darstellung der Messwerte erfolgt als Mittelwert \pm S.E.M. der absoluten Werte als Grafik. Die antagonistische Wirkung wird berechnet als Prozent Reduktion der Capsaicin-induzierten Hypothermie.

VI. Neuropathischer Schmerz an der Maus

Die Untersuchung auf Wirksamkeit im neuropathischen Schmerz wurde im Bennett-Modell (chronic constriction injury; Bennett und Xie, 1988, Pain 33: 87-107) untersucht.

NMRI Mäuse mit einem Gewicht von 16-18g werden unter Ketavet-Rompun-Narkose mit drei losen Ligaturen des rechten nervus ischiaticus versehen. Die Tiere entwickeln an der vom Geschädigten Nerv innervierten Pfote eine Überempfindlichkeit, die nach einer Erholungsphase von einer Woche über etwa drei Wochen mittels einer 4°C kalten Metallplatte quantifiziert wird (Kälte-Allodynie). Die Tiere werden für einen Zeitraum von 2 min. auf dieser Platte beobachtet und die Anzahl der Wegziehreaktionen der geschädigten Pfote wird gemessen. Bezogen auf den Vorwert vor Substanzapplikation wird die Substanzwirkung über einen bestimmten Zeitraum an verschiedenen Zeitpunkten (z.B. 15, 30, 45, 60 min. nach Applikation) bestimmt und die resultierend Fläche unter der Kurve (AUC) und/oder die Hemmung der Kälte-Allodynie zu den einzelnen Messpunkten in Prozent Wirkung zur Vehikelkontrolle (AUC) bzw. zum Ausgangswert (Einzelmesspunkte) ausgedrückt. Die Gruppengröße beträgt $n=10$, die Signifikanz einer anti-allodynischen Wirkung ($*=p<0.05$) wird anhand einer Varianzanalyse mit wiederholter Messung und einer post hoc Analyse nach Bonferroni bestimmt.

Im Folgenden wird die Erfindung mit Hilfe einiger Beispiele erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen wurden nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Angabe „Äquivalente“ bedeutet Stoffmengenäquivalente, „RT“ Raumtemperatur, „M“ und „N“ sind Konzentrationsangaben in mol/l, „aq.“ wässrig, „ges.“ gesättigt, „Lsg.“ Lösung,

Weitere Abkürzungen:

AcOH	Essigsäure
DCM	Dichlormethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
EDCI	N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid
EE	Essigsäureethylester
H ₂ O	Wasser
HOBt	N-Hydroxybenzotriazol
MeOH	Methanol
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern (Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood etc.) bezogen oder nach den üblichen dem Fachmann bekannten Methoden synthetisiert.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.0-0 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

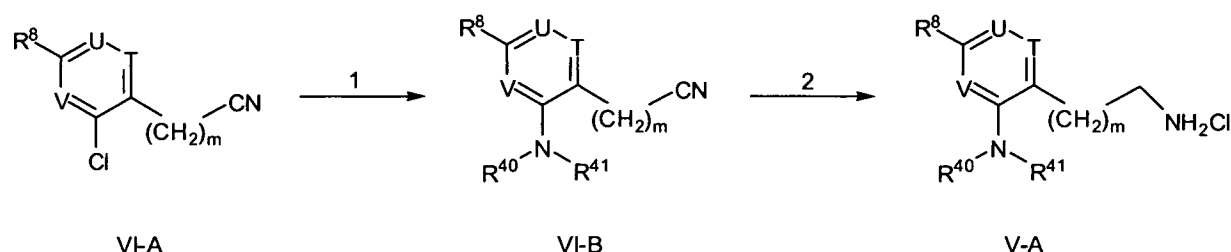
Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse von Lösungsmitteln, Laufmitteln oder für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

Die Analytik erfolgte durch Massenspektroskopie und NMR.

1. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Aminen der allgemeinen Formel V-A

Die Darstellung von Aminen der allgemeinen Formel V-A erfolgt wie im nachfolgenden Schema 1 dargestellt.



Schema 1.

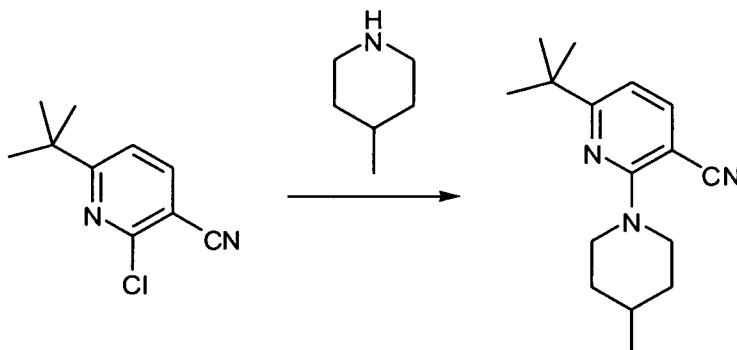
Stufe 1: Darstellung von Nitrilen der allgemeinen Formel VI-B

Methode A:

Verbindungen der allgemeinen Formel VI-A (1 Äquivalent), worin R⁸, U, T und V die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, werden mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR⁴⁰R⁴¹ (6 Äquivalente) 48 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 1 N Salzsäure versetzt und mehrfach mit EE extrahiert. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und anschließend wiederum mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N Salzsäure und mit ges. aq. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Die folgende Verbindung wurde nach Methode A. hergestellt.

6'-tert-Butyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-carbonitril



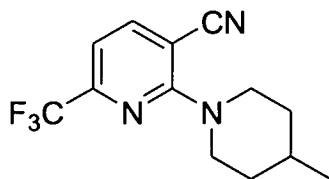
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.65 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, Ar), 6.70 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar), 4.45 (m, 2H, Piperidin), 2.98 (m, 2H, Piperidin), 1.75-1.24 (m, 5H, Piperidin), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (d, 3H, $J=5.9\text{Hz}$, CHCH_3)
 IR 2956, 2213, 1583, 1550, 1452, 1230, 965 cm^{-1}

Methode B:

Verbindungen der allgemeinen Formel VI-A (1 Äquivalent), worin R^8 , U, T und V die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, werden mit einem Amin der allgemeinen Formel $\text{HNR}^{40}\text{R}^{41}$ (2 Äquivalente) und DBU [1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en] (2 Äquivalente) in Acetonitril (7 mL pro mmol der Verbindung der Formel VI-A) 12 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mehrfach mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird jeweils durch Säulenchromatographie (SiO_2 , verschiedene Mischungen Hexan/EE) gereinigt.

Die folgenden Verbindungen wurden gemäß Methode B. hergestellt.

6-(Trifluormethyl)-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-carbonitril



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.95 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 4.53 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 1.00 (d, 3H, $J = 6.6\text{ Hz}$); IR (pur) 2926, 2852, 2218, 1590, 1497, 1456, 1324, 1237, 1186, 1147, 1082, 963 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 270 ($\text{M}+\text{H}$)

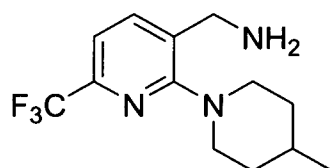
Stufe 2:**Methode 1**

Verbindungen der allgemeinen Formel VI-B (5 mmol), worin R^8 , R^{40} , R^{41} , U, T und V die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, Palladium auf Kohle (10 %, 500 mg) und konzentrierte Salzsäure (3 mL) werden in MeOH (30 mL) gelöst und 6 Stunden bei RT einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO_2 , EE) gereinigt.

Methode 2:

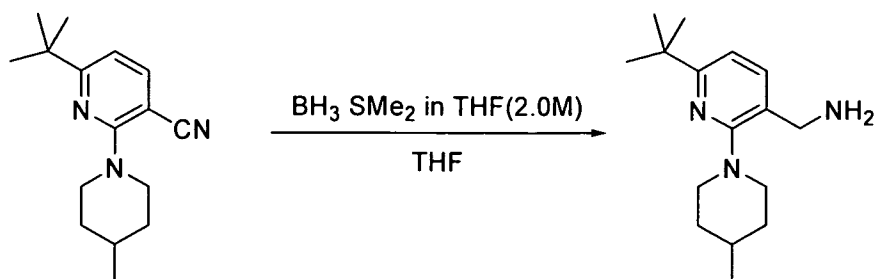
Verbindungen der allgemeinen Formel VI-B (2 mmol), worin R^8 , R^{40} , R^{41} , U, T und V die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, werden in THF (10 mL, 10 mL) gelöst und $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ [2.0 M in THF, 3 mL, 3 Äquivalent] wird hinzu gegeben. Die Reaktionsmischung wird 8 Stunden zum Rückfluss erhitzt, aq. HCl (2 N) wird hinzu gegeben und die Reaktionsmischung wird erneut für 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit aq. Natriumhydroxid-Lösung (2N) versetzt und mit EE gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , verschiedene Mischung aus Dichlormethan und MeOH als Laufmittel) gereinigt.

Die folgenden Verbindungen wurden gemäß Methode 2. erhalten.

(6-(Trifluormethyl)-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methanamin

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 3.88 (s, 2H), 3.39 (m, 2 H), 2.83 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.55 (m, 1 H), 1.38 (m, 2 H), 1.00 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz); MS (FAB) m/z 274 (M+H)

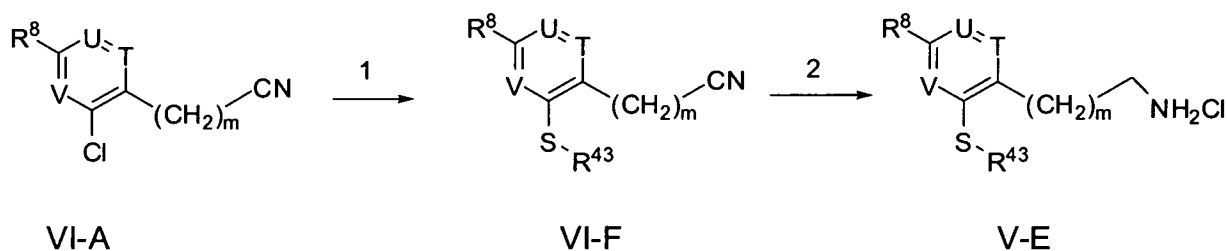
C-(6'-tert-Butyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-yl)-methanamin



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, Ar), 6.90 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, Ar), 3.82 (s, 2H, CH_2NH_2), 3.38 (m, 2H, Piperidin), 2.81 (m, 2H, Piperidin), 1.73-1.28 (m, 5H, Piperidin), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$, CHCH_3)
 IR 3363, 2954, 1571, 1451, 1400, 1372, 1234, 960 cm^{-1}

2. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Aminen der allgemeinen Formel V-E

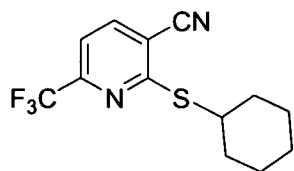
Die Darstellung von Aminen der allgemeinen Formel V-E erfolgt wie im nachfolgenden Schema 2 dargestellt.



Schema 2.

Stufe 1:

Synthese von 2-(Cyclohexylthio)-6-(trifluormethyl)nicotinnitril



1.3 Äquivalente NaH (4.9 g, 0.124 mol) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 50 mL DMF gelöst. Nach Zugabe von 1.2 Äquivalenten Cyclohexanthiol (14.2 mL, 0.116 mol) wurde bei RT 1.5 h gerührt. Die entstandene Suspension wurde auf 10 °C abgekühlt und tropfenweise 1 Äquivalent 2-Chlor-6-(trifluormethyl)nicotinnitril (20 g,

0.096 mol) in 50 mL DMF zugefügt und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. aq. NH_4Cl -Lsg. versetzt, mit 1 L Wasser verdünnt und mehrfach mit EE (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. aq. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Silicagel. 100-200 mesh, Eluent: 2 % EE in Hexan) erbrachte 26 g (93.8 %) Produkt.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 7.34 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 4.00 (m, 1 H), 1.90-2.14 (m, 2 H), 1.42-1.88 (m, 8 H)

IR (neat) 2930, 2854, 2232, 1643, 1573, 1447, 1334, 1245, 1186, 1149, 1107, 851 cm^{-1}

MS (FAB) m/z 287 (M+H)

Stufe 2:

Synthese von (2-(Cyclohexylthio)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methanamin dihydrochlorid

Das Nitril (26 g, 0.091 mol) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in 600 mL THF gelöst und auf 5 °C abgekühlt. Tropfenweise wurde BH_3 -Dimethylsulfid (13.78 g, 0.182 mol) zugefügt und 20 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf 5 °C wurde der Reaktionsansatz mit 100 mL MeOH versetzt und 15 Minuten bei RT gerührt. Dann wurde Di-tert. Butyl-dicarbonat (29.7 g, 0.136 mol) zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Silicagel. 100-200 mesh, Eluent: 10 % EE in Hexan) gereinigt und 23.4 g (66 %) Produkt erhalten.

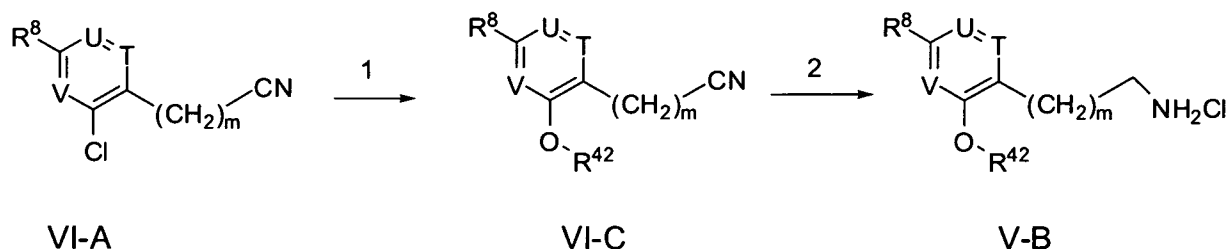
Das Rohprodukt wurde in 120 mL ges. HCl -Dioxan-Lsg. gelöst und 6 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Feststoff mit 10 % EE in Hexan (2 x 100 mL) gewaschen und abfiltriert.

Ausbeute: 17 g (88.8 %)

^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 8.8 (s, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.86-3.93 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 6H).

3. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Aminen der allgemeinen Formel V-B

Die Darstellung von Aminen der allgemeinen Formel V-B erfolgt wie im nachfolgenden Schema 3 dargestellt.



Schema 3.

Stufe 1: Darstellung von Nitrilen der allgemeinen Formel VI-C

Verbindungen der allgemeinen Formel VI-A (1 Äquivalent), worin R^8 , U, T und V die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, werden mit einem Alkohol der allgemeinen Formel HO-R^{42} (3.5 Äquivalente) und DBU [1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en] (3.5 Äquivalente) in Acetonitril (7 mL pro mmol der Verbindung der Formel VI-A) 12 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mehrfach mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird jeweils durch Säulenchromatographie (SiO_2 , verschiedene Mischungen Hexan/EE) gereinigt.

Methode 2:

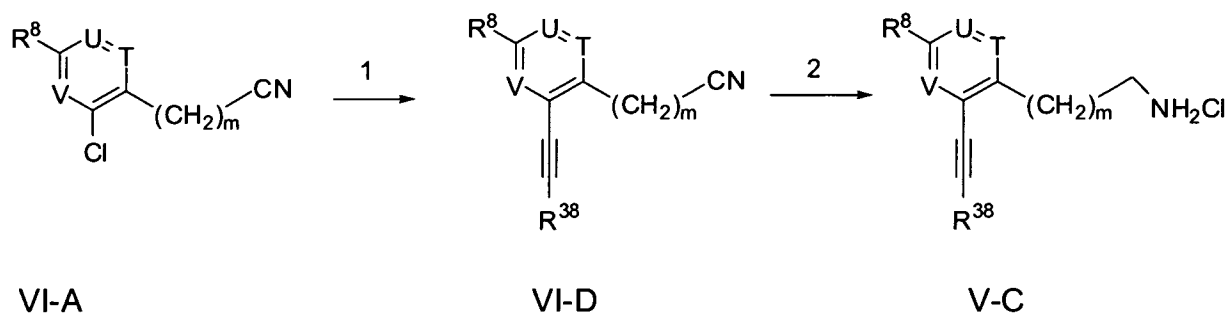
Verbindungen der allgemeinen Formel VI-C (2 mmol), worin R^8 , R^{42} , U, T und V die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, werden in THF (10 mL, 10 mL) gelöst und $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ [2.0 M in THF, 3 mL, 3 Äquivalent] wird hinzu gegeben. Die Reaktionsmischung wird 8 Stunden zum Rückfluss erhitzt, aq. HCl (2 N) wird hinzu gegeben und die Reaktionsmischung wird erneut für 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit aq. Natriumhydroxid-Lösung (2N) versetzt und mit EE gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , verschiedene Mischung aus Dichlormethan und Methanol als Laufmittel) gereinigt.

Methode 3:

Verbindungen der allgemeinen Formel VI-C (1.5 mmol), worin R^8 , R^{42} , U, T und V die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, werden in Diethylether (3 mL) gelöst und bei 0 °C wird eine Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (3 mmol) in Ether (5 mL) langsam zu getropft. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt und bei 0 °C wird langsam Methanol und anschließend 1 N aq. NaOH-Lösung zu getropft. Die Reaktionsmischung wird mit Methanol verdünnt und über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , verschiedene Mischung aus Dichlormethan und Methanol als Laufmittel) gereinigt.

4. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Aminen der allgemeinen Formel V-C

Die Darstellung von Aminen der allgemeinen Formel V-C erfolgt wie im nachfolgenden Schema 4 dargestellt.



Schema 4.

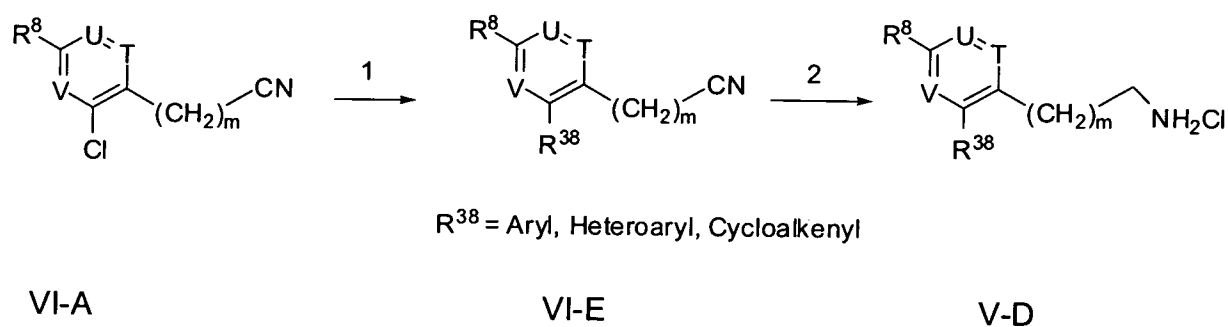
Stufe 1: Darstellung von Nitrilen der allgemeinen Formel VI-D

Verbindungen der allgemeinen Formel VI-A (1 Äquivalent), worin R^8 , U, T und V die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, werden mit Bis(triphenylphosphin)palladium-dichlorid (7 Mol-%) und Kupfer(I)iodid (14 Mol-%) in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (7 mL pro mmol Verbindung der allgemeinen Formel VI-A) gelöst. Nach 10 Minuten werden das Alkin der allgemeinen Formel $HC\equiv C-R^{38}$ (3.5 Äquivalente) und N, N-Diisopropylethylamin (2 Äquivalente) zugegeben und die

Reaktionsmischung wird 12 h bei einer Temperatur zwischen 90 und 110 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und mehrfach mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird jeweils durch Säulenchromatographie (SiO₂, verschiedene Mischungen Hexan/EE) gereinigt.

5. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Aminen der allgemeinen Formel V-D

Die Darstellung von Aminen der allgemeinen Formel V-D erfolgt wie im nachfolgenden Schema 5 dargestellt.



Schema 5.

Stufe 1: Darstellung von Nitrilen der allgemeinen Formel VI-E

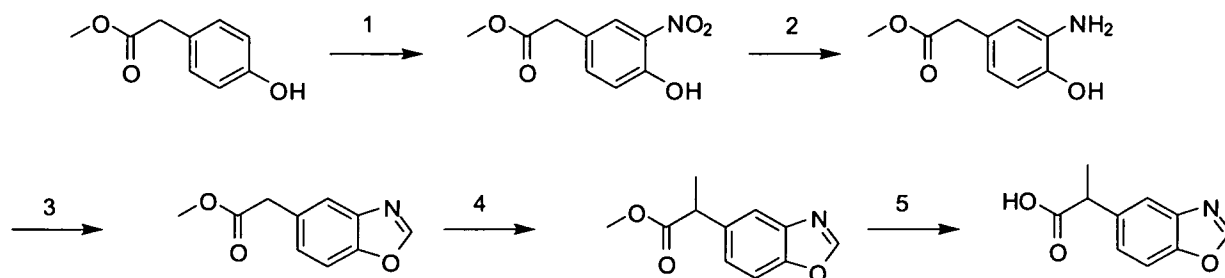
Verbindungen der allgemeinen Formel VI-A (1 Äquivalent), worin R⁸, U, T und V die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, werden mit Palladiumdichlorid (5 mol-%) und einer Verbindung der allgemeinen Formel R³⁸-B(OH)₂ (2 Äquivalente), worin R³⁸ für Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkenyl steht, in einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol/Dioxan/ 2 N aq. Natriumcarbonat-Lösung (20 mL pro 1 mmol Verbindungen der allgemeinen Formel VI-A) gerührt. Die Reaktionsmischung wird 12 h unter Rückfluss erhitzt und über Celite filtriert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, verschiedene Lösungsmittelgemische von Hexan und EE) gereinigt.

Stufe 2:**Methode 1**

Verbindungen der allgemeinen Formel VI-E (5 mmol), worin R^8 , R^{38} , U, T und V die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, Palladium auf Kohle (10 %, 500 mg) und konzentrierte Salzsäure (3 mL) werden in MeOH (30 mL) gelöst und 6 Stunden bei RT einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO_2 , EE) gereinigt.

Methode 2:

Verbindungen der allgemeinen Formel VI-E (2 mmol), worin R^8 , R^{38} , U, T und V die vorstehend genannte Bedeutung haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, werden in THF (10 mL, 10 mL) gelöst und $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ [2.0 M in THF, 3 mL, 3 Äquivalent] wird hinzu gegeben. Die Reaktionsmischung wird 8 Stunden zum Rückfluss erhitzt, aq. HCl (2 N) wird hinzu gegeben und die Reaktionsmischung wird erneut für 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit aq. Natriumhydroxid-Lösung (2N) versetzt und mit EE gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , verschiedene Mischung aus Dichlormethan und Methanol als Laufmittel) gereinigt.

6. Vorschrift zur Darstellung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel VII**6.1 Darstellung von 2-(Benzo[d]oxazol-5-yl)propansäure**

Stufe 1: Synthese von Methyl-2-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetat

Methyl-2-(4-hydroxyphenyl)acetat (2.0 g, 12.0 mmol) wurde in Essigsäure (15 mL) gelöst und Salpetersäure (60-62%, 1.27g, 12.1 mmol) wurde bei RT hinzu gefügt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei RT gerührt, in Eiswasser (100 mL) gegossen und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (n-Hexan/EE = 4:1) gereinigt.

Stufe 2: Synthese von Methyl-2-(3-amino-4-hydroxyphenyl)acetat

Methyl-2-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetat (2.31 g, 10.9 mmol) wurde in THF (20 mL) und MeOH (20 mL) gelöst und 10%-ige Palladium auf Kohle (210 mg) wurde bei RT langsam hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 39 psi Wasserstoffdruck hydriert, über Celite filtriert und mit MeOH gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (n-Hexan/EE = 2:1) gereinigt.

Stufe 3: Synthese von Methyl-2-(benzo[d]oxazol-5-yl)acetat

Methyl-2-(3-amino-4-hydroxyphenyl)acetat (1.39 g, 7.67 mmol) wurde bei RT mit Triethylorthoformiat (10 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 12 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend auf RT abgekühlt. Wasser (70 mL) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (n-Hexan/EE = 2:1) gereinigt.

Stufe 4: Synthese von Methyl-2-(benzo[d]oxazol-5-yl)propanoat

Methyl-2-(benzo[d]oxazol-5-yl)acetat (0.90 g, 4.71 mmol) wurde in DMF (5 mL) gelöst und bei 0 °C mit Natriumhydrid (198 mg, 4.95 mmol) und Methyljodid (661 mg, 4.65 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend 1 h bei RT. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (70 mL) versetzt und mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (n-Hexan/EE = 4/1).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.10 (s, 1H, Ar), 7.74 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$, Ar), 7.54 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 7.35 (dd, 1H, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$, Ar), 3.87 (q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, CHCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 1.57 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH₃)

IR 2982, 1735, 1517, 1437, 1248, 1201, 1170, 1067 cm^{-1}

Stufe 5: Synthese von 2-(Benzo[d]oxazol-5-yl)propansäure

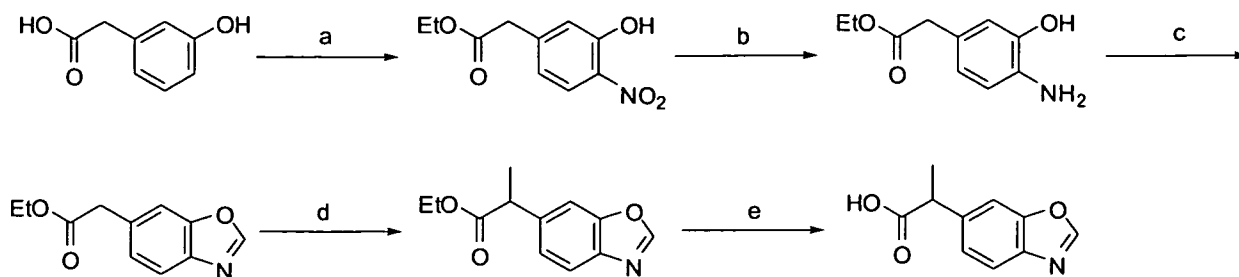
Methyl-2-(benzo[d]oxazol-5-yl)propanoat (425 mg, 2.07 mmol) wurde in THF (8 mL) und Wasser (8 mL) gelöst. LiOH \cdot H₂O (93mg, 2.21mmol) wurde bei RT hinzu gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 40 h bei RT gerührt, mit Wasser (25 mL) versetzt und mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 3 eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH = 15:1) gereinigt.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8.46 (s, 1H, Ar), 7.70 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$, Ar), 7.61 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar), 7.42 (dd, 1H, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$, Ar), 3.87 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH₃), 1.51 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH₃)

6.2 Darstellung von 2-(Benzo[d]oxazol-6-yl)propansäure

Die Verbindung 2-(Benzo[d]oxazol-6-yl)propansäure wurde analog zur Synthese von 2-(Benzo[d]oxazol-5-yl)propansäure (siehe 6.1) ausgehend von 2-(3-Hydroxyphenyl)essigsäure hergestellt.

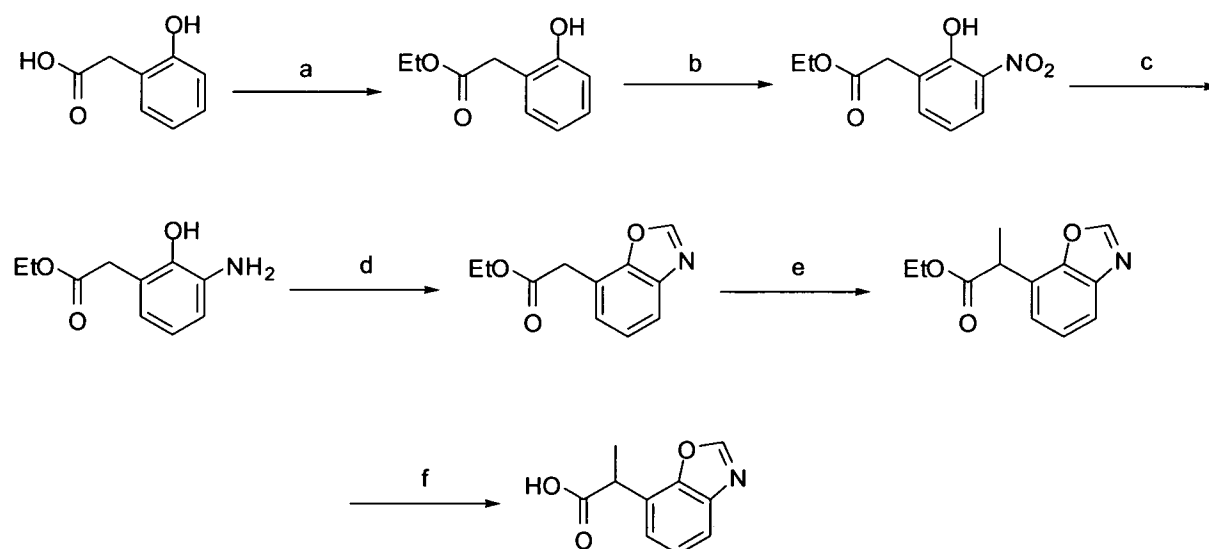
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8.44 (s, 1H, Ar), 7.67 (m, 2H, Ar), 7.38 (dd, 1H, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$, Ar), 3.88 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH₃), 1.51 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH₃)



a. HNO_3 , AcOH, H_2SO_4 (kat.), EtOH, 26%; b. 10% Pd/C, H_2 , THF/EtOH, 85%; c. $\text{CH}(\text{OEt})_3$, 99%; d. NaH, CH_3I , DMF, 56%; e. LiOH H_2O , THF/ H_2O , 97%

6.3 Darstellung von 2-(Benzo[d]oxazol-7-yl)propansäure

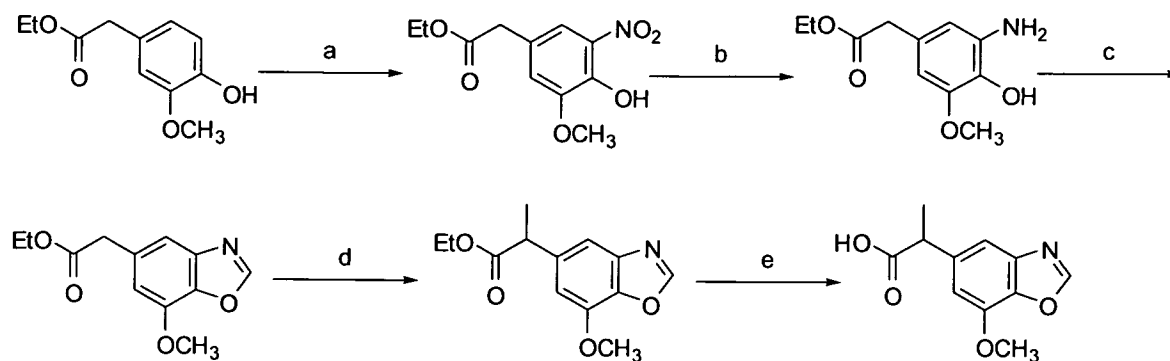
Die Verbindung 2-(Benzo[d]oxazol-7-yl)propansäure wurde analog zur Synthese von 2-(Benzo[d]oxazol-5-yl)propansäure (siehe 6.1) ausgehend von 2-(2-Hydroxyphenyl)essigsäure hergestellt.



a. H_2SO_4 (kat.), EtOH, 94%; b. HNO_3 , AcOH, 35%; c. 10%Pd/C, H_2 , THF/EtOH, 88%; d. $\text{CH}(\text{OEt})_3$, 96%; e. NaH, CH_3I , DMF, 80%; f. LiOH H_2O , THF/ H_2O , 98%

6.4 Darstellung von 2-(7-Methoxybenzo[d]oxazol-5-yl)propansäure

Die Verbindung 2-(7-Methoxybenzo[d]oxazol-5-yl)propansäure wurde analog zur Synthese von 2-(Benzo[d]oxazol-5-yl)propansäure (siehe 6.1) ausgehend von Ethyl-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acetat hergestellt.

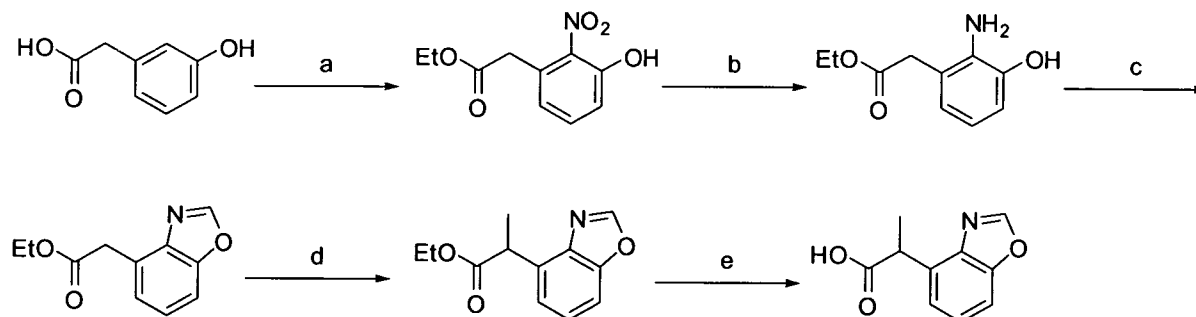


a. HNO_3 , AcOH, 48%; b. 10% Pd/C, H_2 , THF/EtOH, quantitativ; c. Triethylorthoformiat, 99%; d. NaH, CH_3I , DMF, 52%; e. LiOH H_2O , THF/ H_2O , 74%

6.5 Darstellung von 2-(Benzo[d]oxazol-4-yl)propansäure

Die Verbindung 2-(Benzo[d]oxazol-4-yl)propansäure wurde analog zur Synthese von 2-(Benzo[d]oxazol-5-yl)propansäure (siehe 6.1) ausgehend von 2-(3-Hydroxyphenyl)essigsäure hergestellt.

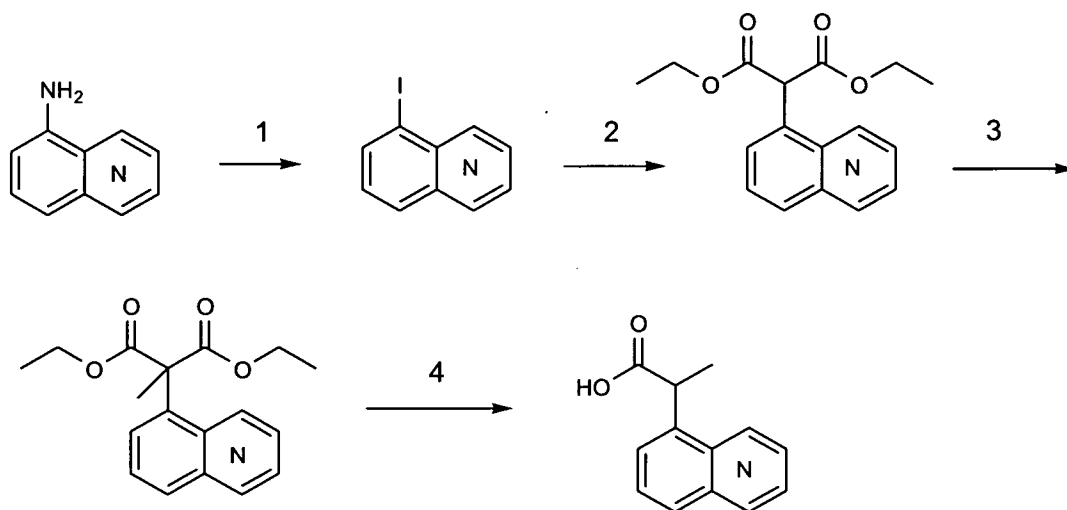
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 8.42 (s, 1H, Ar), 7.55 (dd, 1H, $J=7.9, 1.1\text{Hz}$, Ar), 7.37 (m, 2H, Ar), 4.38 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.57 (d, 3H, $J=7.4\text{Hz}$, CHCH_3)



a. HNO_3 , AcOH, H_2SO_4 (kat.), EtOH, 14%; b. 10% Pd/C, H_2 , THF/EtOH, 90%; c. $\text{CH}(\text{OEt})_3$, 90%; d. NaH, CH_3I , DMF, 69%; e. LiOH H_2O , THF/ H_2O , 67%

6.6a. Generelle Vorschrift zur Darstellung von (Iso)chinolinpropansäuren

(vgl. Beispiele 49, 64-68)



Schritt 1: Eine Lösung der Ausgangsverbindung (10,6 mmol) in Salzsäure (6 N, 20 mL) wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von Natriumnitrit (730 mg, 10,6 mmol) in Wasser (10 mL) tropfenweise hinzugegeben. Die daraus resultierende Lösung wird bei einer konstanten Temperatur von 0°C zu einer Lösung aus Kaliumiodid (7,3 g, 44 mmol) in Wasser (15 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, für drei Stunden gerührt und dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit einer 10%igen Natriumthiosulfatlösung und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um so das iodierte Isochinolin als Feststoff zu erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt eingesetzt werden kann.

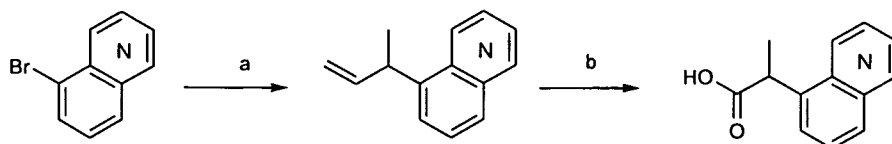
Schritt 2: Zu einer Mischung aus Kupfer(I)-iodid (9,5 mg, 5,0 mol%), 2-Picolinsäure (12,3 mg, 10,0 mol%), Cäsiumcarbonat (0,98 g, 3,0 mmol) und 1,4-Dioxan (10 ml) werden destilliertes Diethylmalonat (304 µL, 2,00 mmol) und das Aryliodid (1,00 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 7 Stunden bei 70 °C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigsäureethylester (20 mL × 3) und gesättigter Ammoniumchloridlösung (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet

und unter vermindertem Druck konzentriert. Das so erhaltene Öl kann mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt werden, um das erwünschte α -Arylmalonat zu erhalten.

Schritt 3: Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des α -Arylmalonates (1 mmol) in DMF (10 mL) werden Natriumhydrid (1,1 mmol) und Methyljodid (1 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend kann die Reaktionsmischung bei vermindertem Druck konzentriert werden und der Rückstand unter Verwendung einer Mischung aus Hexan und Essigsäureethylester (4:1) als Eluent mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

Schritt 4: Eine Mischung des α -Arylmethylmalonates (1 mmol) und Natriumhydroxid (2 mmol) in 80%igem wässrigen Ethanol wird für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Salzsäure (1 N) neutralisiert und anschließend mit Essigsäureethylester (20 mL \times 3) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden unter vermindertem Druck konzentriert. Der so erhaltene Rückstand kann unter Verwendung einer Mischung aus Hexan und Essigsäureethylester (1:1) mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt werden, um so die erwünschten (Iso)chinolinpropansäuren zu erhalten.

6.6b. Generelle Vorschrift zur Darstellung von (Iso)chinolinpropansäuren



a. Kalium-allyltrifluorboran, Pd(OAc)₂, D-t-BPD, K₂CO₃, THF/H₂O; b. KMnO₄, NaIO₄

Generelle Vorschrift für die von einem Pd(OAc)₂ /D-t-BPF-Komplex katalysierte Reaktion von Arylhaliden mit Kalium-allyltrifluorboran

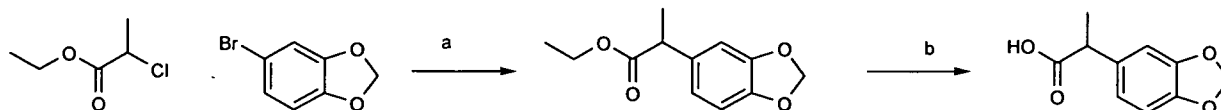
Analog Yamamoto, Y. et al., *Chem. Lett.* (2006), 35, 7, 704-705 werden in einem Kolben unter Schutzgasatmosphäre Kalium-allyltrifluorboran (2,5 mmol), Pd(OAc)₂ (0,03 mmol, 3 mol%), D-t-BPF (0,036 mmol) und K₂CO₃ (3 mmol) vorgelegt. Nach Zugabe von THF (5 mL) und des entsprechenden Aryl-bromids (1 mmol) wird die Reaktionsmischung 22 h unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (a).

Wie bei Kawatsura M. et al., *Tetrahedron* (2000), 56, 15, 2247-2258 beschrieben, kann nun das erhaltene Alken zur Propansäure verkocht werden. Hierzu wird der erhaltene Rückstand (1 mmol) in *t*-BuOH (18 mL) und Wasser (45 mL) gelöst, KMnO₄ (2,5 mmol), NaIO₄ (16 mmol) und K₂CO₃ (6,5 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung mit 3 N aq NaOH auf pH 8 eingestellt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung mit conc. HCl auf pH 1 acidifiziert und das MnO₂ mit Natriumhydrogensulfit reduziert. Die Reaktionsmischung wird nun mit Ether versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit 3 N aq NaOH extrahiert. Die wässrige Phase wird mit conc. HCl angesäuert und ebenfalls mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt (b).

6.7 Darstellung von benzooxyzyklischen Propion- und Essigsäuren

(vgl. Beispiele 9, 58-63)

Vorschrift Benzendioxol-propionsäure (Beispiel 60)



a. NBu_4BF_4 , NiBr_2bipy , DMF, 25°C , 9% b. LiOH , THF/ H_2O , reflux, 12 h, 97%

Zusammen mit Ethylchlorpropionat (1,6 mL, 13 mmol) wurde 4-Brom-1,2-(methylenedioxy)benzen (2 g, 10 mmol) unter Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur in 15 ml DMF gerührt. Zur Aktivierung wurden dann (1,1 g, 20 mmol) Mn, gefolgt von 2,2'-Bipyridin)nickel-(II)-dibromid (0,26 g, 0,7 mmol) und TFA (20 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemischs wurde mit 25 mL 1 N HCl hydrolysiert, das Gemisch 3 x mit 25 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 25 mL Wasser und 25 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der hierbei entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (n-Hexan/tert-BME = 9/1) konnten 0,198 g Produkt (9% d. Theorie) als weißer Feststoff erhalten werden.

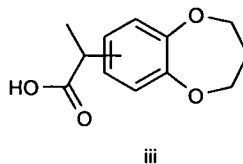
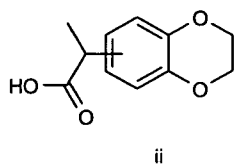
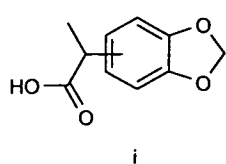
Das Propionat (180 mg, 0,81 mmol) wurde in einem Gemisch aus THF (1,6 mL, 20 mmol) und Wasser (0,8 mL, 45 mmol) gelöst. Nach Zugabe von LiOH (0,058 g, 2,43 mmol) wurde das Reaktionsgemisch über Nacht refluxiert. Zur Aufarbeitung wurden dem Gemisch 25 mL Wasser und 25 mL Diethylether zugegeben und die entstandenen Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit HCl angesäuert und 3x mit jeweils 25 mL Dichlormethan extrahiert. Nach der Vereinigung der organischen Phasen, Trocknung über MgSO_4 und Einengung im Vakuum konnte die Propionsäure in 97% Ausbeute (0,150 g) erhalten werden.

Analog der hier beschriebenen Vorgehensweise, können weitere benzooxyzyklische Propansäuren dargestellt werden:

2-(Benzo[d][1,3]dioxol)propansäuren (i),

2-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin)propansäuren (ii),

2-(3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin)propansäuren (iii) und

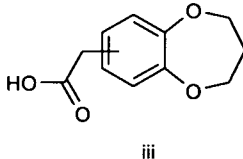
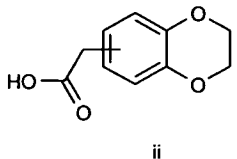
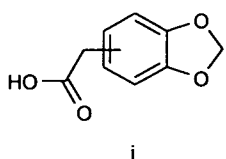


Auch die entsprechenden benzooxyzyklischen Essigsäuren sind mittels dieser Methode zugänglich:

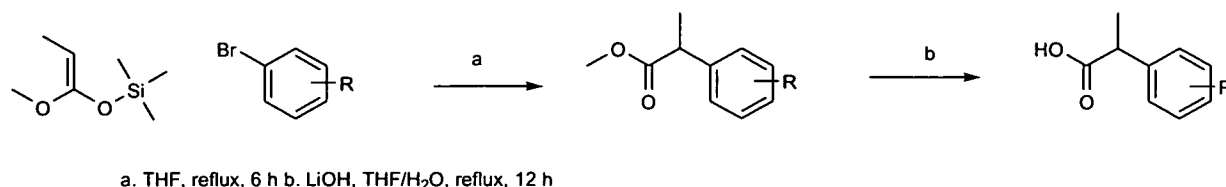
2-(Benzo[d][1,3]dioxol)essigsäuren (i),

2-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin)essigsäuren (ii),

2-(3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin)essigsäuren (iii) und



6.8. Alternative Möglichkeiten zur Darstellung von Aryl-Propionsäuren aus Arylbromiden



Darstellung des Katalysators

Zur Darstellung des Palladium(0)-Katalysators werden zu einer trockenen THF-Lösung (10 ml) Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0,15 mmol), dppf (83 mg, 0,15 mmol) und Butyllithium in Hexan (0,3 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 1 min gerührt und direkt in der nächsten Reaktion als Palladium-Katalysator verwendet.

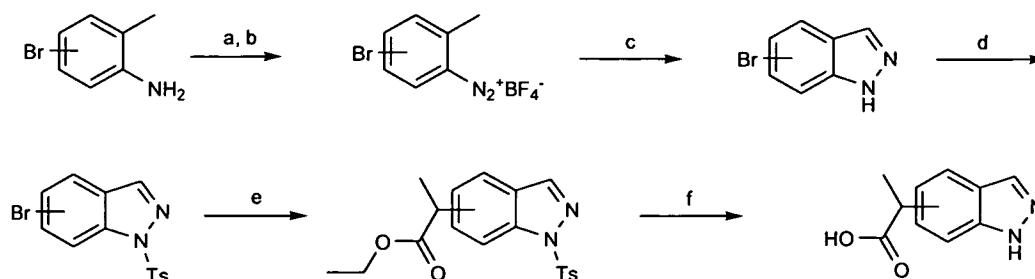
Generelle Vorschrift für die Palladium-katalysierte Reaktion von Arylhaliden mit (E)-1-Methoxy-1-trimethylsiloxypropan

Der frisch dargestellte Palladium(0)-Katalysator in trockenem THF (10 mL) wird unter Argon-Atmosphäre zu 90% TIOAc (1,78 g, 6 mmol) in trockenem THF (20 mL) gegeben. Nach 5-minütigem Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur werden das Arylhalid (3 mmol) in trockenem THF (10 mL) und (E)-1-Methoxy-1-trimethylsiloxypropan (0,96g, 6 mmol) zugegeben und 4 – 24 h refluxiert.

Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Diethylether und Wasser aufgenommen und abfiltriert. Das Filtrat wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, der Diethylether im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch getrennt.

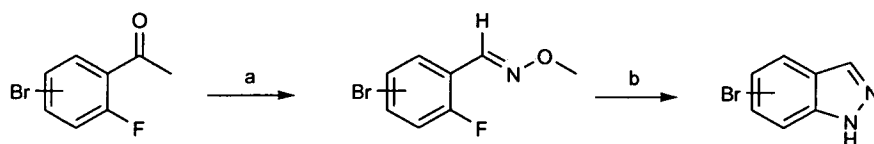
6.9 Alternative Vorschrift zur Darstellung von 2-(1H-Indazol)propansäuren

(vgl. Beispiele 44-46, 48, 69-72)



a. HBF_4 aq 50%; b. NaNO_2 aq, 0 °C; c. AcOK, 18-crown-6, CHCl_3 , rt; d. TsCl, TEA, CH_2Cl_2 ; e. Ethylchlorpropionat, NBu_4BF_4 , NiBr_2bipy DMF, rt; f. TMSCl, NaI, CH_3CN , reflux

Die Darstellung von Indazol-Derivaten kann, wie im oben stehenden Schema erläutert, erfolgen. Ausgehend vom entsprechenden Brom-Methylanilin kann nach Boulouard M. et. al., *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* (2007), 17, 3177-3180 das gewünschte Brom-1-H-Indazol erhalten werden (a, b und c). Nach einer dem Fachmann bekannten Methode kann das 1H-Indazol der Verbindung mit einer Tosylgruppe geschützt werden (d). Im folgenden kann dieses Tosyl-geschützte Brom-Indazol nach Durandetti M. et al., *Tetrahedron* (2007), 63, 1146-1153 mit Ethylchlorpropionat zum Indazol-propansäureester umgesetzt werden (e). Zum Erhalt der gewünschten Indazol-propansäure erfolgt die Entschützung der Propansäurefunktion und des 1-H-Indazols wie in Sabitha G. et al., *Tetrahedron Letters* (1999), 40, 1569-1570 beschrieben (f).

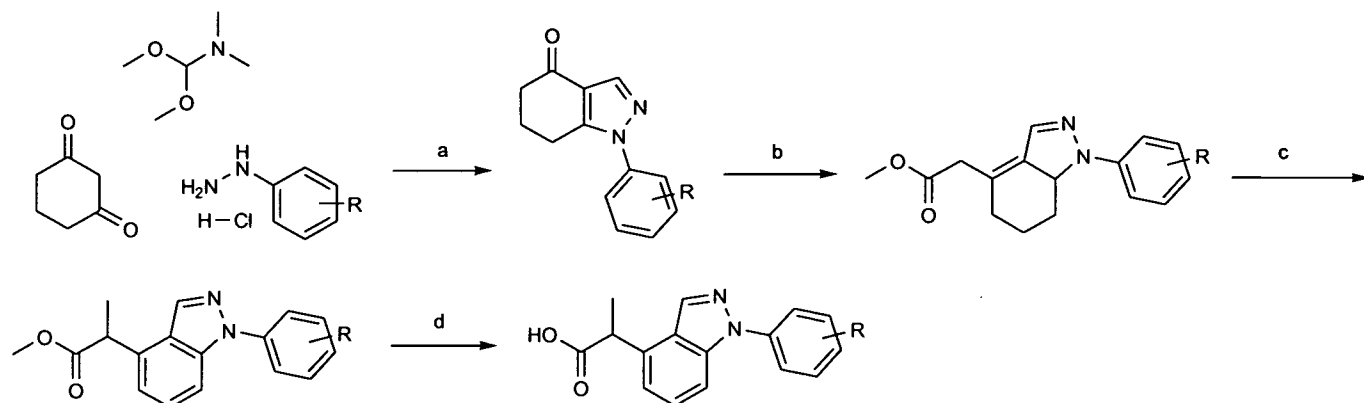


a. $\text{NH}_2\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$, K_2CO_3 ; b. NH_2NH_2

Ausgehend von Brom-fluorphenylethanonen beschreiben Lukin K. et al. *J. Org. Chem.* (2006), 71, 21, 8166-8172 einen alternativen Zugang zur Vorstufe der Brom-1-H-Indazole (a, b).

6.10. Generelle Vorschrift zur Darstellung von 2-(1-Phenyl-1H-indazol)propansäuren

(vgl. Beispiel 73)

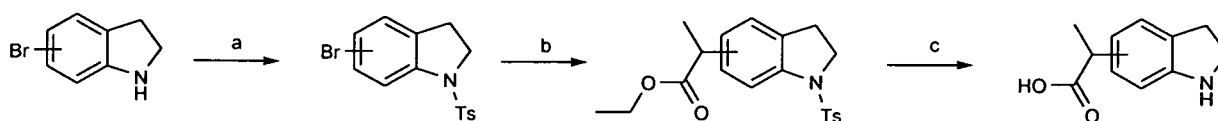


a. HOAc, H₂O, 2 min, 200 °C, μ wave; b. 2-Brompropansäure, Zn, I, HgCl₂, Benzen; c. S, 190 °C, 1 h, Raney-Nickel;
d. aq NaOH, reflux, 4 h

Die Darstellung der Phenylindazol-propansäuren kann analog zu US3657270 erfolgen (b-d). Die hierfür notwendigen Edukte, entsprechend substituierte 6,7-Dihydro-1-phenyl-indazol-4(5H)-one, können wie in Molteni V. et al., *Synthesis* (2002), 12, 1669-1674 beschrieben in einer Dreikomponenten-Reaktion unter Mikrowellenunterstützung erhalten werden (a).

6.11. Generelle Vorschrift zur Darstellung 2-(Indolin)propansäuren

(vgl. Beispiele 74-77)



a. TsCl, TEA, CH₂Cl₂; b. Ethylchlorpropionat, NBu₄BF₄, NiBr₂bipy, DMF, rt; c. TMSCl, NaI, CH₃CN, reflux

Ausgehend vom entsprechenden Brom-indolin wird nach dem Fachmann bekannter Methode eine Tosyl-Schutzgruppe eingeführt (a). Analog wie bei Durandetti M. et al., *Tetrahedron* (2007), 63, 1146-1153 beschrieben, wird mit Ethylchlorpropionat zum Indolin-propansäureester umgesetzt (b). Zum Erhalt der gewünschten 2-(Indolin)-propansäure wird die Verbindung wie in Sabitha G. et al., *Tetrahedron Letters* (1999), 40, 1569-1570 beschrieben, entschützt (c).

Analog der hier beschriebenen Vorgehensweise, können entsprechende

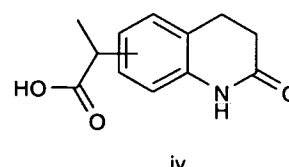
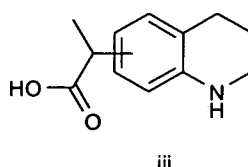
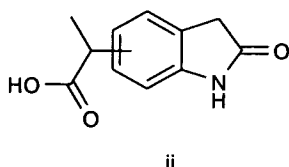
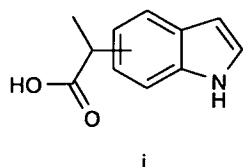
2-(1H-Indol)propansäuren (i),

2-(2-Oxoindolin)propansäuren (ii),

2-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin) propansäuren (iii) und

2-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)propansäuren (iv)

erhalten werden.



7. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formeln V oder X mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel VII

Methode A:

Die Säure der allgemeinen Formel VII (1 Äquivalent), das Amin der allgemeinen Formeln V oder X (1.2 Äquivalente) und EDCI (1.2 Äquivalente) werden in DMF (10 mmol Säure in 20 mL) 12 Stunden bei RT gerührt und anschließend Wasser dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird mehrfach mit EE extrahiert, die wässrige

Phase wird mit NaCl gesättigt und anschließend wieder mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N Salzsäure und ges. aq. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO_2 , EE/Hexan 1:2) gereinigt.

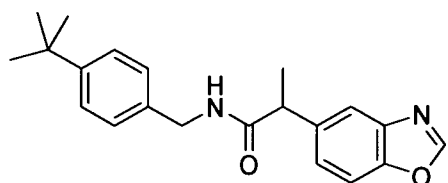
Methode B:

Die Säure der allgemeinen Formel VII (1 Äquivalent) und das Amin der allgemeinen Formeln V oder X (1.1 Äquivalente) werden in DCM (1 mmol Säure in 6 mL) gelöst und bei 0 °C mit EDCI (1.5 Äquivalente), HOBt (1.4 Äquivalent) und Triethylamin (3 Äquivalente) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 20 h bei RT gerührt und mittels Säulenchromatographie (n-Hexan/EE = 2:1) gereinigt.

Die folgenden Beispielverbindungen wurden gemäß der vorstehend genannten Methode B erhalten.

Beispielverbindung 1:

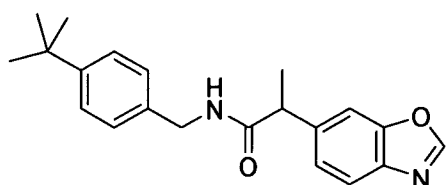
2-Benzooxazol-5-yl-N-(4-tert-butyl-benzyl)-propionamid



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.10 (s, 1H, Ar), 7.74 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$, Ar), 7.56 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 7.38 (dd, 1H, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$, Ar), 7.30 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 7.09 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 5.64 (bs, NH), 4.37 (m, 2H, NHCH_2Ar), 3.72 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, COCH), 1.61 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

Synthese von Beispielverbindung 2:

2-Benzooxazol-6-yl-N-(4-tert-butyl-benzyl)-propionamid



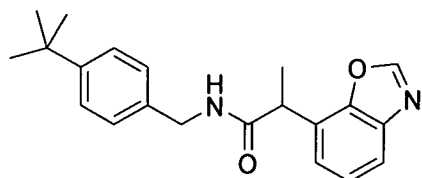
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.02 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$, Ar), 7.07 (dd, 1H, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$, Ar), 7.54 (s, 1H, Ar), 7.25 (m, 3H, Ar), 7.04 (d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$, Ar), 5.79 (bs, NH), 4.32 (m, 2H, NHCH_2Ar), 3.67 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, COCH), 1.55 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.23 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3296, 2963, 1649, 1518, 1479, 1434, 1247, 1067 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Synthese von Beispielverbindung 3:

2-Benzooxazol-7-yl-N-(4-tert-butyl-benzyl)-propionamid

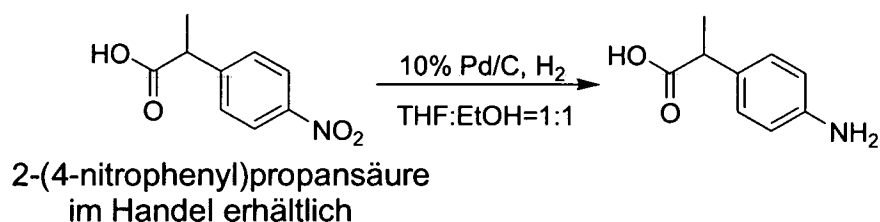


$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.07 (s, 1H, Ar), 7.71 (m, 1H, Ar), 7.39-7.28 (m, 4H, Ar), 7.06 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 5.74 (bs, NH), 4.38 (m, 2H, CH_2NH), 4.06 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.68 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

Masse (FAB) m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

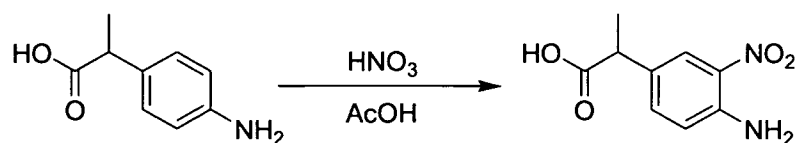
Synthese von Beispielverbindung 4:

a) 2-(4-Aminophenyl)propansäure



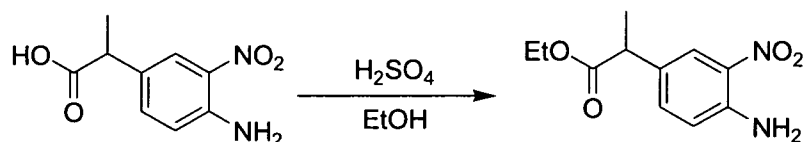
In den Kolben wurde THF/EtOH (1:1, 100 ml) und anschließend 2-(4-Nitrophenyl)propansäure (10 g, 51,2 mmol) und 10 % Palladium-Kohle (0,87 g) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde hydriert und 1 h bei 45 psi gerührt und anschließend durch ein Kieselbett filtriert und mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Weißer oder hell schwarzer Feststoff, Ausbeute: quantitativ.

b) 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)propansäure



Zu einer Lösung von 2-(4-Aminophenyl)propansäure (8,45 g, 51,2 mmol) in AcOH (70 ml) wurde HNO_3 (60 %, 5,66 g) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde in Eiswasser (200 ml) gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

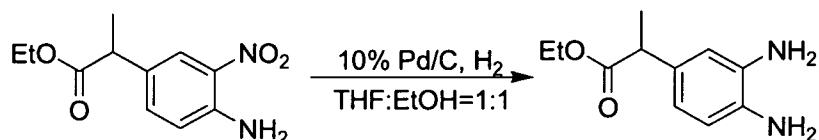
c) Ethyl 2-(4-amino-3-nitrophenyl)propanoat



In den Kolben mit 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)propansäure-Rückstand wurden EtOH (200 ml) und Schwefelsäure in einer Katalysatormenge (1 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 6 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H_2O verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Hellgelbes Öl, Ausbeute: 17,4 % (zwei Schritte)

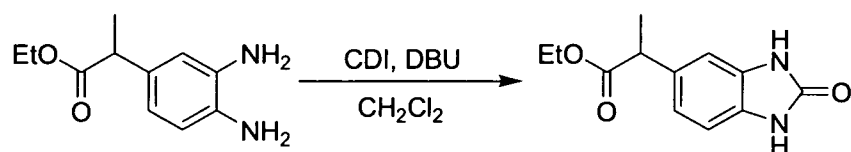
d) Ethyl 2-(3,4-diaminophenyl)propanoat



In den Kolben wurde THF/EtOH (1:1, 50 ml) und anschließend Ethyl 2-(4-amino-3-nitrophenyl)propanoat (2,12 g, 8,90 mmol) und 10 % Palladium-Kohle (220 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde hydriert und 3 h bei 45 psi gerührt und anschließend durch ein Kieselbett filtriert und mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:4-1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

Gelbes Öl, Ausbeute: 74,5 %

e) 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)propanoat

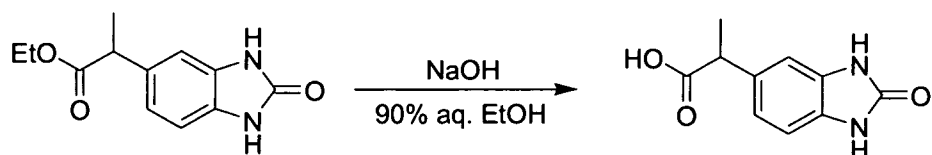


Zu einer Lösung von Ethyl 2-(3,4-diaminophenyl)propanoat (217 mg, 1,04 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) wurde 1,1'-Carbonyldiimidazol (189 mg) und DBU (330 mg, in CH_2Cl_2 (4 ml)) bei Raumtemperatur zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit H_2O (20 ml) verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:4-1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

Hellgelber Feststoff, Ausbeute: 72,7 %

f) 2-(2,3-Dihydro-2-oxo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)propansäure

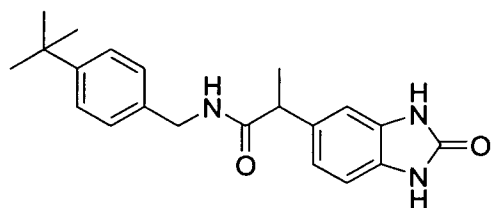


In den Kolben mit 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)propanoat (175 mg, 0,747 mmol) wurde 90 % wässriges EtOH (5 ml) bei Raumtemperatur und zusätzlich NaOH (70 mg) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 h bei 40 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H_2O (25 ml)

verdünnt und mit AcOH (4 ml, pH=4) angesäuert und dann mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit CH₂Cl₂:MeOH (10:1) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

Hellbrauner Feststoff, Ausbeute: 63,6 %

Beispiel 4 - N-(4-tert-Butyl-benzyl)-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yl)-propionamid

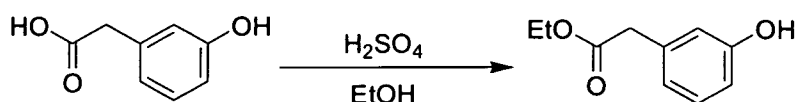


¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.6-10.5 (bs, 2 H), 8.33 (bt, 1 H), 7.34-7.22 (m, 2 H), 7.09-7.06 (m, 2 H), 6.93-6.81 (m, 3 H), 4.21-4.17 (m, 2 H), 3.60 (q, 1 H, $J = 7.1$ Hz), 1.34-1.24 (m, 12 H)

MS (EI) m/z 451 (M+H)

Synthese von Beispielverbindung 5:

a) Ethyl 2-(3-hydroxyphenyl)acetat

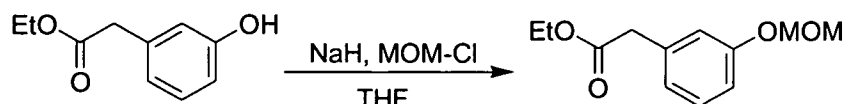


Im Handel erhältlich

In den Kolben wurde EtOH (100 ml) und anschließend 2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (9,83 g, 64,6 mmol) und Schwefelsäure (Katalysatormenge) zugegeben. Die Mischung wurde 3 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O (100 ml) verdünnt und mit EtOAc (100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:4) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

Hellgelbes Öl, Ausbeute: 94,5 %.

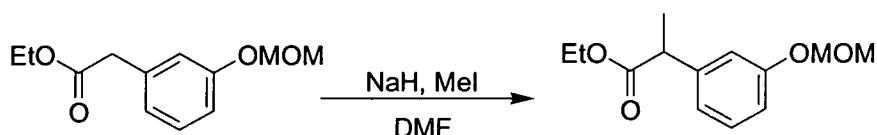
b) Ethyl 2-(3-methoxymethoxy)phenyl)acetat



Referenz: JACS,100,8031(1978)

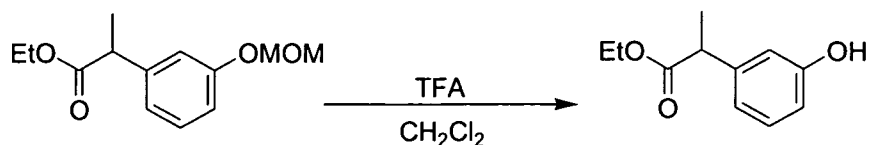
Zu einer Lösung von Ethyl 2-(3-hydroxyphenyl)acetat (11 g, 61 mmol) in THF (100 ml) wurde NaH (2,93 g, 73,3 mmol) und MOM-Cl (5,94 g, 73,3 mmol) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit H₂O (200 ml) verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:10) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Farbloses Öl, Ausbeute: 79,7 %.

c) Ethyl 2-(3-methoxymethoxy)phenyl)propanoat



Zu einer Lösung von Ethyl 2-(3-methoxymethoxy)phenyl)acetat (8,06 g, 35,9 mmol) in DMF (50 ml) wurde NaH (1,74 g, 43,5 mmol) und Iodmethan (6,37 g, 44,9 mmol) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit H₂O (250 ml) verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:10) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Farbloses Öl, Ausbeute: 49,1 %.

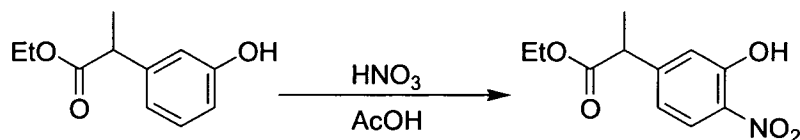
d) Ethyl 2-(3-hydroxyphenyl)propanoat



Zu einer Lösung von Ethyl 2-(3-methoxymethoxy)phenyl)propanoat (4,17 g, 17,5 mmol) in CH₂Cl₂ (80 ml) wurde Trifluoressigsäure (40 ml) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und mit NaHCO₃ (60 g) alkalisiert. Die Mischung wurde mit H₂O (250 ml) allmählich verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:4) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

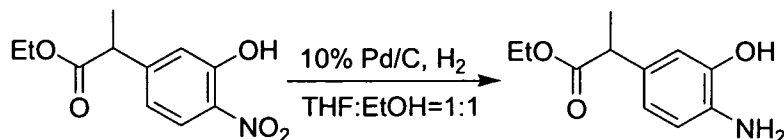
Farbloses Öl, Ausbeute: 74,1 %

e) Ethyl 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)propanoat



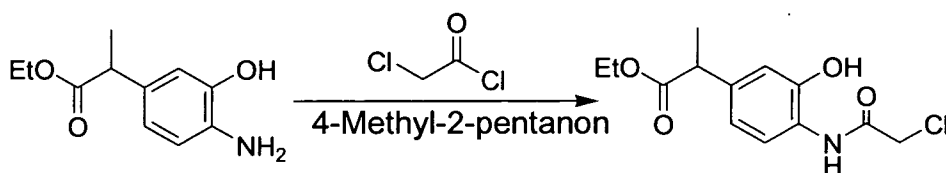
Zu einer Lösung von Ethyl 2-(3-hydroxyphenyl)propanoat (2,51 g, 12,9 mmol) in Essigsäure (20 ml) wurde Salpetersäure (1,45 g, 13,8 mmol) in Essigsäure (2 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 1~2 Minuten Rühren verwandelte sich das farblose Öl in das dunkelbraune Öl. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Eiswasser (100 ml) gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:6) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Gelber Feststoff (Schmelzpunkt 45-47 °C), Ausbeute: 30,8 %

f) Ethyl 2-(4-amino-3-hydroxyphenyl)propanoat

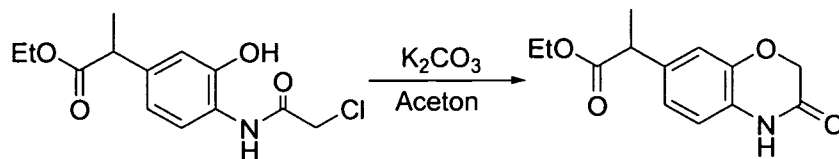


In den Kolben wurde THF/EtOH (1:1, 30 ml) und anschließend Ethyl 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)propanoat (900 mg, 3,76 mmol) und 10 % Palladium-Kohle (93 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde hydriert und 1 h bei 46 psi gerührt und anschließend durch ein Kieselbett filtriert und mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Weißer Feststoff (Schmelzpunkt 119-121 °C), Ausbeute: 80,1 %

g) Ethyl 2-(4-(2-chloroacetamido)-3-hydroxyphenyl)propanoat

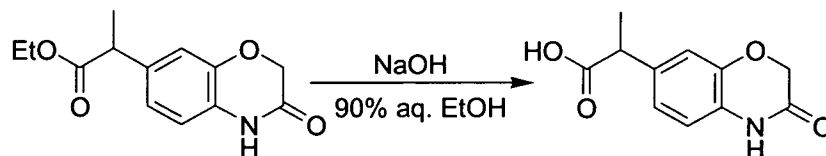


Zu einer Lösung von Ethyl 2-(4-amino-3-hydroxyphenyl)propanoat (101 mg, 0,483 mmol) in 4-Methyl-2-pentanone (4 ml) wurde Chloroacetylchlorid (58 mg, 0,514 mmol) in 4-Methyl-2-pentanone (2 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei 80 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Hellrosa Feststoff (Schmelzpunkt 118-120 °C), Ausbeute: 90,6 %

h) Ethyl 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-yl)propanoat

Zu einer Lösung von Ethyl 2-(4-(2-chloroacetamido)-3-hydroxyphenyl)propanoat (110 mg, 0,385 mmol) in Aceton (10 ml) wurde Kaliumcarbonat (61 mg) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

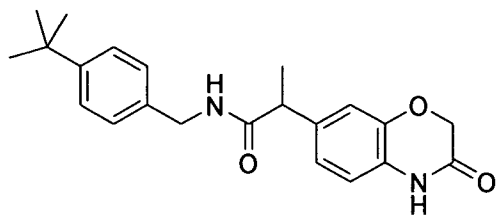
Weißer Feststoff (Schmelzpunkt 101 °C), Ausbeute: 91,7 %

i) 2-(3,4-Dihydro-3-oxo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-yl)propansäure

Zu einer Lösung von Ethyl 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-yl)propanoat (80 mg, 0,321 mmol) in 90 % wässrigem EtOH (5 ml) wurde NaOH (64 mg, 1,60 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei 50 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O (20 ml) verdünnt und mit AcOH angesäuert und anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Weißer Feststoff (Schmelzpunkt 199-201 °C), Ausbeute: 98,4 %

Beispiel 5 - N-(4-tert-Butyl-benzyl)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-propionamid



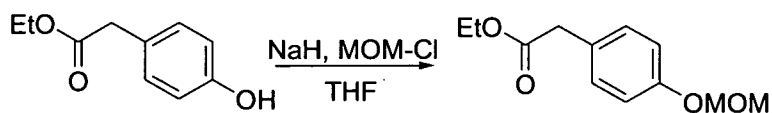
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.15 (bs, NH), 7.32 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$, Ar), 7.12 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$, Ar), 6.93-6.78 (m, 3H, Ar), 5.79 (bs, NH), 4.58 (s, 2H, OCH_2), 4.38 (m, 2H, NHCH_2), 3.50 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, COCH), 1.51 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3284, 2962, 1700, 1645, 1517, 1417 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 389 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Synthese von Beispielverbindung 6:

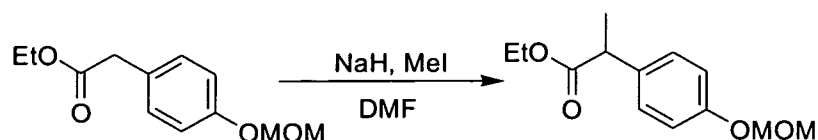
a) Ethyl 2-(4-methoxymethoxy)phenylacetat



Ethyl 2-(4-hydroxyphenyl)acetat
im Handel erhältlich

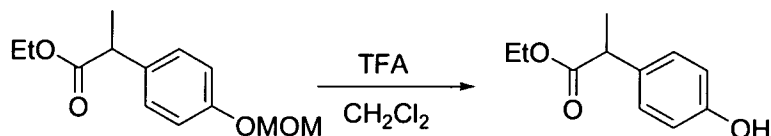
Zu Ethyl 2-(4-hydroxyphenyl)acetat (2,14 g, 11,8 mmol) in THF (20 ml) wurden Natriumhydrid (0,50 g, 12,5 mmol) und Chlormethylmethylether (1,00 g, 12,4 mmol) bei 0 °C langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Mischung zugegeben und sie wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO_4 getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (6:1) eluiert wurde.
Farbloses Öl, Ausbeute: 67 %

b) Ethyl 2-(4-methoxymethoxy)phenyl)propanoat



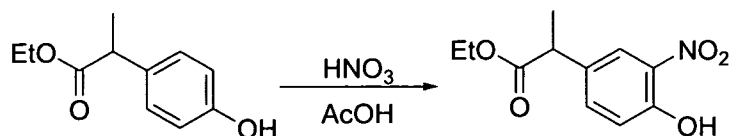
Zu Ethyl 2-(4-methoxymethoxy)phenylacetat (1,75 g, 7,80 mmol) in DMF (50 ml) wurden Natriumhydrid (330 mg, 8,25 mmol) und Iodmethan (1,13 g, 7,96 mmol) bei 0 °C allmählich zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt. Wasser (50 ml) wurde zur Mischung zugegeben und sie wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (15:1) eluiert wurde. Farbloses Öl, Ausbeute: 57 %

c) Ethyl 2-(4-hydroxyphenyl)propanoat



Zu einer Lösung von Ethyl 2-(4-methoxymethoxy)phenyl)propanoat (485 mg, 2,04 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) wurde Trifluoressigsäure (5 ml) bei 0 °C zugegeben. Die Mischung wurde 40 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend wurden festes Natriumbicarbonat (7,14 g) und Wasser (100 ml) bei 0 °C langsam zugegeben. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (4:1) eluiert wurde. Farbloses Öl, Ausbeute: 67 %

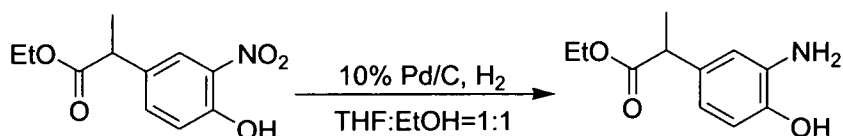
d) Ethyl 2-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)propanoat



Zu einer Lösung von Ethyl 2-(4-hydroxyphenyl)propanoat (275 mg, 1,42 mmol) in Essigsäure (2 ml) wurde Salpetersäure (60-62 %, 300 mg, 2,86 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 50 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (20 ml) gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. EtOAc wurde durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (6:1) eluiert wurde.

Gelbes Öl, Ausbeute: 87 %

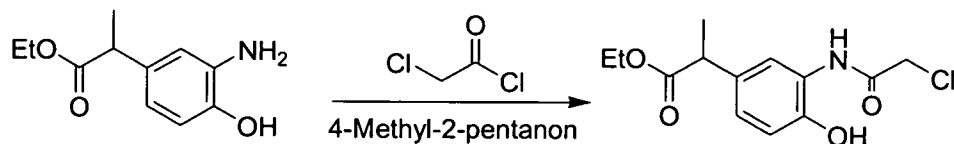
e) Ethyl 2-(3-amino-4-hydroxyphenyl)propanoat



Zu Ethyl 2-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)propanoat (260 mg, 1,09 mmol) in THF (6 ml) und Ethanol (6 ml) wurde 10 % Pd/C (29 mg) allmählich bei Raumtemperatur zugegeben. Die Mischung wurde 2 h bei 43 psi hydriert und anschließend mit Kieselgur filtriert und mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (1:1) eluiert wurde.

Gelbes Öl, Ausbeute: 86 %

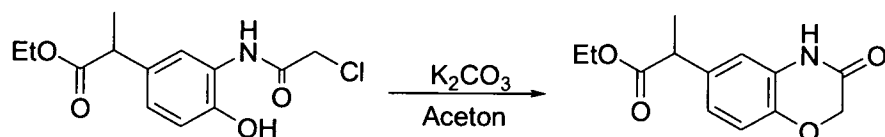
f) Ethyl 2-(3-(2-chloroacetamido)-4-hydroxyphenyl)propanoat



Zu Ethyl 2-(3-amino-4-hydroxyphenyl)propanoat (104 mg, 0,497 mmol) in 4-Methyl-2-pentanone (4 ml) wurde Chloracetylchlorid (56 mg, 0,496 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung wurde 20 h bei 80 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und Wasser (30 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet und filtriert. EtOAc wurde durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (2:1) eluiert wurde.

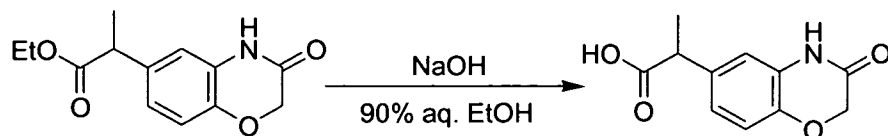
Weißer Feststoff (Schmelzpunkt 126-128°C), Ausbeute: 78 %

g) Ethyl 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)propanoat



Zu Ethyl 2-(3-(2-chloroacetamido)-4-hydroxyphenyl)propanoat (100 mg, 0,350 mmol) in Aceton (10 ml) wurde Kaliumcarbonat (59 mg) bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung wurde 3 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und Wasser (15 ml) wurde dazu zugegeben. Die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet und filtriert. EtOAc wurde durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (2:1) eluiert wurde.

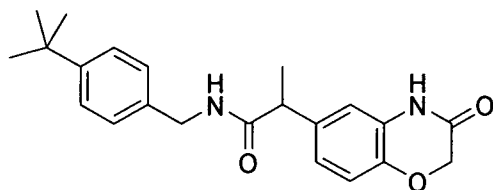
Weißer Feststoff (Schmelzpunkt 116-118 °C), Ausbeute: 92 %

h) 2-(3,4-Dihydro-3-oxo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)propansäure

Zu Ethyl 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)propanoat (63 mg, 0,253 mmol) in 90 % wässrigem EtOH (4,5 ml) wurde Natriumhydroxid (50 mg, 1,25 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei 50 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Wasser (20 ml) wurde zur Mischung zugegeben und sie wurde mit Essigsäure angesäuert. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert.

Weißer Feststoff (Schmelzpunkt 191-193 °C), Ausbeute: 95 %,

Beispielverbindung 6 - N-(4-*tert*-Butyl-benzyl)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-propionamid

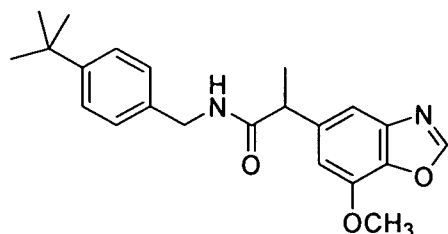


¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.76 (bs, NH), 7.32 (d, 2H, J=8.4Hz, Ar), 7.12 (d, 2H, J=8.3Hz, Ar), 6.93-6.85 (m, 3H, Ar), 5.73 (bs, NH), 4.58 (s, 2H, OCH₂), 4.38 (m, 2H, NHCH₂), 3.48 (q, 1H, J=7.1Hz, COCH), 1.51 (d, 3H, J=7.1Hz, CHCH₃), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃)
IR 2925, 2855, 1648, 1540, 1459 cm⁻¹

Masse (FAB) m/z 367 [M+H]⁺

Synthese von Beispielverbindung 7:

N-(4-*tert*-Butyl-benzyl)-2-(7-methoxy-benzooxazol-5-yl)-propionamid



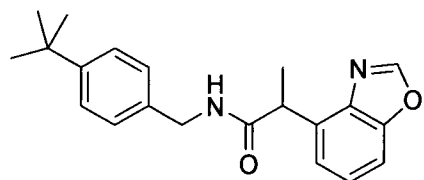
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H, Ar), 7.29 (m, 3H, Ar), 7.10 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$, Ar), 6.87 (s, 1H, Ar), 5.70 (bs, NH), 4.37 (m, 2H, NHCH_2Ar), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, COCH), 1.60 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3297, 2963, 1647, 1519, 1316, 1110 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispielverbindung 8:

2-Benzooxazol-4-yl-N-(4-tert-butyl-benzyl)-propionamid



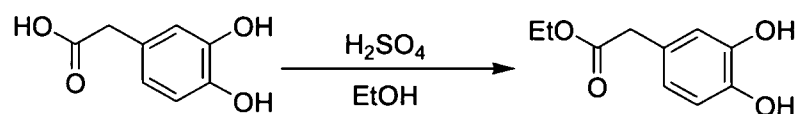
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H, Ar), 7.51 (m, 1H, Ar), 7.41 (m, 2H, Ar), 7.26 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$, Ar), 7.03 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$, Ar), 6.65 (bs, NH), 4.35 (m, 3H, NHCH_2Ar & COCH), 1.68 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3304, 2962, 1658, 1519, 1428, 1242, 1076 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Synthese von Beispielverbindung 9:

a) Ethyl 2-(3,4-dihydroxyphenyl)acetat



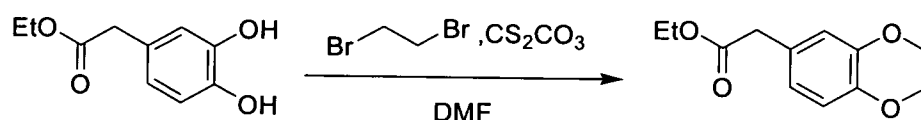
im Handel erhältlich

In den Kolben wurde EtOH (15 ml) und anschließend 2-(3,4-dihydroxyphenyl)essigsäure (1,07 g, 6,36 mmol) und Schwefelsäure (Katalysatormenge) zugegeben. Die Mischung wurde 3 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt.

Die Mischung wurde mit H₂O (30 ml) verdünnt und mit EtOAc (30 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:1) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

Farbloses Öl, Ausbeute: 89,8 %.

b) Ethyl 2-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-7-yl)acetat



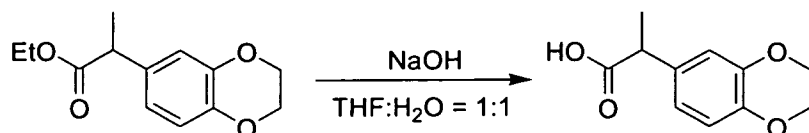
Zu einer Mischung von Ethyl 2-(3,4-dihydroxyphenyl)acetat (1,11 g, 5,66 mmol) und 1,2-Dibromethan (1,07 g, 5,69 mmol) in DMF (5 ml) wurde Cäsiumcarbonat (3,71 g, 11,4 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 80 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:4~1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Farbloses Öl, Ausbeute: 21,5 %.

c) Ethyl 2-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-7-yl)propanoat



Zu einer Lösung von Ethyl 2-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-7-yl)acetat (257 mg, 1,16 mmol) in DMF (2 ml) wurden NaH (50 mg, 1,25 mmol) und Iodmethan (167 mg, 1,18 mmol) in DMF (0,5 ml) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit H₂O (20 ml) verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:6) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Farbloses Öl, Ausbeute: 82,1 %.

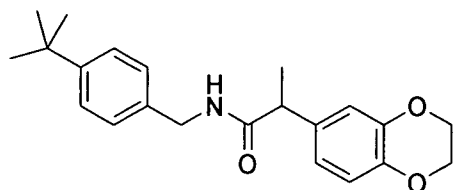
d) 2-(2-3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-7-yl)propansäure



In den Kolben wurde THF/H₂O (1:1, 4 ml) und anschließend SM (133 mg, 0,563 mmol) und NaOH (30 mg, 0,750 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit H₂O (20 ml) verdünnt und mit Essigsäure (4 ml, pH=4) angesäuert und anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Farbloses Öl, Ausbeute: quantitativ.

Beispiel 9 - N-(4-tert-Butyl-benzyl)-2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-propionamid



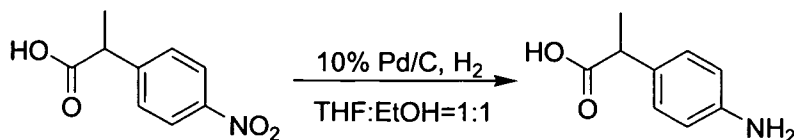
¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.32 (d, 2H, J=8.3Hz, Ar), 7.10 (d, 2H, J=8.3Hz, Ar), 6.84-6.74 (m, 3H, Ar), 5.62 (bs, NH), 4.36 (m, 2H, NHCH₂), 4.25 (s, 4H, CH₂CH₂), 3.49 (q, 1H, J=7.1Hz, COCH), 1.51 (d, 3H, J=7.1Hz, CHCH₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃)

IR 3298, 2963, 1648, 1507, 1287, 1255, 1068 cm⁻¹

Masse (FAB) m/z 354 [M+H]⁺

Synthese von Beispielverbindung 10:

a) 2-(4-Aminophenyl)propansäure

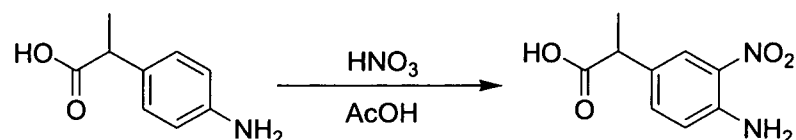


2-(4-nitrophenyl)propansäure
im Handel erhältlich

In den Kolben wurde THF/EtOH (1:1, 100 ml) und anschließend im Handel erhältlich (10 g, 51,2 mmol) und 10 % Palladium-Kohle (0,87 g) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde hydriert und 1 h bei 45 psi gerührt und anschließend durch ein Kieselbett filtriert und mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert.

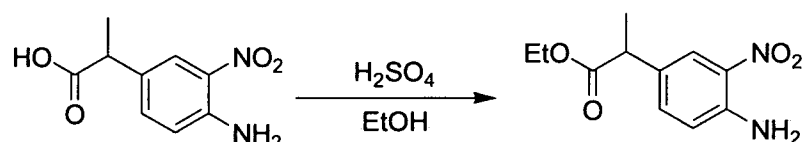
Weißer oder hellschwarzer Feststoff, Ausbeute: quantitativ

b) 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)propansäure



Zu einer Lösung von 2-(4-Aminophenyl)propansäure (8,45 g, 51,2 mmol) in AcOH (70 ml) wurde HNO₃ (60 %, 5,66 g) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde in Eiswasser (200 ml) gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

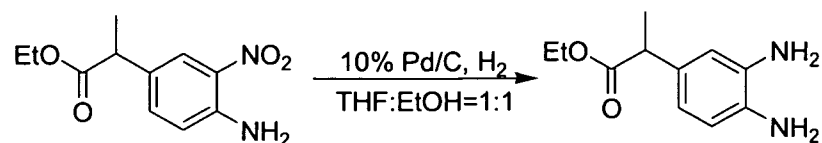
c) Ethyl 2-(4-amino-3-nitrophenyl)propanoat



In den Kolben mit 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)propansäure-Rückstand wurden EtOH (200 ml) und Schwefelsäure in einer Katalysatormenge (1 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 6 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

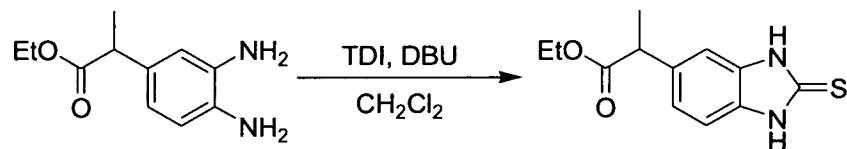
Hellgelbes Öl, Ausbeute: 17,4 % (zwei Schritte)

d) Ethyl 2-(3,4-diaminophenyl)propanoat



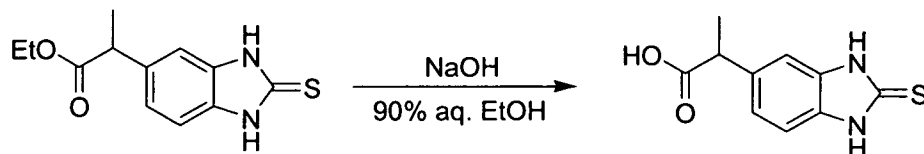
In den Kolben wurde THF/EtOH (1:1, 50 ml) und anschließend Ethyl 2-(4-amino-3-nitrophenyl)propanoat (2,12 g, 8,90 mmol) und 10 % Palladium-Kohle (0,87 g) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde hydriert und 3 h bei 45 psi gerührt und anschließend durch ein Kieselbett filtriert und mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:4-1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

Gelbes Öl, Ausbeute: 74,5 %

e) Ethyl 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-benzo[d]imidazol-5-yl)propanoat

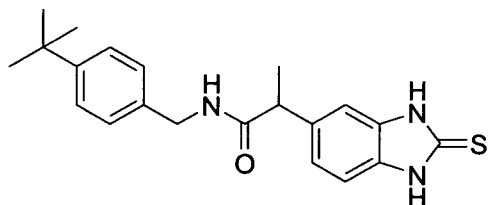
Zu einer Lösung von Ethyl 2-(3,4-diaminophenyl)propanoat (222 mg, 1,07 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) wurde 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (241 mg) und DBU (345 mg, in CH₂Cl₂ (4 ml)) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit H₂O (20 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:4-1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Farbloses Öl, Ausbeute: 35,8 %

f) 2-(2,3-Dihydro-2-thioxo-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)propansäure



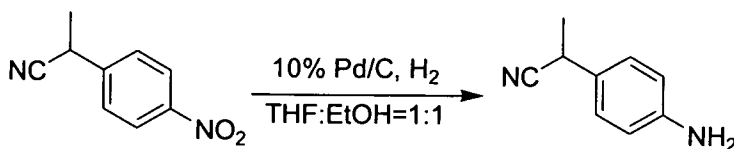
In den Kolben mit Ethyl 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-benzo[d]imidazol-5-yl)propanoat (93 mg, 0,372 mmol) wurde 90 % wässriges EtOH (5 ml) bei Raumtemperatur und zusätzlich NaOH (30 mg) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 h bei 40 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O (25 ml) verdünnt und mit AcOH (3 ml, pH=4) angesäuert und anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit CH₂Cl₂:MeOH (10:1) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Braunes Öl, Ausbeute: 94,3 %

Beispiel 10 - N-(4-tert-Butyl-benzyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yl)-propionamid



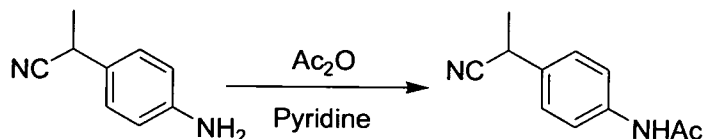
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.28-6.95 (m, 7 H), 4.19 (s, 2 H), 3.63 (q, 1 H, *J* = 7.0 Hz), 1.38 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 1.16 (s, 9 H)

MS (EI) *m/z* 367 (M+H)

Synthese von Beispielverbindung 11:**a) 2-(4-Aminophenyl)propionitril**

im Handel erhältlich

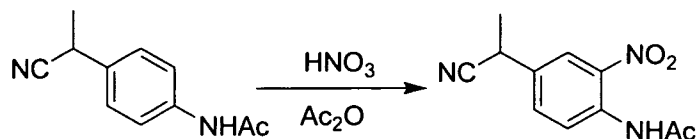
In den Kolben wurde THF/EtOH (1:1, 70 ml) und anschließend 2-(4-Nitrophenyl)propionitril (13,2 g, 74,9 mmol) und 10 % Palladium-Kohle (1,07 g) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde hydriert und 30 Minuten bei 47 psi bis 28 psi gerührt und anschließend durch ein Kieselbett filtriert und mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:3) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Gelbes Öl, Ausbeute: 94,1 %

b) N-[4-(Cyanomethylmethyl)phenyl]-acetamid

Referenz: Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

Zu einer Lösung von 2-(4-Aminophenyl)propionitril (10,2 g, 69,8 mmol) in Pyridin (40 ml) wurde Ac₂O (7,49 g, 73,4 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und unter Vakuum zugegeben.

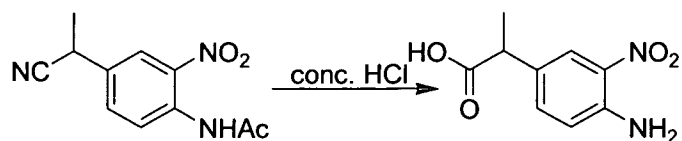
Weißer Feststoff (Schmelzpunkt 75-77 °C), Ausbeute: 98,2 %

c) *N*-[4-(Cyanomethylmethyl)-2-nitrophenyl]acetamid

Hinweis: Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

In den Kolben mit *N*-[4-(Cyanomethylmethyl)phenyl]-acetamid (12,9 g, 68,5 mmol) wurde Ac₂O (35 ml) bei 5 °C. Die Mischung wurde gerührt und HNO₃ (7,45 g, 70,9 mmol) bei 0 °C dazu zugegeben. Diese Reaktion war stark exotherm. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und zusätzlich 3 h bei Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Gelber Feststoff (Schmelzpunkt 84-86 °C), Ausbeute: 55,7 %

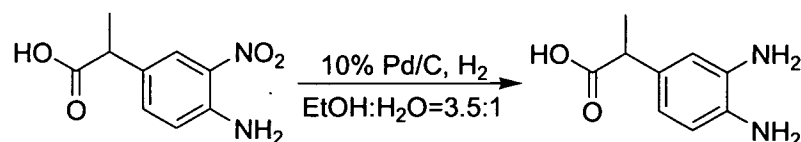
d) 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-propionsäure



Referenz: Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

In den Kolben mit *N*-[4-(Cyanomethylmethyl)-2-nitrophenyl]acetamid (8,90 g, 38,2 mmol) wurde konz. HCl (25 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O (150 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit CH₂Cl₂:MeOH (20:1-10:1) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Gelber Feststoff (Schmelzpunkt 118-120 °C), Ausbeute: 87,8 %

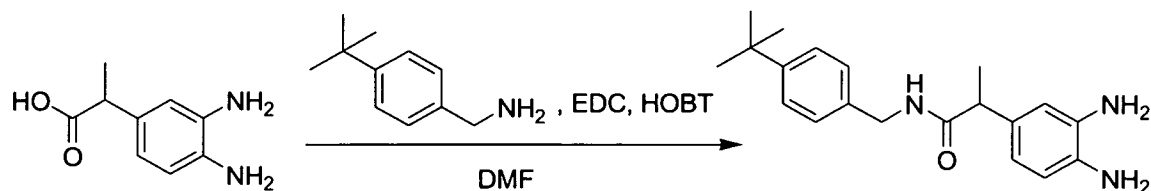
e) 2-(3,4-Diaminophenyl)propansäure



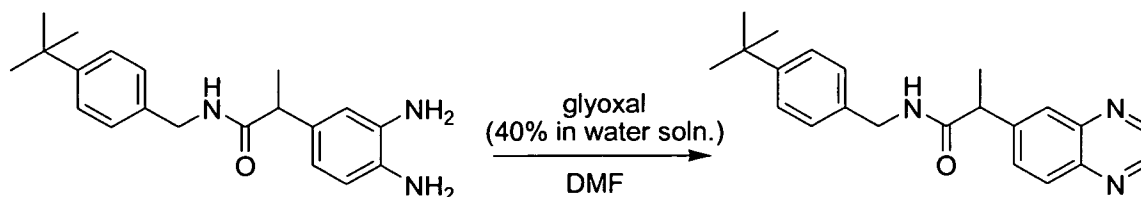
In den Kolben wurde EtOH / H₂O (3,5:1, 45 ml) und anschließend 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-propionsäure (5,73 g, 27,3 mmol) und 10 % Palladium-Kohle (117 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde hydriert und 5 h bei 64 psi gerührt und anschließend durch ein Kieselbett filtriert und mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit CH₂Cl₂:MeOH (10:1) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

Brauner Feststoff (Schmelzpunkt 142-144 °C), Ausbeute: 50,0 %

f) N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(3,4-diaminophenyl)-propionamid

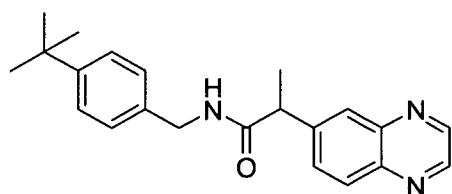


Zu 2-(3,4-Diaminophenyl)propansäure (436 mg, 2,42 mmol) in DMF (5 ml) wurden 4-tert-Butylbenzylamin (399 mg, 2,44 mmol), EDC (702 mg, 3,66 mmol), HOBT (496 mg, 3,67 mmol) und Triethylamin (617 mg, 6,10 mmol) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurde der Mischung Wasser (50 ml) zugegeben und sie wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet und filtriert. Methylenchlorid wurde durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit CH₂Cl₂/MeOH (20:1) eluiert wurde. Braunes Öl, Ausbeute: 70 %,

g) *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-(chinoxalin-6-yl)propanamid

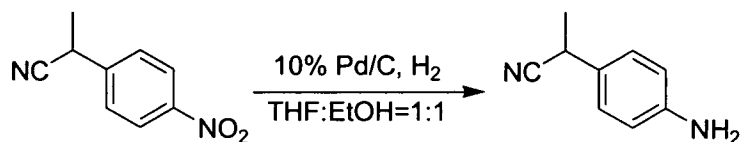
In den Kolben mit *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-(3,4-diaminophenyl)-propionamid (81 mg, 0,249 mmol) wurde Glyoxal (4 ml, 40 % in wässriger Lösung) bei Raumtemperatur zugegeben und zusätzlich wurde DMF (4 ml) zugegeben, weil SM in Glyoxal nicht ausreichend lösbar ist. Die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O (25 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:1) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

Brauner Feststoff (Schmelzpunkt 53-55 °C), Ausbeute: 55,5 %

Beispiel 11 - *N*-(4-*tert*-Butyl-benzyl)-2-chinoxalin-6-yl-propionamid

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (m, 2 H), 8.10 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.11 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 5.68 (bt, 1 H), 4.40 (m, 2 H), 3.84 (q, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 1.68 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 1.28 (s, 9 H)

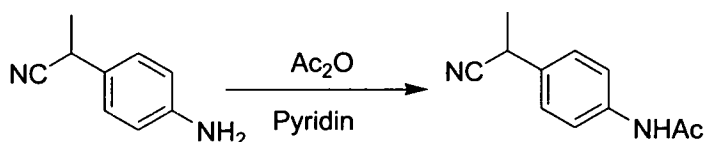
MS (FAB) *m/z* 348 (M+H)

Synthese von Beispielverbindung 15:**a) 2-(4-Aminophenyl)-propionitril**

Im Handel erhältlich

In den Kolben wurde THF/EtOH (1:1, 70 ml) und anschließend 2-(4-Nitrophenyl)propionitril (13,2 g, 74,9 mmol) und 10 % Palladium-Kohle (1,07 g) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde hydriert und 30 Minuten bei 47 psi bis 28 psi gerührt und anschließend durch ein Kieselbett filtriert und mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:3) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

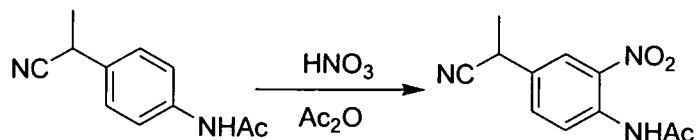
Gelbes Öl, Ausbeute: 94,1 %

b) N-[4-(Cyanomethylmethyl)phenyl]acetamid

Referenz: Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

Zu einer Lösung von 2-(4-Aminophenyl)-propionitril (10,2g, 69,8mmol) in Pyridin (40 ml) wurde Ac₂O (7,49 g, 73,4 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h unter Rückfluss gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt, und unter Vakuum konzentriert.

Weißer Feststoff (Schmelzpunkt 75-77 °C), Ausbeute: 98,2 %

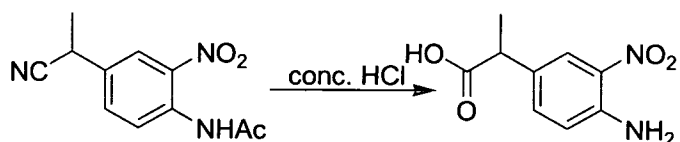
c) *N*-[4-(Cyanomethylmethyl)-2-nitrophenyl]acetamid

Referenz: Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

In den Kolben mit *N*-[4-(Cyanomethylmethyl)phenyl]acetamid (12,9 g, 68,5 mmol) wurde Ac₂O (35 ml) bei 5 °C zugegeben. Die Mischung wurde gerührt und HNO₃ (7,45 g, 70,9 mmol) bei 0 °C dazu zugegeben. Diese Reaktion war stark exotherm. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und zusätzlich 3 h bei Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

Gelber Feststoff (Schmelzpunkt 84-86 °C), Ausbeute. 55,7 %

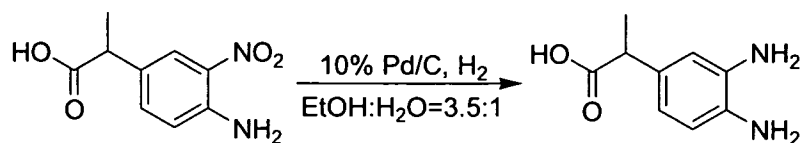
d) 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-propionsäure



Referenz: Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

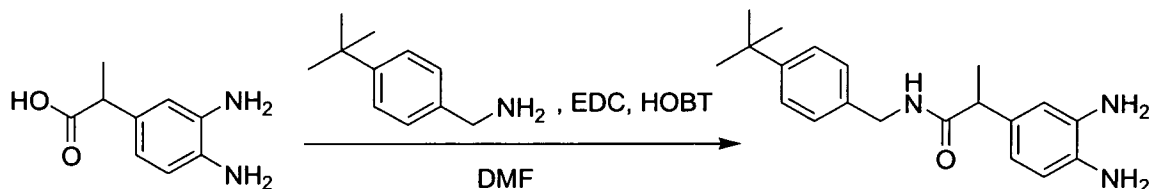
In den Kolben mit *N*-[4-(Cyanomethylmethyl)-2-nitrophenyl]acetamid (8,90 g, 38,2 mmol) wurde konz. HCl (25 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O (150 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit CH₂Cl₂:MeOH (20:1-10:1) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Gelber Feststoff (Schmelzpunkt 118-120 °C), Ausbeute: 87,8 %

e) 2-(3,4-Diaminophenyl)propionsäure

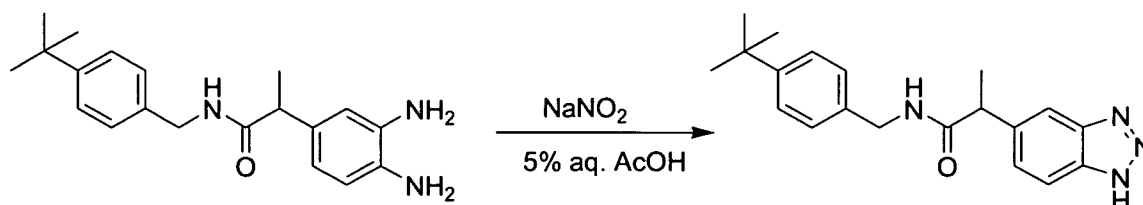


In den Kolben wurde EtOH / H₂O (3.5:1, 45 ml) und anschließend 2-(4-Amino-3-nitrophenyl)-propionsäure (5,73 g, 27,3 mmol) und 10 % Palladium-Kohle (117 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde hydriert und 5 h bei 64 psi gerührt und anschließend durch ein Kieselbett filtriert und mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit CH₂Cl₂:MeOH (10:1) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

Brauner Feststoff (Schmelzpunkt 142-144 °C), Ausbeute: 50,0 %

f) *N*-[4-tert-Butylbenzyl]-2-(3,4-diaminophenyl)propionamid

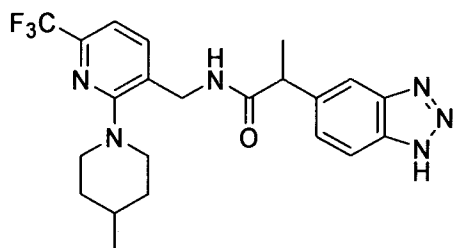
Zu 2-(3,4-Diaminophenyl)propionsäure (436 mg, 2,42 mmol) in DMF (5 ml) wurden 4-*t*-Butylbenzylamin (399 mg, 2,44 mmol), EDC (702 mg, 3,66 mmol), HOBT (496 mg, 3,67 mmol) und Triethylamin (617 mg, 6,10 mmol) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurde der Mischung Wasser (50 ml) zugegeben und sie wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet und filtriert. Methylenchlorid wurde durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit CH₂Cl₂/MeOH (20:1) eluiert wurde. Braunes Öl, Ausbeute: 70 %

g) *N*-[4-*tert*-butylbenzyl]-2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)propanamid

Zu *N*-[4-*tert*-Butylbenzyl]-2-(3,4-diaminophenyl)propionamid (110 mg, 0,338 mmol) in 5 % wässrigem Essigsäure (3 ml) und DMF (2,5 ml) wurde Natriumnitrit (30 mg, 0,435 mmol) bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (20 ml) wurde zur Mischung zugegeben und sie wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet und filtriert. Methylenchlorid wurde durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit CH₂Cl₂/MeOH (10:1) eluiert wurde.

Hellbrauner Feststoff (Schmelzpunkt 126-128°C), Ausbeute: quantitativ

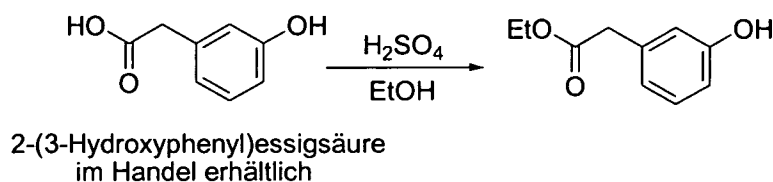
Beispiel – 15 - 2-(1*H*-Benzotriazol-5-yl)-*N*-(4-methyl-6'-trifluormethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-propionamid



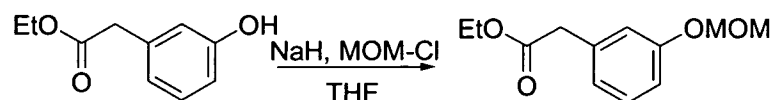
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.81 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.35 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J=7.5Hz), 6.77 (bs, NH), 4.52 (d, 2H), 3.84 (q, 1H, J=7.0Hz), 3.25 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.64 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.90 (d, 3H, J=6.4Hz)

IR 3295, 2921, 1650, 1539, 1458, 1419, 1177, 1136 cm⁻¹

Masse (FAB) m/z 447 [M+H]⁺ (Base), 469 [M+Na]⁺

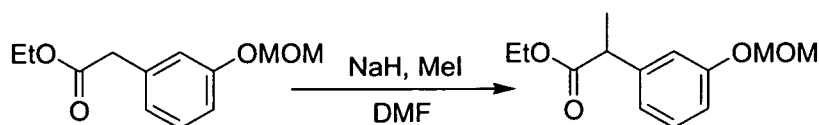
Synthese von Beispielverbindung 16:**a) Ethyl 2-(3-hydroxyphenyl)acetat**

Zu einer Lösung von 2-(3-Hydroxyphenyl)essigsäure (9,83 g, 64,6 mmol) in Ethanol (100 ml) wurde Schwefelsäure in einer Katalysatormenge zugegeben. Die Mischung wurde 3 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die Mischung wurde mit H₂O (100 ml) verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:4) als Eluent an Kieselgel gereinigt. Hellgelbes Öl, Ausbeute: 94,5 %

b)**Ethyl 2-(3-methoxymethoxyphenyl)acetat**

Zu Ethyl 2-(3-hydroxyphenyl)acetat (24 g, 80,51 mmol) in THF (100 ml) wurden Natriumhydrid (2,93 g, 73,3 mmol) und Chlormethylmethylether (5,94 g, 73,7 mmol) bei 0 °C langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (200 ml) wurde zur Mischung zugegeben und sie wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (10:1) eluiert wurde. Farbloses Öl, Ausbeute: 79,7 %

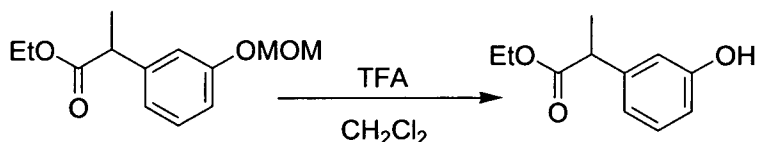
c)



Ethyl 2-(3-methoxymethoxy)phenyl)propanoat

Zu Ethyl 2-(3-methoxymethoxy)phenyl)acetat (8,06 g, 35,9 mmol) in DMF (50 ml) wurden Natriumhydrid (1,74 mg, 43,5 mmol) und Iodmethan (6,37 g, 44,9 mmol) bei 0 °C allmählich zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt. Wasser (250 ml) wurde zur Mischung zugegeben und sie wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO_4 getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (10:1) eluiert wurde. Farbloses Öl, Ausbeute: 49 %

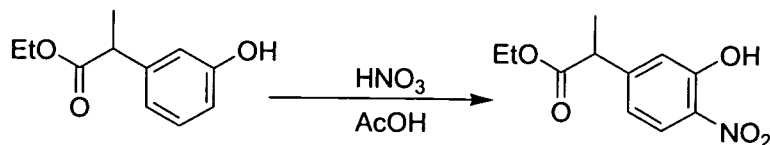
d)



Ethyl 2-(3-hydroxyphenyl)propanoat

Zu einer Lösung von Ethyl 2-(3-methoxymethoxy)phenyl)propanoat (4,17 g, 17,5 mmol) in Methylenchlorid (80 ml) wurde Trifluoressigsäure (40 ml) bei 0 °C zugegeben. Die Mischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend wurden festes Natriumbicarbonat (60 g) und Wasser (250 ml) bei 0 °C dazu zugegeben. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO_4 getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (4:1) eluiert wurde. Farbloses Öl, Ausbeute: 74 %

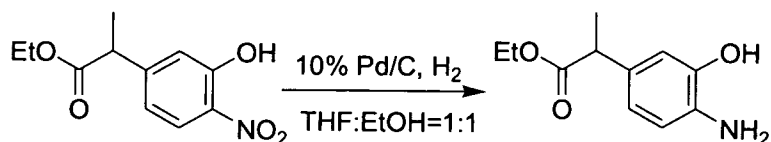
e)



Ethyl 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)propanoat

Zu Ethyl 2-(3-hydroxyphenyl)propanoat (2,51 g, 12,9 mmol) in Essigsäure (20 ml) wurde Salpetersäure (60-62 %, 1,45 g, 13,8 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (100 ml) gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO₄ getrocknet und filtriert. EtOAc wurde durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (6:1) eluiert wurde. Gelber Feststoff (Schmelzpunkt 44 °C), Ausbeute: 30,8 %

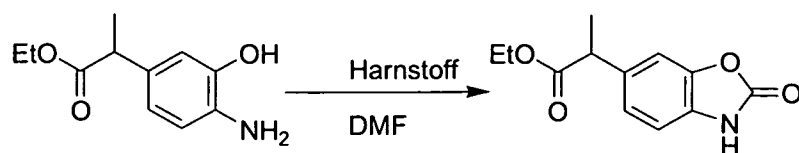
f)



Ethyl 2-(4-amino-3-hydroxyphenyl)propanoat

Zu einer Lösung von Ethyl 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)propanoat (900 mg, 3,76 mmol) in THF/Ethanol (1:1, 30 ml) wurde 10 % Pd/C (93 mg) allmählich bei Raumtemperatur zugegeben. Die Mischung wurde 1 h bei 46 psi hydriert und anschließend mit Kieselgur filtriert und mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulen-Chromatographie gereinigt, wobei mit n-Hexan/EtOAc (2:1) eluiert wurde. Weißer Feststoff (Schmelzpunkt 119-121 °C), Ausbeute: 80,1 %

g)



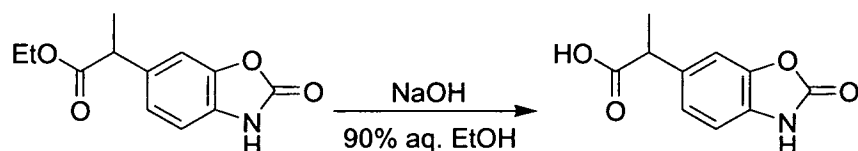
Referenz: Heterocycles, Vol. 51, Nr. 8, 1929-1943

Ethyl 2-(2,3-dihydro-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)propanoat

Zu einer Lösung von Ethyl 2-(4-amino-3-hydroxyphenyl)propanoat (205 mg, 0,978 mmol) in DMF (5 ml) wurde Harnstoff (305 mg, 5,19 mmol) zugegeben und es wurde 5 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und Wasser (30 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde mit konz. HCl (1 ml) angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt.

Braunes Öl, Ausbeute: 88,2 %

h)



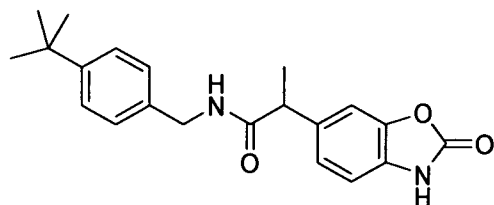
90 % wässriges EtOH

2-(2,3-Dihydro-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)propansäure

Zu einer Lösung von Ethyl 2-(2,3-dihydro-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)propanoat (95 mg, 0,404 mmol) in 90 % wässrigem EtOH (5 ml) wurde Natriumhydroxid (82 mg, 2,05 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei 45 °C gerührt und auf Raumtemperatur gekühlt. Wasser (10 ml) wurde zur Mischung zugegeben und sie wurde mit Essigsäure angesäuert (pH=4). Die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert.

Weißer Feststoff (Schmelzpunkt 169-171 °C), Ausbeute: 83,6 %,

Beispiel 16 - N-(4-tert-Butyl-benzyl)-2-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionamid



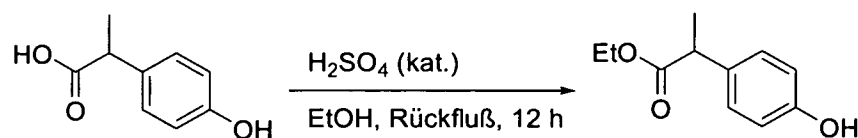
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.46 (bs, NH), 7.32 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$, Ar), 7.11 (m, 4H, Ar), 6.90 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar), 5.99 (bs, NH), 4.40 (m, 2H, NHCH_2), 3.61 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, COCH), 1.54 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3301, 2963, 1767, 1649, 1501, 1264, 937, 733 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 375 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Synthese von Beispielverbindung 17:

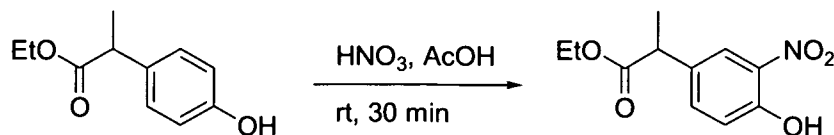
a)



2-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure-ethylester

Zu einer Lösung von 2-(4-hydroxyphenyl)propionsäure (8,60 g) in Ethanol (70 ml) wurde Schwefelsäure (10 Tropfen) zugegeben und es wurde 12 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt. Wasser (50 ml) wurde zur Mischung zugegeben und sie wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. (9,0 g, braunes Öl)

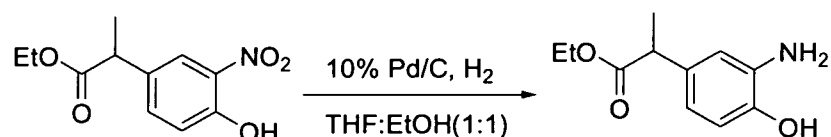
b)



2-(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)-propionsäure-ethylester

Zu einer Lösung von 2-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure-ethylester (9,02 g) in Essigsäure (75 ml) wurde Salpetersäure (60 %, 5,24 g in AcOH) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und Wasser wurde zugegeben. Die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert und die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=10:1) chromatographiert, um das Produkt als hellgelbes Öl zu erhalten. (9,71 g)

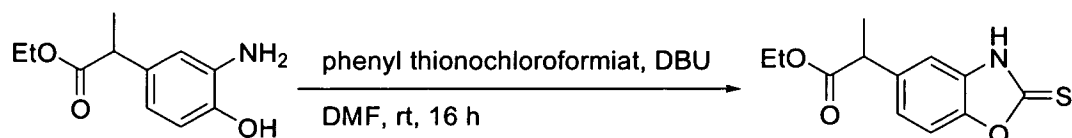
c)



2-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-propionsäure-ethylester

Zu einer gerührten Lösung von 2-(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)-propionsäure-ethylester (9,71 g) in THF (40 ml) und EtOH (40 ml) wurde 10 % Pd/C (0,89 g) bei Raumtemperatur allmählich zugegeben. Nach 0,5 h Hydrierung mit H₂ Rundkolben wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert und mit EtOAc gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=2:1) chromatographiert, um das Produkt als hellgelbes Öl zu erhalten.

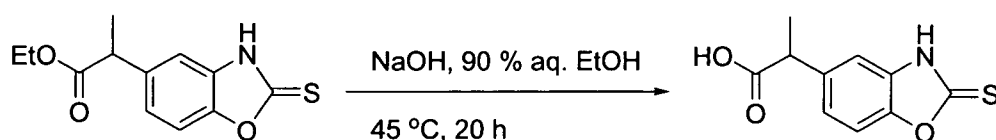
d)



2-(2-Thioxo-2,3-dihydrobenzothiazol-5-yl)-propionsäure-ethylester

Zu einer Lösung von 2-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-propionsäure-ethylester (370 mg) in DMF (2 ml) wurde Phenylchlorothionoformiat (380 mg in DMF), und DBU (540 mg, in DMF) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und Wasser wurde dieser Mischung zugegeben. Die resultierende Mischung wurde mit Ethylether extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=4:1) chromatographiert, um das Produkt als weißer Feststoff zu erhalten. (130 mg, 29,2 %)

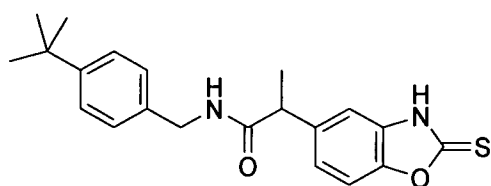
e)



90 % wässriges EtOH

2-(2-Thioxo-2,3-dihydrobenzoxazol-5-yl)-propionsäure

Zu einer gerührten Lösung von 2-(2-Thioxo-2,3-dihydrobenzothiazol-5-yl)-propionsäure-ethylester (124 mg) in 90 % wässrigem EtOH wurde NaOH (102 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 20 h Rühren bei 45 °C wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser verdünnt. Die resultierende wässrige Schicht wurde mit Essigsäure angesäuert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. (105 mg, 95,4 %)

Beispiel 17 - N-(4-tert-Butyl-benzyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydro-benzoxazol-5-yl)-propionamid

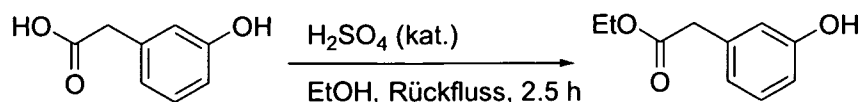
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.34-7.05 (m, 7H, Ar), 5.99 (bt, NH), 4.52 (m, 2H, NHCH_2), 3.61 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, COCH), 1.58 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$, CHCH_3), 1.27 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3297, 2963, 1646, 1534, 1460, 1428, 1267, 1105 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Synthese von Beispielverbindung 18:

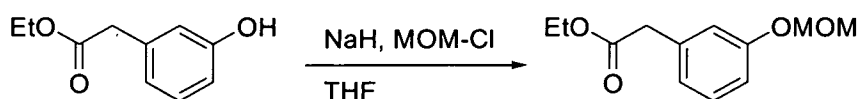
a)

**(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-ethylester**

Zu einer Lösung von 3-Hydroxyphenylessigsäure (15,5 g) in Ethanol (200 ml) wurde Schwefelsäure (1 ml) zugegeben und es wurde 1 h unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt. Wasser (50 ml) wurde zur Mischung zugegeben und sie wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

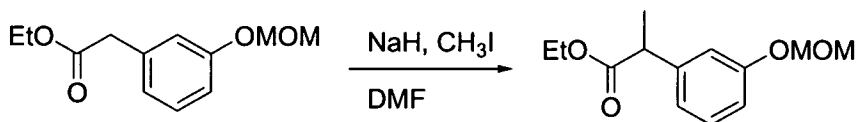
(18,2 g, braunes Öl)

b)

**(3-Methoxymethoxy-phenyl)-essigsäure-ethylester**

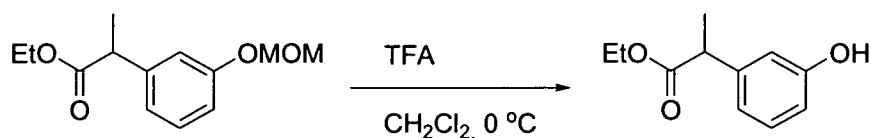
Zu einer Lösung von (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-ethylester (27,6 g) in THF wurden NaH (7,35 g) und MOM-Cl (14,8 g) bei 0 °C allmählich zugegeben. Nach 14 h Rühren bei derselben Temperatur wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die resultierende Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=15:1 bis 10:1) chromatographiert, um das Produkt als farbloses Öl zu erhalten. (31,2 g, 90,9 %)

c)

**2-(3-Methoxymethoxy-phenyl)-propionsäure-ethylester**

Zu einer gerührten Lösung von (3-Methoxymethoxy-phenyl)-essigsäure-ethylester (31,2 g) in DMF (200 ml) wurden Natriumhydrid (6,21 g) und Iodmethan bei 0 °C allmählich zugegeben. Nach 20 h Rühren bei 0 °C wurde diese Reaktionsmischung mit Wasser gelöscht. Diese Mischung wurde mit EtOAc extrahiert und die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=10:1) chromatographiert, um das Produkt als farbloses Öl zu erhalten.

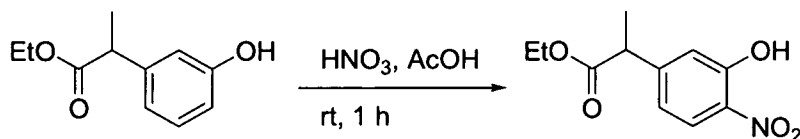
d)



2-(3-Hydroxy-phenyl)-propionsäure-ethylester

Zu einer gerührten Lösung von 2-(3-Methoxymethoxy-phenyl)-propionsäure-ethylester in Dichlormethan wurde TFA (150 ml) bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C gerührt und festes Natriumbicarbonat (200 g) wurde sehr langsam zugegeben. Die resultierende Mischung wurde sehr langsam in Eiswasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=10:1 bis 4:1) chromatographiert, um das Produkt als farbloses Öl zu erhalten. (19,0 g, 70,4 %, 2 Schritte)

e)

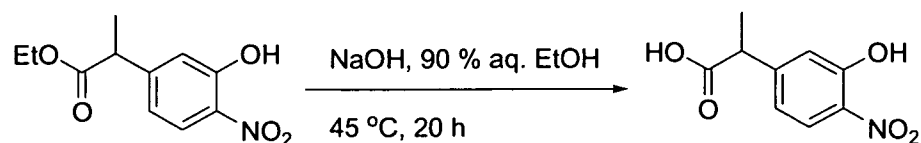


2-(3-Hydroxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure- ethylester

Zu einer Lösung von 2-(3-Hydroxy-phenyl)-propionsäure-ethylester (19,0 g) in Essigsäure (150 ml) wurde Salpetersäure (11,3 g) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und Wasser wurde dazu zugegeben. Die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert und die

organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=10:1) chromatographiert, um das Produkt als gelber Feststoff zu erhalten. (6,08 g, 26,0 %)

f)

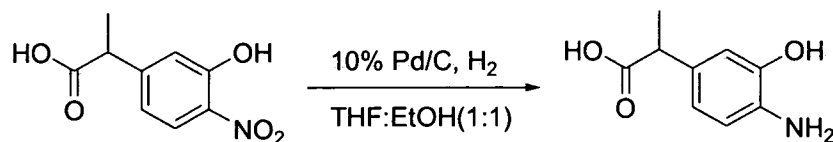


90 % wässriges EtOH

2-(3-Hydroxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure

Zu einer gerührten Lösung von 2-(3-Hydroxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure- ethylester (1,48 mg) in 90 % wässrigem EtOH wurde NaOH (1,24 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 14 h Rühren bei 45 °C wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser verdünnt. Die resultierende wässrige Schicht wurde mit Essigsäure angesäuert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. (1,30 mg, 99,5 %, gelber Feststoff)

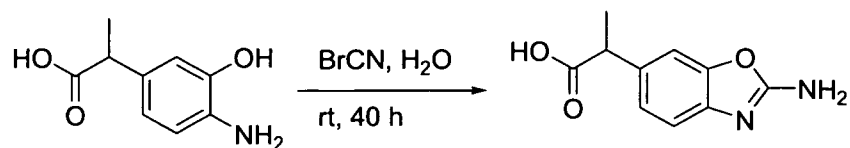
g)



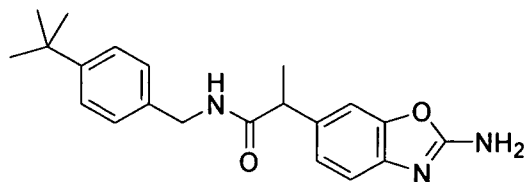
2-(4-Amino-3-hydroxy-phenyl)-propionsäure

Zu einer gerührten Lösung von 2-(3-Hydroxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure (1,28 g) in THF (20 ml) und EtOH (20 ml) wurde 10 % Pd/C (0,12 g) bei Raumtemperatur allmählich zugegeben. Nach 3 h Hydrierung mit H₂ Rundkolben wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert und mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert, um das Produkt als gelber Feststoff zu erhalten. (1,08 g, 98,4 %)

h)

**2-(2-Amino-benzoxazol-6-yl)-propionsäure**

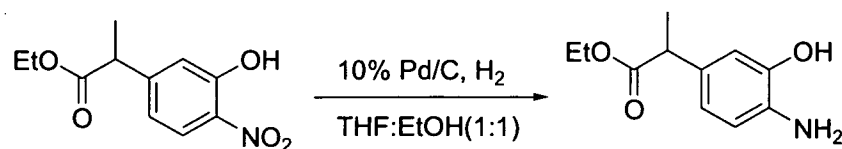
Zu einer gerührten Lösung von 2-(4-Amino-3-hydroxy-phenyl)-propionsäure (1,02 g) in H₂O wurde BrCN (648 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 40 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 30 % wässrigem NaOH auf pH 6~7 neutralisiert und 1 h gerührt. Der Feststoff wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und unter ermäßigtem Vakuum getrocknet um das Produkt als gelber Feststoff zu erhalten. (760 mg, 65,5 %)

Beispiel 18 - 2-(2-Amino-benzoxazol-6-yl)-N-(4-tert-butyl-benzyl)-propionamid

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.32-7.28 (m, 4H, Ar), 7.12-7.07 (m, 3H, Ar), 5.61 (bt, NH), 5.01 (bs, NH₂), 4.37 (m, 2H, NHCH₂), 3.63 (q, 1H, J=7.1Hz, COCH), 1.57 (d, 3H, J=7.2Hz, CHCH₃), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃)

Synthese von Beispielverbindung 19:

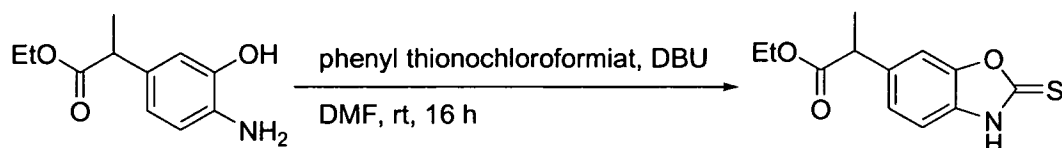
a)

**2-(4-Amino-3-hydroxy -phenyl)-propionsäure-ethylester**

Zu einer gerührten Lösung des Ausgangsmaterials (4,63 g) in THF (50 ml) und EtOH (50 ml) wurde 10 % Pd/C (0,42 g) bei Raumtemperatur allmählich zugegeben. Nach 2 h Hydrierung mit H₂ Rundkolben wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert und mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert. Der

resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=4:1) chromatographiert, um das Produkt als weißer oder hellrosa Feststoff zu erhalten. (3,86 g, 95, 1 %)

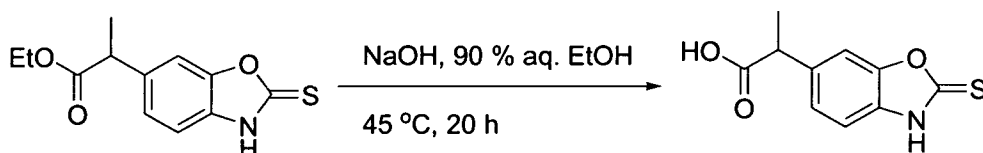
b)



2-(2-Thioxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionsäure-ethylester

Zu einer Lösung von 2-(4-Amino-3-hydroxy-phenyl)-propionsäure-ethylester (570 mg) in DMF (5 ml) wurde Phenylchlorthionoformiat (563 mg in DMF), und DBU (829 mg, in DMF) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 14 h bei Raumtemperatur gerührt und Wasser wurde dem Gemisch zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde mit Ethylether extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=10:1 bis 4:1) chromatographiert, um das Produkt als gelbes Öl zu erhalten. (90 mg, 13,2 %)

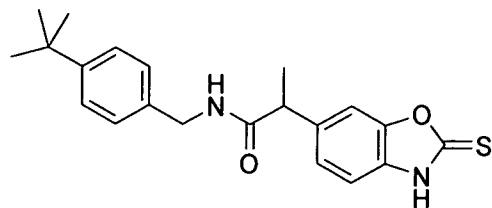
c)



2-(2-Thioxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionsäure

Zu einer gerührten Lösung von 2-(2-Thioxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionsäure-ethylester (76 mg) in 90 % wässrigem EtOH wurde NaOH (48 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser verdünnt. Die resultierende wässrige Schicht wurde mit Essigsäure angesäuert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. (58 mg, 86,0 %, brauner Feststoff)

Beispiel 19 - N-(4-tert-Butyl-benzyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionamid



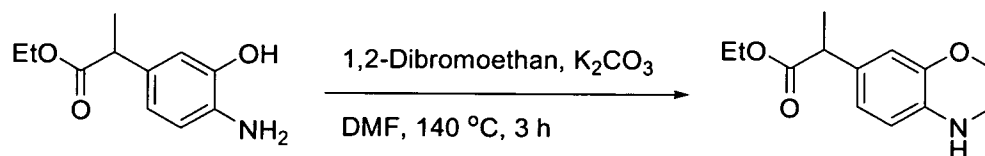
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.36 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 7.25 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$, Ar), 7.20 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$, Ar), 7.13 (dd, 1H, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$, Ar), 6.79 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, Ar), 6.09 (bt, NH), 4.47 (m, 2H, NHCH_2), 3.68 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, COCH), 1.57 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3300, 2962, 1645, 1496, 1418, 1362, 1150 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Synthese von Beispielverbindung 20:

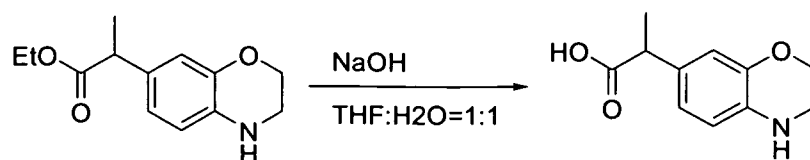
a)



2-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-propionsäure-ethylester

Zu einer gerührten Lösung des Ausgangsmaterials (2,01 g) in DMF (25 ml) wurden Kaliumcarbonat (2,68 g) und 1,2-Dibrommethan (1,90 g) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 3 h Rühren bei 140°C wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und mit EtOAc verdünnt. Das resultierende Gemisch wurde mit Wasser gewaschen und die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=4:1) chromatographiert, um das Produkt als braunes Öl zu erhalten. (265 mg, 11,7 %)

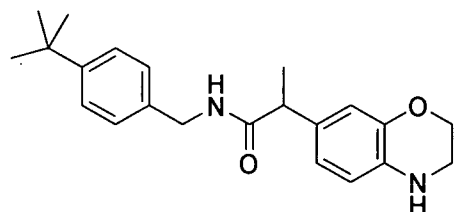
b)



2-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-propionsäure

Zu einer gerührten Lösung von 2-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-propionsäure-ethylester (258 mg) in THF (3 ml) und H₂O (3 ml) wurde NaOH (134 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit AcOH (pH = 4) angesäuert und mit Wasser verdünnt. Das resultierende Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (CH₂Cl₂:MeOH=15:1) chromatographiert, um das Produkt als braunes Öl zu erhalten. (150 mg, 65,8 %)

Beispiel 20 - N-(4-tert-Butyl-benzyl)-2-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-propionamid



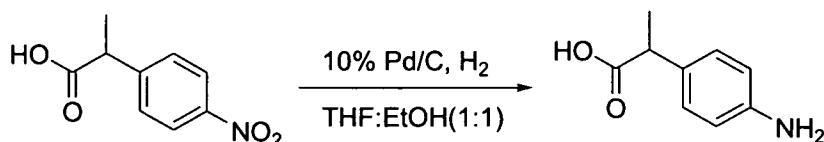
¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.31 (d, 2H, J=8.4Hz, Ar), 7.10 (d, 2H, J=8.2Hz, Ar), 6.70 (m, 2H, Ar), 6.55 (d, 1H, J=7.9Hz, Ar), 5.68 (bt, NH), 4.44-4.23 (m, 4H, OCH₂ & NHCH₂), 3.75 (bt, NH), 3.50-3.39 (m, 3H, NHCH₂ & COCH), 1.50 (d, 3H, J=7.1Hz, CHCH₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃)

IR 3304, 2963, 1649, 1516, 1357, 1305 cm⁻¹

Masse (FAB) m/z 353 [M+H]⁺

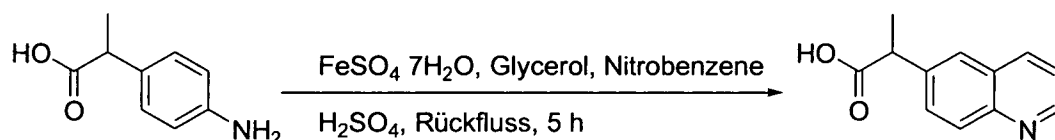
Synthese von Beispielverbindung 21:

a)

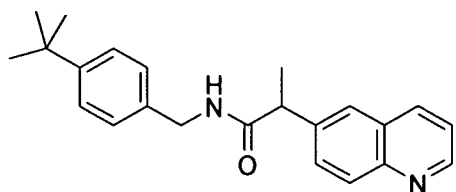
**2-(4-Amino-phenyl)-propionsäure**

Zu einer gerührten Lösung von 2-(4-nitrophenyl)propionsäure (2,05 g) in THF (20 ml) und EtOH (20 ml) wurde 10 % Pd/C (0,21 g) langsam bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 2 h Hydrierung mit H₂ Rundkolben wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert und mit EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert, um das Produkt als hellbrauner Feststoff zu erhalten. (1,75 g, quantitativ)

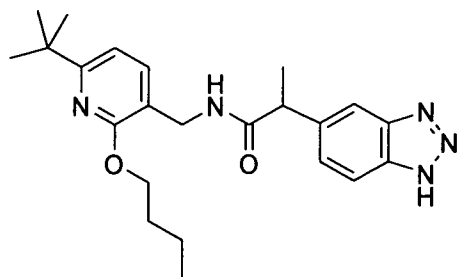
b)

**2-Chinolin-6-yl-propionsäure**

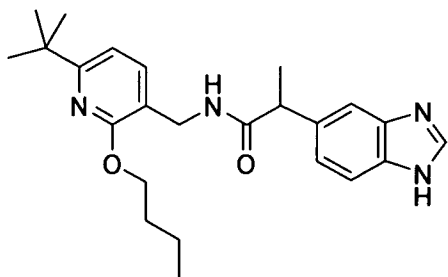
Das Gemisch 2-(4-Amino-phenyl)-propionsäure (1,70 g), FeSO₄·7H₂O (0,30 g), Glycerol (4,04 g) und Schwefelsäure (2 ml) wurde 5 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und anschließend unter ermäßigtem Vakuum konzentriert. Die wässrige Lösung wurde mit 12N-NaOH-Lösung behandelt. Der feste Niederschlag wurde filtriert und das Filtrat wurde mit AcOH angesäuert. Das resultierende Gemisch wurde extrahiert und die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (CH₂Cl₂:MeOH=15:1 zu 10:1) chromatographiert, um das Produkt als brauner Feststoff zu erhalten. (0,83 g, 40,0 %)

Beispiel 21 - N-(4-tert-Butyl-benzyl)-2-chinolin-6-yl-propionamid

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.89 (dd, 1H, $J=4.2, 1.4\text{Hz}$, Ar), 8.10 (m, 2H, Ar), 7.74 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, Ar), 7.67 (dd, 1H, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$, Ar), 7.41 (m, 1H, Ar), 7.29 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$, Ar), 7.09 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$, Ar), 5.74 (bt, NH), 4.39 (m, 2H, NHCH_2), 3.77 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, COCH), 1.64 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)
 IR 3294, 2962, 1651, 1544, 1366, 1232, 1117 cm^{-1}

Synthese von Beispielverbindung 22:**Beispiel -22 - 2-(1H-Benzotriazol-5-yl)-N-(2-butoxy-6-tert-butyl-pyridin-3-ylmethyl)-propionamid**

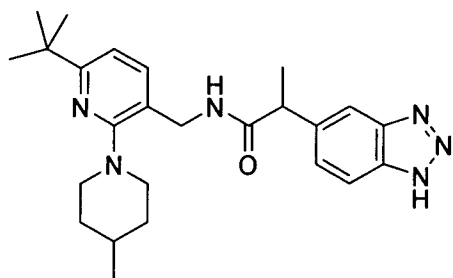
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.80 (m, 2H, Ar), 7.37-7.30 (m, 2H, Ar), 6.75 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, Ar), 6.24 (bt, NH), 4.43-4.18 (m, 4H, OCH_2 & CH_2NH), 3.74 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.61-1.52 (m, 5H, CHCH_3 & OCH_2CH_2), 1.35 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.27 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$, CH_2CH_3)
 IR 3300, 2960, 1648, 1543, 1457, 1413, 1255 cm^{-1}
 Masse (FAB) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 432 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Beispielverbindung 23:**2-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-N-(2-butoxy-6-tert-butyl-pyridin-3-ylmethyl)-propionamid**

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.00 (s, 1H, Ar), 7.59 (m, 2H, Ar), 7.30 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, Ar), 7.17 (dd, 1H, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$, Ar), 6.73 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, Ar), 6.17 (bt, NH), 4.38-4.14 (m, 4H, OCH_2 & CH_2NH), 3.70 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.58-1.47 (m, 5H, CHCH_3 & OCH_2CH_2), 1.38-1.25 (m, 11H, CH_2CH_3 & $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, CH_2CH_3)
 IR 3270, 2961, 1650, 1544, 1456, 1412, 1357, 1254 cm^{-1}
 Masse (FAB) m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 431 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Beispielverbindung 24:

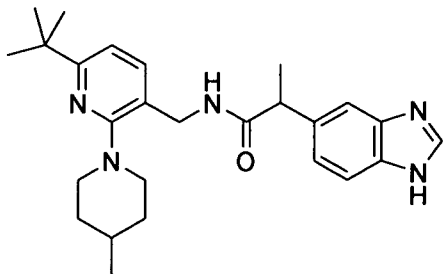
2-(1H-Benzotriazol-5-yl)-N-(6'-tert-butyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-propionamid



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.77 (m, 2H, Ar), 7.37-7.26 (m, 2H, Ar), 6.85 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, Ar), 4.40 (m, 2H, CH_2NH), 3.75 (q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$, CHCH_3), 3.18 (m, 2H, Piperidin), 2.72 (m, 2H, Piperidin), 1.65-1.00 (m, 5H, Piperidin), 1.60 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.27 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, Piperidin CH_3)
 IR 3300, 2956, 1646, 1565, 1450, 1371, 1234 cm^{-1}
 Masse (FAB) m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispielverbindung 25:

2-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-N-(6'-tert-butyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-propionamid



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.02 (s, 1H, Ar), 7.60 (bs, 2H, Ar), 7.26-7.19 (m, 2H, Ar), 6.83 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, Ar), 6.73 (bs, NH), 4.40 (m, 2H, CH_2NH), 3.71 (q, 1H, $J=6.8\text{Hz}$, CHCH_3), 3.18 (m, 2H, Piperidin), 2.69 (m, 2H, Piperidin), 1.65-1.00 (m, 5H,

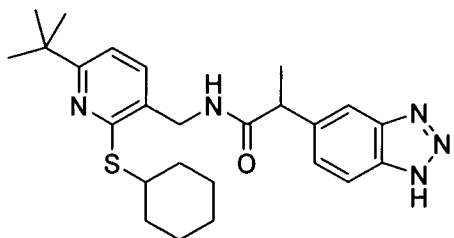
Piperidin), 1.60 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.27 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, Piperidin CH_3)

IR 3280, 2955, 1649, 1566, 1451, 1401, 1371, 1252 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispielverbindung 26:

2-(1H-Benzotriazol-5-yl)-N-(6-tert-butyl-2-cyclohexylsulfanyl-pyridin-3-ylmethyl)-propionamid



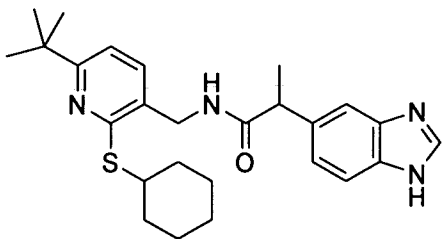
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.79 (bs, 2H, Ar), 7.36-7.30 (m, 2H, Ar), 6.88 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, Ar), 6.29 (bt, NH), 4.36 (m, 2H, CH_2NH), 3.92 (m, 1H, SCH), 3.78 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 2.05-1.20 (m, 10H, Cyclohexyl), 1.60 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3278, 2929, 2854, 1649, 1553, 1450, 1370, 1203, 734 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 474 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Beispielverbindung 27:

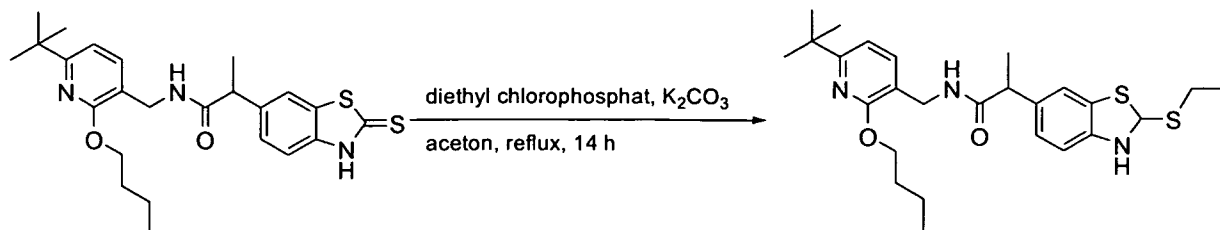
2-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-N-(6-tert-butyl-2-cyclohexylsulfanyl-pyridin-3-ylmethyl)-propionamid



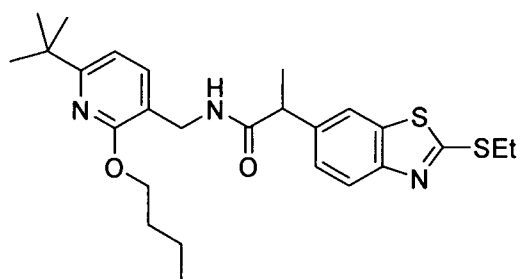
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.03 (s, 1H, Ar), 7.60 (bs, 2H, Ar), 7.25 (m, 2H, Ar), 6.88 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, Ar), 5.94 (bt, NH), 4.28 (m, 2H, CH_2NH), 3.92 (m, 1H, SCH), 3.72 (q, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, CHCH_3), 2.01 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.77-1.20 (m, 8H, Cyclohexyl), 1.59 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3270, 2928, 2854, 1652, 1554, 1449, 733 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Synthese von Beispielverbindung 29:**n-(2-Butyloxy-6-tert-butyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-(2-ethylsulfanyl-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-Propionamid**

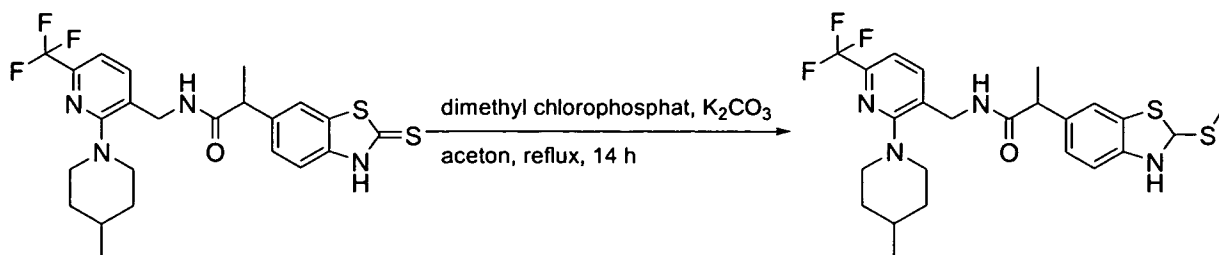
Zu einer gerührten Lösung von dwk-1877 (146 mg) in Aceton wurden Diethylchlorphosphat (87 mg) und Kaliumcarbonat (111 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 14 h Rückfluss wurde die Reaktionsmischung auf RT gekühlt. Die resultierende Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=4:1 bis 2:1) chromatographiert, um das Produkt als weißer Feststoff zu erhalten. (122 mg, 78,7 %)

Beispiel 29: N-(2-Butoxy-6-tert-butyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-(2-ethylsulfanyl-benzothiazol-6-yl)-propionamid

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.80 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 7.67 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$, Ar), 7.34 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, Ar), 7.29 (dd, 1H, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, Ar), 6.76 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, Ar), 5.98 (bs, NH), 4.35-4.13 (m, 4H, OCH_2 & CH_2NH), 3.63 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 3.35 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, SCH_2CH_3), 1.59-1.47 (m, 8H), 1.32 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, CH_2CH_3)

IR 3296, 2960, 1648, 1543, 1450, 1412, 1254, 1002 cm^{-1}

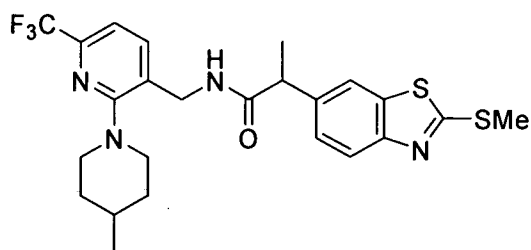
Masse (FAB) m/z 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 508 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Synthese von Beispielverbindung 30:

2-(2-Methylsulfanyl-2,3-dihydrobenzothiazol-6-yl)-N-(4-methyl-6'-trifluormethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-propionamid

Zu einer gerührten Lösung von dwk-1891 (188 mg) in Aceton wurden Dimethylchlorphosphat (92 mg) und Kaliumcarbonat (140 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 14 h Rückfluss wurde die Reaktionsmischung auf RT gekühlt. Die resultierende Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=2:1) chromatographiert, um das Produkt als weißer Feststoff zu erhalten. (164 mg, 84,9 %)

Beispiel 30: 2-(2-Methylsulfanyl-benzothiazol-6-yl)-N-(4-methyl-6'-trifluormethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-propionamid



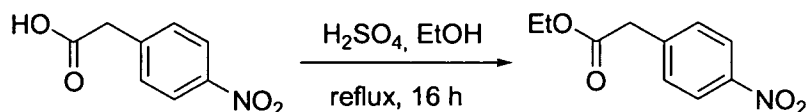
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.82 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 7.71 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$, Ar), 7.43 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, Ar), 7.32 (dd, 1H, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, Ar), 7.16 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, Ar), 6.19 (bt, NH), 4.45 (m, 2H, CH_2NH), 3.70 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 3.25 (m, 2H, Piperidin), 2.79 (s, 3H, SCH_3), 2.76 (m, 2H, Piperidin), 1.70-1.05 (m, 5H, Piperidin), 1.60 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 0.92 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, Piperidin CH_3)

IR 3295, 2925, 1651, 1540, 1453, 1177, 1136 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$

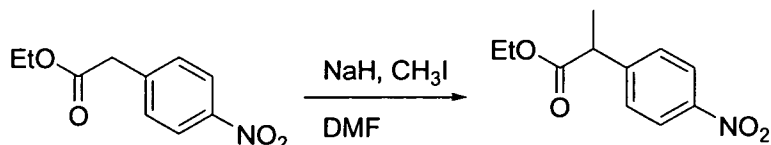
Synthese von Beispielverbindung 32:

a)

**(4-Nitrophenyl)-essigsäure-ethylester**

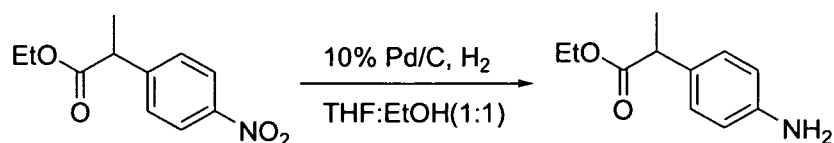
Zur Lösung von Ausgangsmaterial (3,42 g) in Ethanol (30 ml) wurde Schwefelsäure (0,3 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h unter Rückfluss gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Ethanol wurde unter ermäßigtem Vakuum konzentriert und Wasser wurde zu dem Rückstand zugegeben. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert und die organische Schicht wurde anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=4:1) chromatographiert, um das Produkt als weißer Feststoff zu erhalten.

b)

**2-(4-Nitrophenyl)-propionsäure-ethylester**

Zu einer gerührten Lösung von (4-Nitrophenyl)-essigsäure-ethylester (3,88 g) in DMF (15 ml) wurden Natriumhydrid (0,78 g) und Iodmethan (1,21 ml) bei 0 °C langsam zugegeben. Nach 14 h Rühren bei Raumtemperatur wurde dieser Reaktionsmischung mit Wasser gelöscht. Dieses Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=10:1 bis 4:1) chromatographiert, um das Produkt als hellgelbes Öl zu erhalten. (89,1 %)

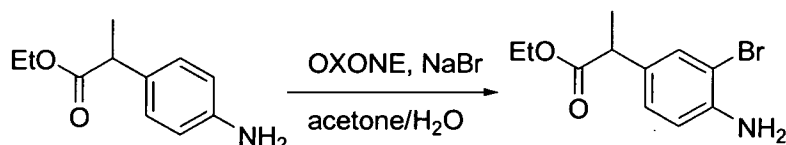
c)



2-(4-Aminophenyl)-propionsäure-ethylester

Zu einer gerührten Lösung von 2-(4-Nitrophenyl)-propionsäure-ethylester (3,67 g) in THF (40 ml) und EtOH (40 ml) wurde 10 % Pd/C (405 mg) langsam bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 20 h Hydrierung mit H₂ Rundkolben wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur abfiltriert und mit EtOAc gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=4:1) chromatographiert, um das Produkt als hellgelbes Öl zu erhalten. (99,7 %)

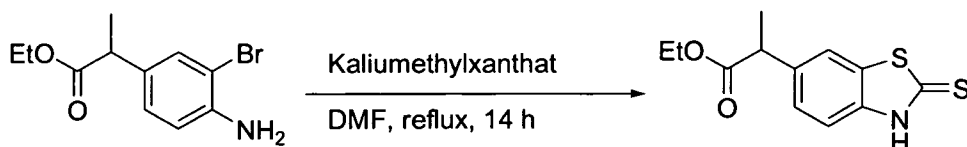
d)



2-(4-Amino-3-brom-phenyl)-propionsäure-ethylester

Zu einer gerührten Lösung von 2-(4-Aminophenyl)-propionsäure-ethylester (3,16 g) in Aceton und Wasser wurden OXON (10,0 g) und NaBr (6,75 g) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 2 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt und in 5 % wässrige Na₂S₂O₃ Lösung geschüttet. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=6:1) chromatographiert, um das Produkt als weißer Feststoff zu erhalten. (49,6 %)

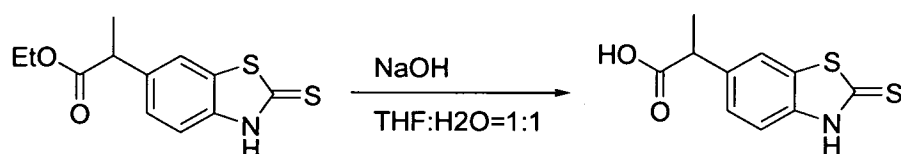
e)



2-(2-Thioxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-propionsäure-ethylester

Zu einer gerührten Lösung von 2-(4-Amino-3-brom-phenyl)-propionsäure-ethylester (1,58 g) in DMF wurde Kaliummethyloxanthat (1,86 g) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 14 h Rühren unter Rückfluss wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel (n-Hex:EtOAc=6:1 bis 4:1) chromatographiert, um das Produkt als gelbes Öl zu erhalten. (595 mg, 38,3 %)

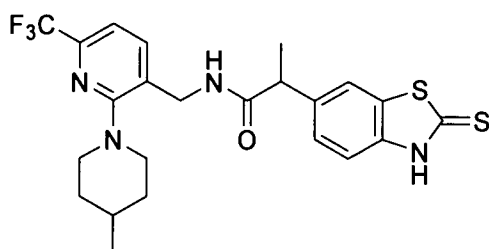
f)



2-(2-Thioxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-propionsäure

Zu einer gerührten Lösung von 2-(2-Thioxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-propionsäure-ethylester (587 mg) in THF (4 ml) und H₂O (4 ml) wurde NaOH (229 mg) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 14 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit AcOH (pH = 4) gesäuert und mit Wasser verdünnt. Das resultierende Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und unter Vakuum konzentriert. (511 mg, 97 %, hellgelber Feststoff)

Beispiel 32 - N-(4-Methyl-6'-trifluormethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-propionamid



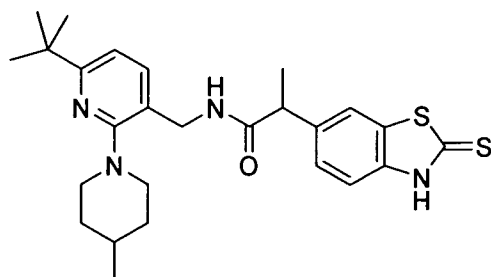
¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.51 (d, 1H, J=7.9Hz, Ar), 7.41 (d, 1H, J=1.3Hz, Ar), 7.25-7.19 (m, 2H, Ar), 7.12 (d, 1H, J=8.4Hz, Ar), 6.42 (bt, NH), 4.51 (m, 2H, CH₂NH), 3.64 (q, 1H, J=7.1Hz, CHCH₃), 3.31 (m, 2H, Piperidin), 2.81 (m, 2H, Piperidin), 1.78-1.10 (m, 5H, Piperidin), 1.57 (d, 3H, J=7.1Hz, CHCH₃), 0.96 (d, 3H, J=6.6Hz, Piperidin CH₃)

IR 3300, 2924, 1650, 1534, 1472, 1416, 1332, 1177, 1136, 1035 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispielverbindung 33:

N-(6'-tert-Butyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-propionamid



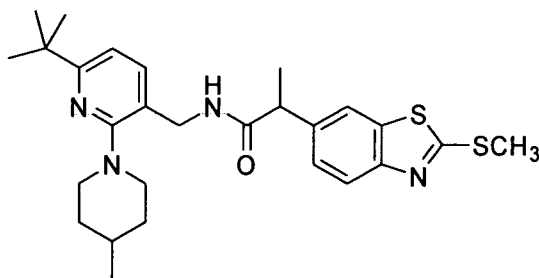
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.40-7.21 (m, 3H, Ar), 7.06 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 7.05 (bs, NH), 6.90 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, Ar), 4.46 (m, 2H, CH_2NH), 3.61 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 3.25 (m, 2H, Piperidin), 2.83-2.71 (m, 2H, Piperidin), 1.75-1.50 (m, 3H, Piperidin), 1.55 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.30-1.10 (m, 2H, Piperidin), 0.95 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$, Piperidin CH_3)

IR 3295, 2923, 1647, 1536, 1475, 1400, 1034 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispielverbindung 34:

N-(6'-tert-Butyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-2-(2-methylsulfanyl-benzothiazol-6-yl)-propionamid



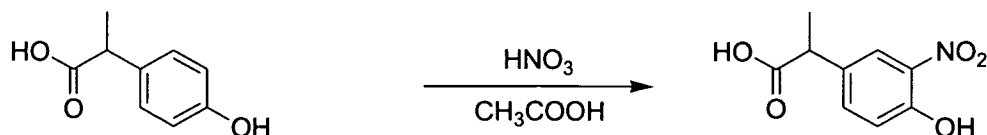
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.80 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$, Ar), 7.72 (s, 1H, Ar), 7.34-7.25 (m, 2H, Ar), 6.85 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, Ar), 6.68 (bt, NH), 4.40 (m, 2H, CH_2NH), 3.66 (q, 1H, $J=6.8\text{Hz}$, CHCH_3), 3.18 (m, 2H, Piperidin), 2.79 (s, 3H, SCH_3), 2.71 (m, 2H, Piperidin), 1.65-1.40 (m, 6H, Piperidin & CHCH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.20-1.00 (m, 2H, Piperidin), 0.89 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$, Piperidin CH_3)

IR 3293, 2955, 1648, 1543, 1450, 1238, 1013 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Synthese von Beispielverbindung 35:

a)

**2-(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)-propionsäure**

Zu 2-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure (788 mg, 1 mmol) in CH_3COOH (10 ml) wurde 60 % Salpetersäure (552 mg, 1,11 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben.

Das Reaktionsgemisch wurde 1 h gerührt.

Eiswasser (50 ml) wurde der Reaktionsmischung zugegeben.

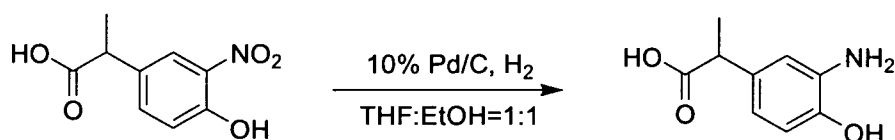
Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ gereinigt.

Hellgelber Feststoff, Ausbeute: 86,9 %.

b)

**2-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-propionsäure**

Zu einer Mischung aus 2-(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)-propionsäure (810 g, 1 mmol) in THF (20 ml) und EtOH (20 ml) wurde 10 % Pd/C (90 mg) langsam bei Raumtemperatur zugegeben.

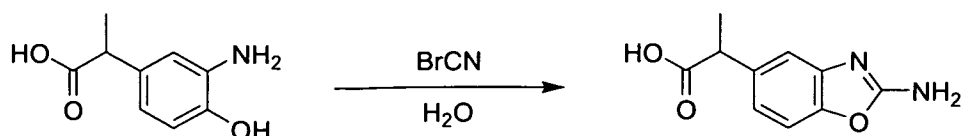
Die Reaktionsmischung wurde 3 h mit H_2 Rundkolben bei 45 psi hydriert.

Das Gemisch wurde über Kieselgur abfiltriert und mit EtOH gewaschen.

Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert.

Hellschwarzer Feststoff, Ausbeute: 99,2 %

c)



Referenz : DE 2 324 443

2-(2-Aminobenzoxazol-5-yl)-propionsäure

Zu einem Gemisch aus 2-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-propionsäure (630 mg, 1 mmol) in H₂O (33 ml) wurde BrCN (383 mg, 1,04 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 40 h bei Raumtemperatur gerührt.

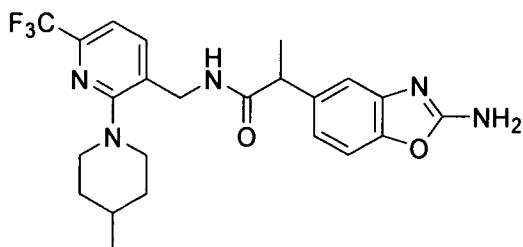
Die Reaktionsmischung wurde auf pH 6,7 mit 40 % wässrigem NaOH neutralisiert und filtriert.

Der Feststoff wurde mit 50 % wässrigem MeOH umkristallisiert und filtriert.

Der Feststoff wurde im Vakuum getrocknet.

Hellbrauner Feststoff, Ausbeute: 48,8 %.

Beispiel 35 - 2-(2-Amino-benzoxazol-5-yl)-N-(4-methyl-6'-trifluormethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-propionamid



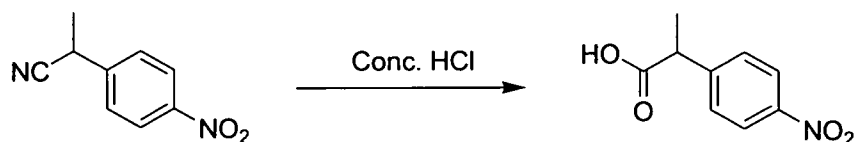
¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.43 (d, 1H, J=7.5Hz, Ar), 7.28-6.97 (m, 4H, Ar), 6.09 (bt, NH), 5.35 (bs, NH₂), 4.43 (d, 2H, J=5.7Hz, CH₂NH), 3.68 (q, 1H, J=7.3Hz, CHCH₃), 3.26 (m, 2H, Piperidin), 2.76 (m, 2H, Piperidin), 1.72-1.45 (m, 6H, Piperidin & CHCH₃), 1.14 (m, 2H, Piperidin), 0.93 (d, 3H, J=6.4Hz, CHCH₃)

IR 3298, 2925, 1660, 1573, 1419, 1178, 1138, 951 cm⁻¹

Masse (FAB) m/z 462 [M+H]⁺

Synthese von Beispielverbindung 36:

a)

**2-(4-Aminophenyl)-propionsäure (1)**

2-(4-Nitrophenyl)propionitril (6,03 g) wurde konz. Salzsäure (50 ml) bei Raumtemperatur zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 14 h unter Rückfluss gekocht.

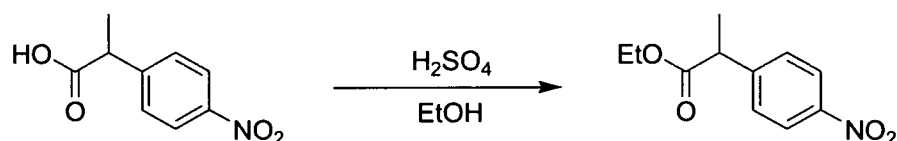
Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt.

Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Hellgelber Feststoff, Ausbeute: quantitativ.

b)

**2-(4-Nitrophenyl)-propionsäure-ethylester (2)**

Eine Mischung von 1 (6,7 g, 1 mmol) in EtOH (100 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt.

Eine Schwefelsäure (0,5 ml; katalytische Menge) wurde langsam dem Gemisch zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 15 h unter Rückfluss gekocht.

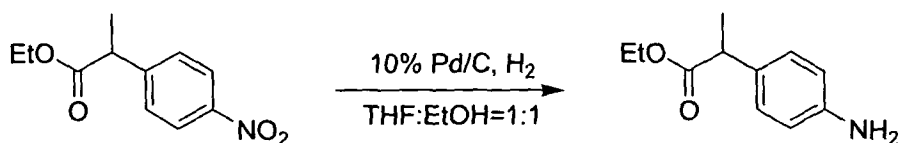
Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit (n-Hexan:EtOAc) gereinigt.

Hellgelbes Öl, Ausbeute: 88 %.

c)



2-(4-Aminophenyl)-propionsäure-ethylester (3)

Zu einer Lösung von 2 (6,7g, 1mmol) in THF (100ml) und EtOH (100ml) wurde 10 % Pd/C (680 mg) langsam bei Raumtemperatur zugegeben.

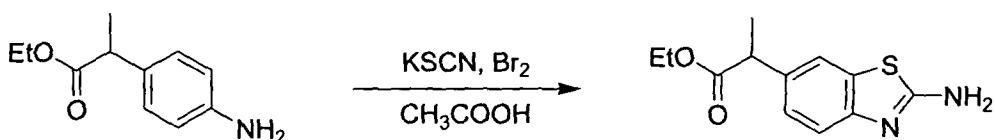
Die Reaktionsmischung wurde 24 h mit H₂ Rundkolben bei Raumtemperatur hydriert.

Das Gemisch wurde über Kieselgur abfiltriert und mit EtOH gewaschen.

Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert.

Hellgelbes Öl, Ausbeute: 54 %

d)



Referenz: Indian Journal of Chemistry, Vol. 16B, S. 605-609

2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)-propionsäure-ethylester (4)

Ein Gemisch aus 3 (3,13g, 1 mmol) in CH₃COOH (15ml) wurde in einem Eisbad auf -5 gekühlt.

Ein Gemisch aus KSCN (6,36 g, 4,04 mmol) in CH₃COOH (15ml) wurde dem Kolben mit 4 und CH₃COOH bei -5°C in einem Eisbad zugegeben.

Eine Lösung von Brom (0,80 ml) in CH₃COOH (10 ml) wurde einem gerührten Gemisch aus 4, KSCN und CH₃COOH bei -5°C in einem Eisbad zugetropft.

Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

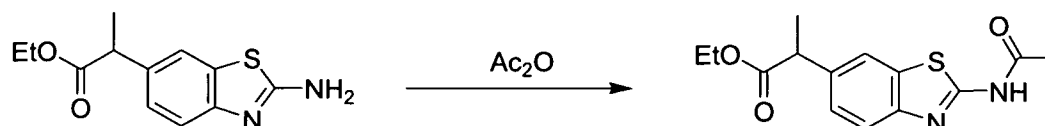
Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie (n-Hexan:EtOAc) gereinigt.

Hellgelber Feststoff.

e)



2-(2-Acethylaminobenzthiazol-6-yl)-propionsäure-ethylester (5)

Ein Gemisch aus 4 (278 mg) in Essigsäureanhydrid (4 ml) wurde 3h unter Rückfluss gekocht.

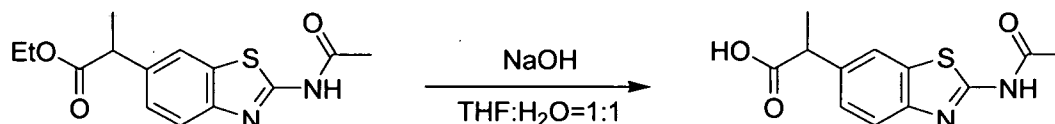
Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt.

Wasser (30 ml) wurde dem Gemisch zugegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Ausbeute: 88 %.

f)



2-(2-Acetylaminobenzthiazol-6-yl)-propionsäure (6)

Ein Gemisch aus 5 (276 mg, 1 mmol) in THF (10 ml) und H_2O (10 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt.

Natriumhydroxid (96 mg) wurde dem Gemisch zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

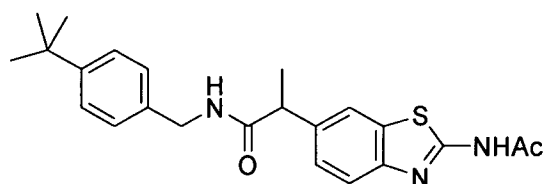
Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäure auf pH 3,4 angesäuert..

Wasser wurde dem Gemisch zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert.

Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Hellgelber Feststoff, Ausbeute: 99,8 %.

Beispiel 35 - 2-(2-Acetylamino-benzothiazol-6-yl)-N-(4-tert-butyl-benzyl)-propionamid

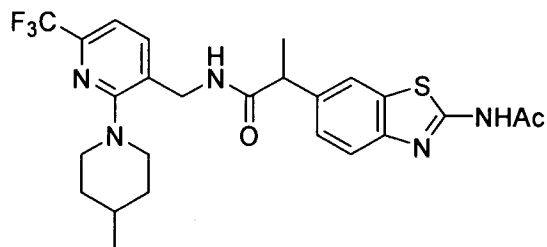


$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 11.17 (bs, NH), 7.78-7.68 (m, 2H, Ar), 7.42-7.21 (m, 3H, Ar), 7.11 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$, Ar), 5.75 (bt, NH), 4.39 (m, 2H, CH_2NH), 3.71 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 2.27 (s, 3H, COCH_3), 1.61 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)
IR 3298, 2963, 1649, 1548, 1462, 1369, 1275 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 432 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Beispielverbindung 37:

2-(2-Acetylamino-benzothiazol-6-yl)-N-(4-methyl-6'-trifluormethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-propionamid



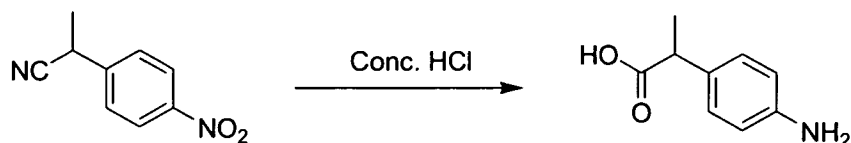
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.80-7.63 (m, 2H, Ar), 7.39 (m, 2H, Ar), 7.13 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, Ar), 4.43 (m, 2H, CH_2NH), 3.78 (m, 1H, CHCH_3), 3.30 (m, 2H, Piperidin), 2.79 (m, 2H, Piperidin), 2.31 (s, 3H, COCH_3), 1.80-1.20 (m, 8H, CHCH_3 & Piperidin), 0.94 (d, 3H, $J=6.2\text{Hz}$, Piperidin CH_3)

IR 3189, 2923, 2455, 1644, 1548, 1458, 1418, 1372, 1335, 1270, 1175, 1135 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Synthese von Beispielverbindung 38:

a)

**2-(4-Aminophenyl)-propionsäure (1)**

2-(4-Nitrophenyl)-propionitril (6,03g) wurde zu konz. Salzsäure (50 ml) bei Raumtemperatur zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 14 h unter Rückfluss gekocht.

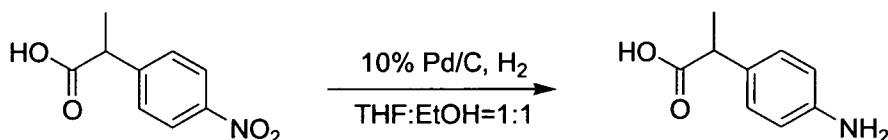
Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt.

Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Hellweißer Feststoff, Ausbeute: 99 %.

b)

**2-(4-Aminophenyl)-propionsäure (2)**

Zu einer Mischung von 1 (6,7 g, 1 mmol) in THF (100ml) und EtOH (100 ml) wurde 10 % Pd/C (680 mg) langsam bei Raumtemperatur zugegeben.

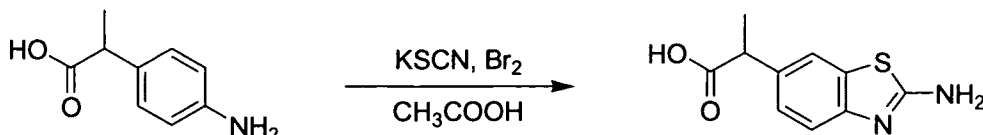
Die Reaktionsmischung wurde 24 h mit H₂ Rundkolben bei Raumtemperatur hydriert.

Das Gemisch wurde über Kieselgur abfiltriert und mit EtOH gewaschen.

Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert.

Hellgelber Feststoff, Ausbeute: 99,8 %

c)



Referenz: Indian Journal of Chemistry, Vol. 16B, S. 605-609

2-(2-Aminobenzthiazol-6-yl)-propionsäure (3)

Ein Gemisch aus 2 (3,13 g, 1 mmol) in CH_3COOH (15 ml) wurde in einem Eisbad auf -5 gekühlt.

Ein Gemisch aus KSCN (6,36 g, 4,04 mmol) in CH_3COOH (15 ml) wurde dem Kolben mit 4 und CH_3COOH bei -5 in einem Eisbad zugegeben.

Eine Lösung von Brom (0,80 ml) in CH_3COOH (10 ml) wurde einem gerührten Gemisch aus 4, KSCN und CH_3COOH bei -5 in einem Eisbad zugetropft.

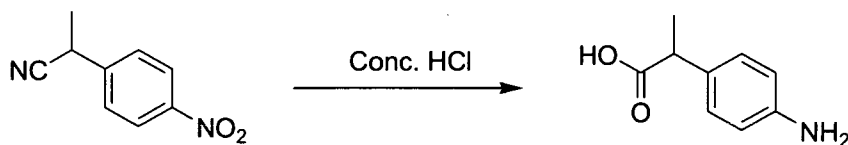
Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie (n-Hexan:EtOAc) gereinigt.

Hellgelber Feststoff.

Synthese von Beispielverbindung 39:

a)



2-(4-Aminophenyl)-propionsäure (1)

2-(4-Nitrophenyl)-propionitril (6,03 g) wurde bei Raumtemperatur zu konz. Salzsäure (50 ml) zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 14 h unter Rückfluss gekocht.

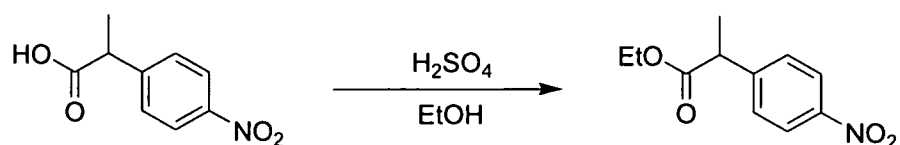
Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt.

Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Hellgelber Feststoff, Ausbeute: quantitativ.

b)

**2-(4-Nitrophenyl)-propionsäure-ethylester (2)**

Eine Mischung von 1 (6,7 g, 1 mmol) in EtOH (100 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt.

Eine Schwefelsäure (0,5 ml; katalytische Menge) wurde langsam dem Gemisch zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 15 h unter Rückfluss gekocht.

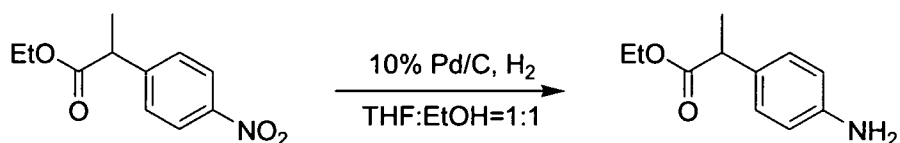
Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie (n-Hexan:EtOAc) gereinigt.

Hellgelbes Öl, Ausbeute: 88 %.

c)

**2-(4-Aminophenyl)-propionsäure-ethylester (3)**

Zu einer Mischung von 2 (6,7 g, 1 mmol) in THF (100 ml) und EtOH (100 ml) wurde 10 % Pd/C (680 mg) langsam bei Raumtemperatur zugegeben.

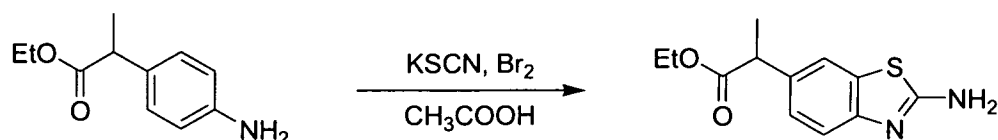
Die Reaktionsmischung wurde 24 h mit H₂ Rundkolben bei Raumtemperatur hydriert.

Das Gemisch wurde über Kieselgur abfiltriert und mit EtOH gewaschen.

Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert.

Hellgelbes Öl, Ausbeute: 54 %

d)



Referenz: Indian Journal of Chemistry, Vol. 16B, S 605-609

2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)-propionsäure-ethylester (4)

Ein Gemisch aus 3 (3,13 g, 1 mmol) in CH_3COOH (15 ml) wurde in einem Eisbad auf -5 gekühlt.

Ein Gemisch aus KSCN (6,36 g, 4,04 mmol) in CH_3COOH (15 ml) wurde dem Kolben mit 4 und CH_3COOH bei -5 in einem Eisbad zugegeben.

Eine Lösung von Brom (0,80 ml) in CH_3COOH (10 ml) wurde bei -5 einem gerührten Gemisch aus 4, KSCN und CH_3COOH in einem Eisbad zugetropft.

Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

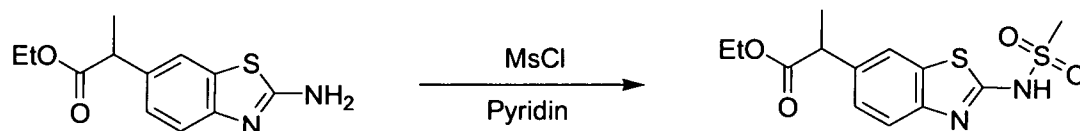
Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie (n-Hexan:EtOAc) gereinigt.

Hellgelber Feststoff.

e)



2-(2-Methansulfonylamino-benzothiazol-6-yl)-propionsäure-ethylester (5)

Ein Gemisch aus 4 (347 mg, 1 mmol) in Pyridin (3 ml) wurde zu MsCl (0,13 ml, 1,21 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 14 h bei Raumtemperatur gerührt.

1N HCl (30 ml) wurde dem Gemisch zugegeben.

Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert.

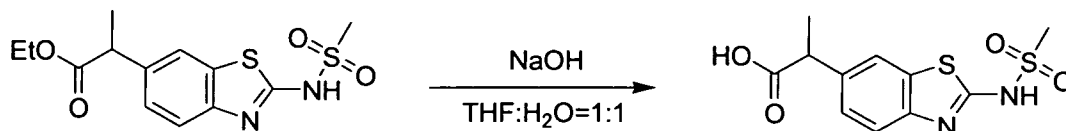
Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet.

Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert.

Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie (n-Hexan:EtOAc) gereinigt.

Hellgelbes Öl, Ausbeute: 35 %.

f)



2-(2-Methansulfonylamino-benzothiazol-6-yl)-propionsäure (6)

Ein Gemisch aus 5 (156 mg, 1 mmol) in THF (10 ml) und H₂O (10 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt.

Natriumhydroxid (50 mg, 2,5 mmol) wurde dem Gemisch zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde auf pH 3~4 mit Essigsäure angesäuert.

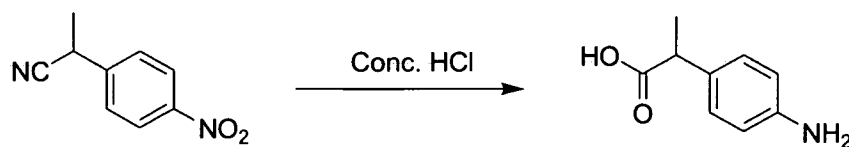
Wasser wurde dem Gemisch zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert.

Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Ausbeute: quantitativ.

Synthese von Beispielverbindung 40:

a)



2-(4-Aminophenyl)-propionsäure (1)

2-(4-Nitrophenyl)-propionitril (6,03 g) wurde konz. Salzsäure (50 ml) bei Raumtemperatur zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 14 h unter Rückfluss gekocht.

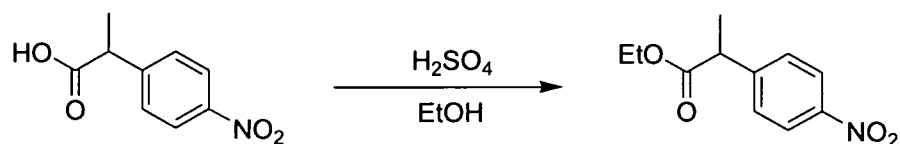
Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt.

Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Hellgelber Feststoff, Ausbeute: quantitativ.

b)



2-(4-Nitrophenyl)-propionsäure-ethylester (2)

Eine Mischung von 1 (6,7 g, 1 mmol) in EtOH (100 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt.

Eine Schwefelsäure (0,5 ml; katalytische Menge) wurde langsam dem Gemisch zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 15 h unter Rückfluss gekocht.

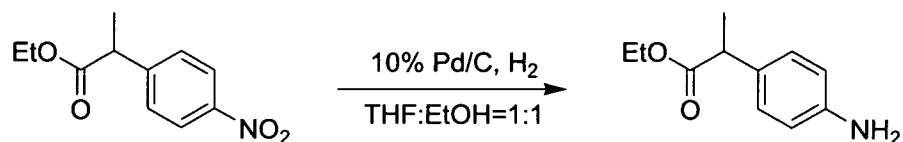
Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie (n-Hexan: EtOAc) gereinigt.

Hellgelbes Öl, Ausbeute: 88 %.

c)



2-(4-Aminophenyl)-propionsäure-ethylester (3)

Zu einer Mischung von 2 (6,7 g, 1 mmol) in THF (100 ml) und EtOH (100 ml) wurde 10 % Pd/C (680 mg) langsam bei Raumtemperatur zugegeben.

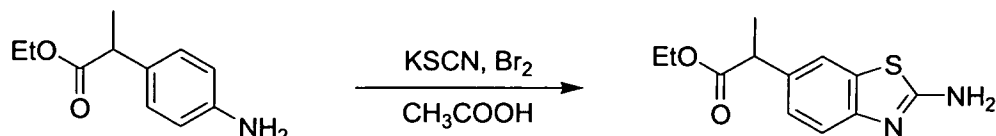
Die Reaktionsmischung wurde 24 h mit H_2 Rundkolben bei Raumtemperatur hydriert.

Das Gemisch wurde über Kieselgur abfiltriert und mit EtOH gewaschen.

Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert.

Hellgelbes Öl, Ausbeute: 54 %

d)



Referenz: Indian Journal of Chemistry, Vol. 16B, S. 605-609

2-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)-propionsäure-ethylester (4)

Ein Gemisch aus 4 (3,13 g, 1 mmol) in CH₃COOH (15 ml) wurde in einem Eisbad auf -5 gekühlt.

Ein Gemisch aus KSCN (6,36 g, 4,04 mmol) in CH₃COOH (15 ml) wurde dem Kolben mit 4 und CH₃COOH bei -5 in einem Eisbad zugegeben.

Eine Lösung von Brom (0,80 ml) in CH₃COOH (10 ml) wurde einem gerührten Gemisch aus 4, KSCN und CH₃COOH bei -5 in einem Eisbad zugetropft.

Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

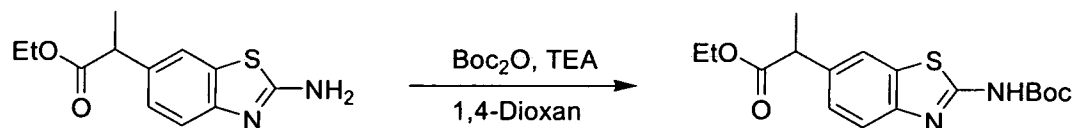
Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert.

Die Extrakte wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie (n-Hexan:EtOAc) gereinigt.

Hellgelber Feststoff.

e)



2-(2-tert-Butoxycarbonylamino-benzthiazol-6-yl)-propionsäure-ethylester (5)

Ein Gemisch aus 4 (793 mg, 1 mmol) in 1,4-Dioxan wurde Boc₂O (3,5 g, 5 mmol) und TEA (2,21 ml, 5 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 14 h unter Rückfluss gekocht.

Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt.

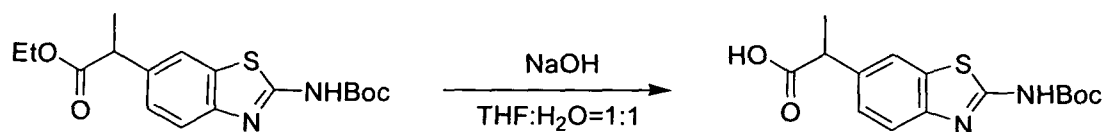
Wasser wurde dem Gemisch zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert.

Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie (n-Hexan:EtOAc) gereinigt.

Hellweißer Feststoff, Ausbeute: 22 %.

f)



2-(2-tert-Butoxycarbonylamino-benzothiazol-6-yl)-propionsäure (6)

Ein Gemisch aus 5 (239 mg, 1 mmol) in THF (10 ml) und H₂O (10 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt.

Natriumhydroxid (68,2 mg, 2,5 mmol) wurde dem Gemisch zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde auf pH 3~4 mit Essigsäure angesäuert.

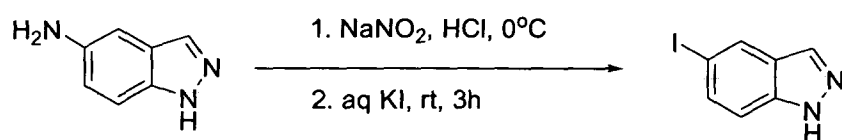
Wasser wurde dem Gemisch zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert.

Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert.

Ausbeute: quantitativ.

Synthese von Beispielverbindung 44

a)



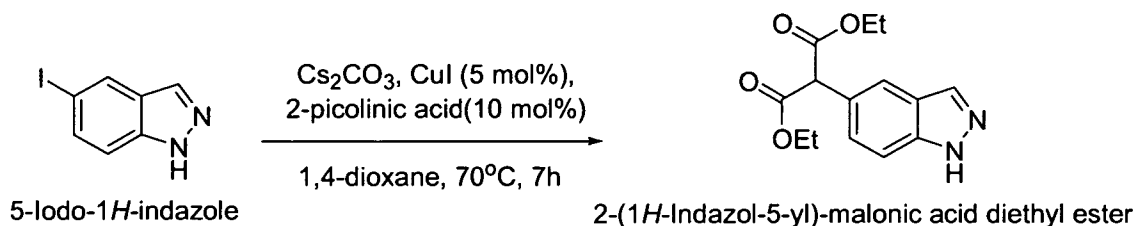
1H-Indazol-5-ylamin

5-Iod-1H-indazol

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1H-indazol-5-amin (1,41 g, 10,6 mmol) in 6 N HCl (20 ml) wurde eine Lösung von NaNO₂ (730 mg, 10,6 mmol) in Wasser (10 ml) zugetropft. Die resultierende Lösung wurde zu einer Lösung von KI (7,3 g, 44 mmol) in Wasser (15 ml) zugegeben und die Temperatur wurde bei 0 °C gehalten. Der Reaktionsmischung wurde erlaubt, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen und 3 h gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Schichten wurden nacheinander mit 10 % Na₂S₂O₃ und Salzwasser gewaschen,

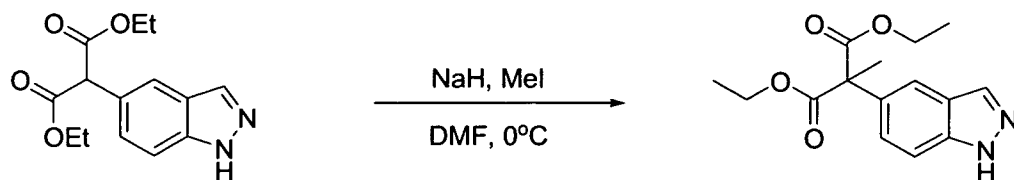
anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert, um einen hellbraunen Feststoff (1,90 g, 75 %) zu erhalten, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

b)



Zu CuI (9.5 mg, 5.0 mol%), 2-Picolinsäure (12.3 mg, 10.0 mol%), Cs_2CO_3 (0.98 g, 3.0 mmol), und Aryliodid (1.0 mmol) in 1,4-Dioxan (10 ml) wurden destilliertes Diethylmalonat (304 μL , 2.00 mmol) und 5-iodo-1*H*-indazole (1.00 mmol) gegeben. Nach 7 stündigem Rühren bei 70 °C, wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (20 mL \times 3) und mit gesättigter wässriger NH_4Cl (10 mL) extrahiert/gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 , filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde durch Flashchromatographie auf Silica gel gereinigt und das gewünschte Produkt als farbloses Öl (60%) erhalten.

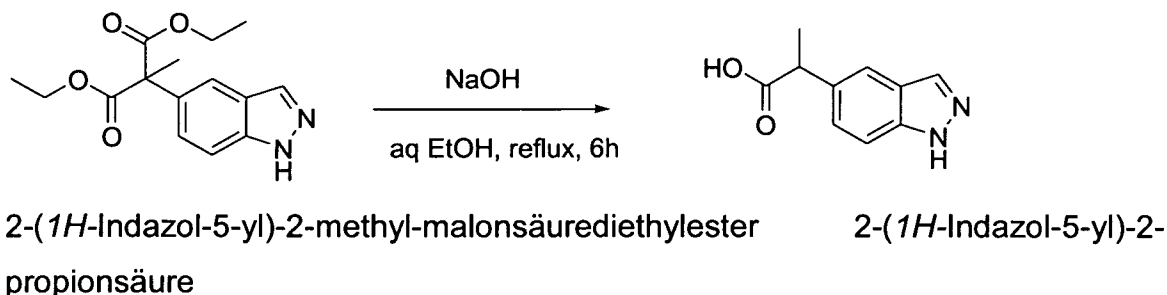
c)



2-(1*H*-Indazol-5-yl)-malonsäurediethylester 2-(1*H*-Indazol-5-yl)-2-methyl-malonsäurediethylester

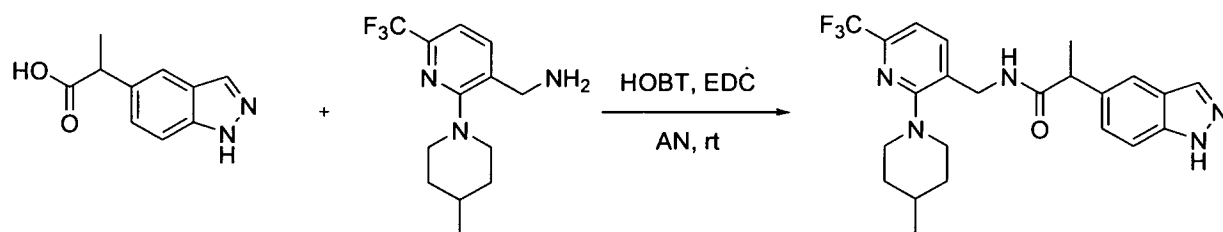
Eine gekühlte Lösung von Diethyl-2-(1*H*-indazol-5-yl)malonat (1 mmol) in DMF (10 ml) wurde bei 0 °C mit NaH (1.1 mmol) und MeI (1.2 mmol) behandelt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc :Hexanen (1:4) als Eluent an Kieselgel gereinigt. (65%)

d)

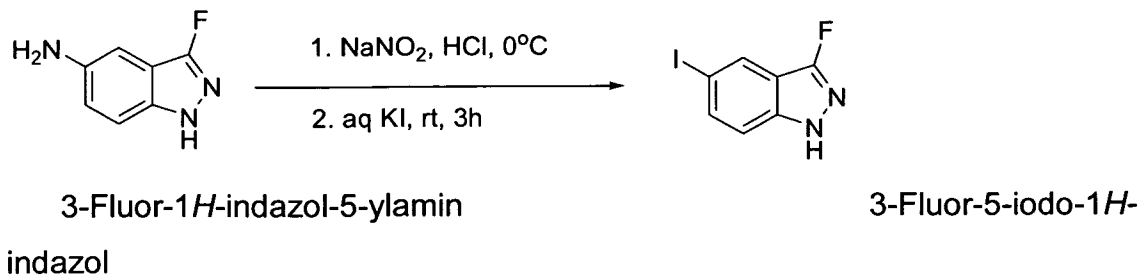


Ein Gemisch aus Diethyl-2-(1*H*-indazol-5-yl)-2-methylmalonat (1 mmol) und NaOH (2 mmol) in 80% wässriges EtOH (10 ml) wurde 6 h unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde mit 1 N HCl neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester (20 ml × 3) extrahiert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:1) als Eluent an Kieselgel gereinigt. 53 %

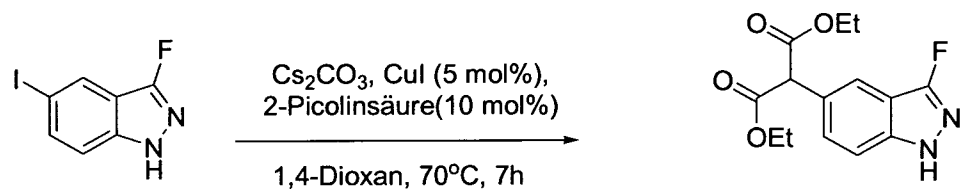
e)



Ein Gemisch aus Säure (10 mmol), Amin (12 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimidhydrochlorid (12 mmol) in DMF (20 ml) wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit NaCl gesättigt und nochmals mit EtOAc (25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 1 N HCl (25 ml) und Salzwasser (25 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:2) als Eluent an Kieselgel gereinigt. 75%, weißer Feststoff, Schmelzpunkt = 113-115 °C

Synthese von Beispielverbindung 45:

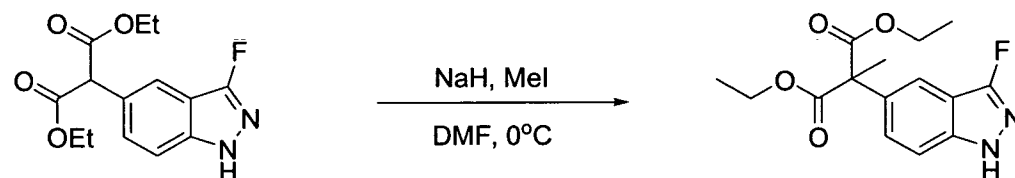
Gemäß allgemeinem Verfahren
56% farbloses Öl



3-Fluor-5-iodo-1H-indazol
malonsäurediethylester

2-(3-Fluor-1H-indazol-5-yl)-

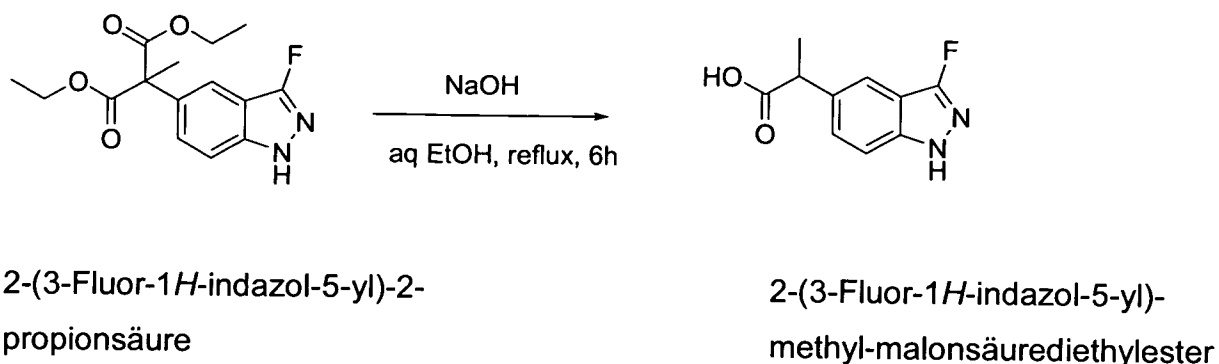
Gemäß allgemeinem Verfahren
Farbloses Öl (60%)



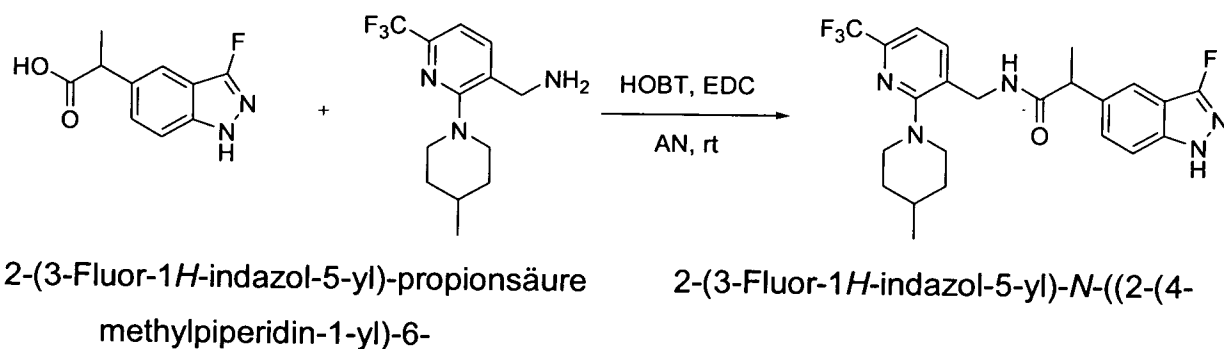
2-(3-Fluor-1H-indazol-5-yl)-malonsäurediethylester
yl)-2-

2-(3-Fluor-1H-indazol-5-yl)-
methyl-malonsäurediethylester

Gemäß allgemeinem Verfahren
Farbloses Öl (70%)



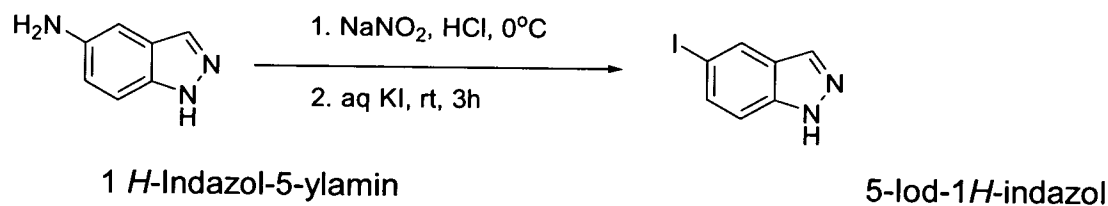
Gemäß allgemeinem Verfahren
 Farbloses Öl (53 %)



Gemäß allgemeinem Verfahren
 70%, weißer Feststoff, Schmelzpunkt = 123-127 °C

Synthese von Beispielverbindung 46:

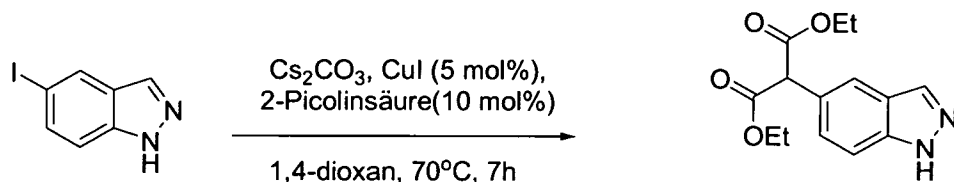
a)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1*H*-Indazol-5-amin (1,41 g, 10,6 mmol) in 6 N HCl (20 ml) wurde eine Lösung von NaNO₂ (730 mg, 10,6 mmol) in Wasser (10 ml) zugetropft. Die resultierende Lösung wurde zu einer Lösung von KI (7,3 g, 44 mmol) in Wasser (15 ml) zugegeben und die Temperatur wurde bei 0 °C gehalten. Der

Reaktionsmischung wurde erlaubt, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, 3 h gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Schichten wurden nacheinander mit 10% Na₂S₂O₃ und Salzwasser gewaschen, anschließend über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert, um einen hellbraunen Feststoff (1,90 g, 75%) zu erhalten, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

b)

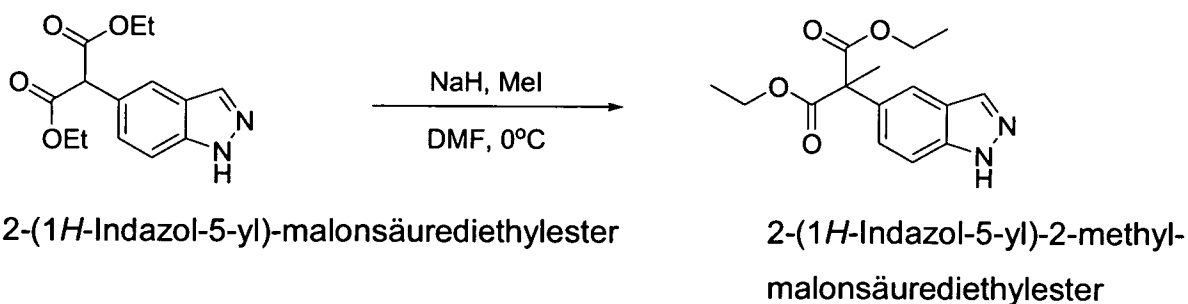


5-Iod-1H-indazol

2-(1H-Indazol-5-yl)-malonsäurediethylester

Zu CuI (9,5 mg, 5,0 mol%), 2-Picolinsäure (12,3 mg, 10,0 mol%), Cs₂CO₃ (0,98 g, 3,0 mmol), und Aryliodid (1,0 mmol) in 1,4-Dioxan (10 ml) wurde abdestilliertes Diethylmalonat (304 µl, 2,00 mmol) und 5-Iod-1H-indazol (1,00 mmol) zugegeben. Nach 7 h Rühren bei 70 °C wurde die Reaktionsmischung auf RT gekühlt. Die Reaktionsmischungen wurden mit Essigsäureethylester (20 ml × 3) und gesättigtem wässrigem NH₄Cl (10 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der ölige Rückstand wurde durch Flash Chromatographie an Kieselgel gereinigt, um das gewünschte Produkt in Form eines farblosen Öls zu erhalten (60%).

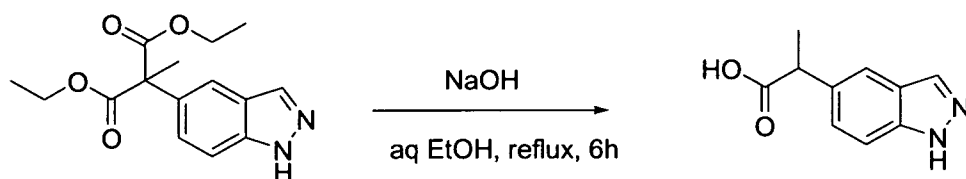
c)



Eine gekühlte Lösung von Diethyl-2-(1H-indazol-5-yl)malonat (1 mmol) in DMF (10 ml) bei 0 °C wurde mit NaH (1,1 mmol) und MeI (1,2 mmol) behandelt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum konzentriert

und der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie an Kieselgel mit EtOAc:Hexanen (1:4) als Eluent gereinigt. (65%)

d)



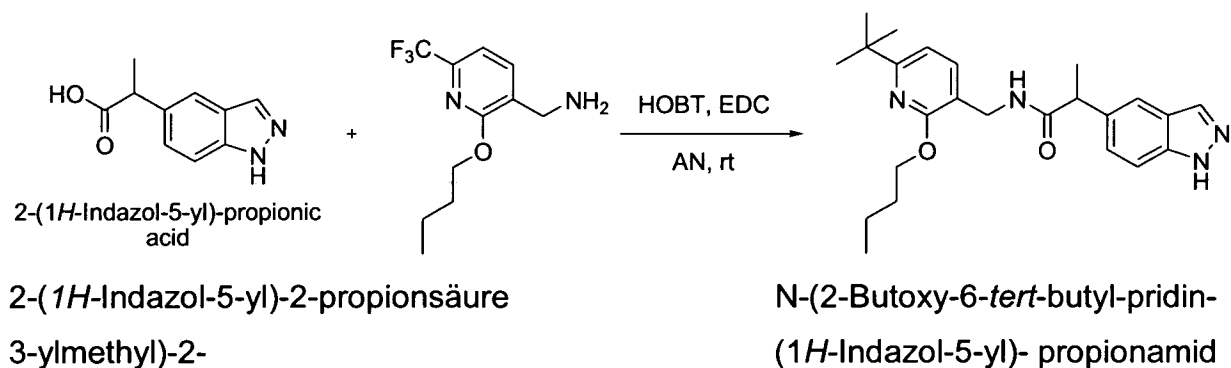
wässriges EtOH, Rückfluss, 6h

2-(1*H*-Indazol-5-yl)-2-methyl-
malonsäurediethylester

2-(1*H*-Indazol-5-yl)-propionsäure

Ein Gemisch aus Diethyl-2-(1*H*-indazol-5-yl)-2-methylmalonat (1 mmol) und NaOH (2 mmol) in 80% wässrigem EtOH (10 ml) wurde 6 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 N HCl neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester (20 ml × 3) extrahiert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:1) als Eluent an Kieselgel gereinigt. 53 %

e)

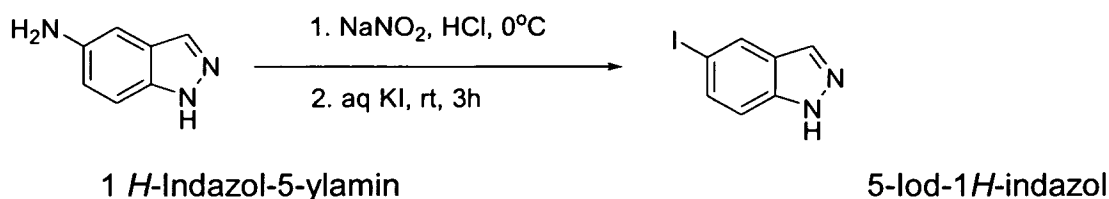


Gemäß allgemeinem Verfahren

60%, weißer Feststoff, Schmelzpunkt = 103-107 °C

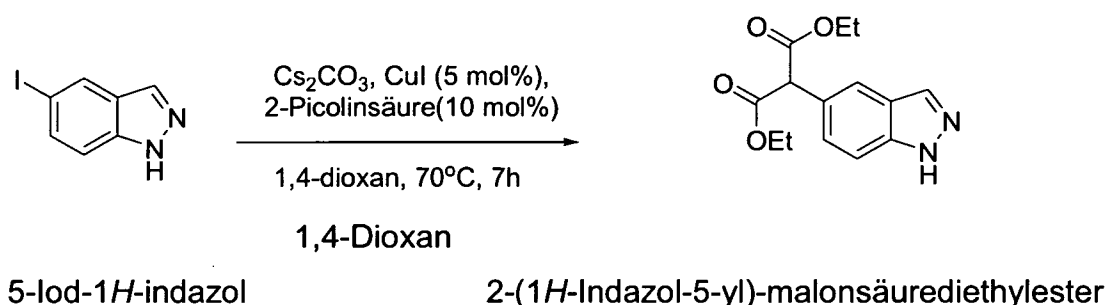
Synthese von Beispielverbindung 48

a)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1H-Indazol-5-amin (1,41 g, 10,6 mmol) in 6 N HCl (20 ml) wurde eine Lösung von NaNO₂ (730 mg, 10,6 mmol) in Wasser (10 ml) zugetropft. Die resultierende Lösung wurde zu einer Lösung von KI (7,3 g, 44 mmol) in Wasser (15 ml) zugegeben und die Temperatur wurde bei 0 °C gehalten. Der Reaktionsmischung wurde erlaubt, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, 3 h gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Schichten wurden nacheinander mit 10% Na₂S₂O₃ und Salzwasser gewaschen, anschließend über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert, um das Produkt als hellbrauner Feststoff (1,90 g, 75%) zu erhalten, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

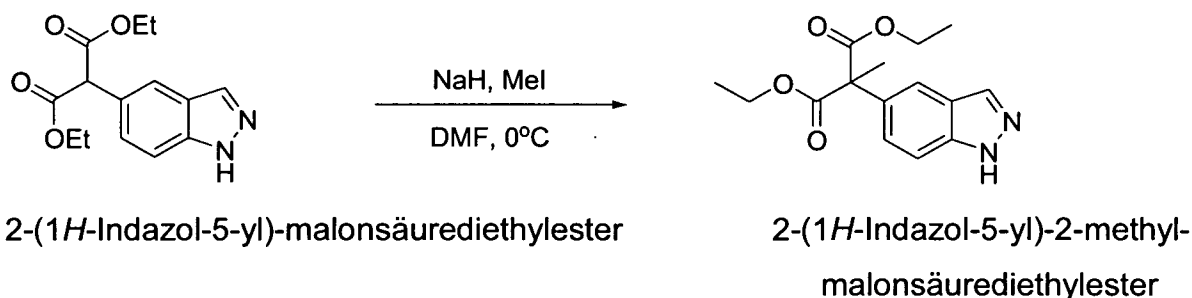
b)



Zu CuI (9,5 mg, 5,0 mol%), 2-Picolinsäuren (12,3 mg, 10,0 mol%), Cs₂CO₃ (0,98 g, 3,0 mmol), und Aryliodid (1,0 mmol) in 1,4-Dioxan (10 ml) wurden abdestilliertes Diethylmalonat (304 µl, 2,00 mmol) und 5-Iod-1H-indazol (1,00 mmol) zugegeben. Nach 7 h Rühren bei 70 °C wurde die Reaktionsmischung auf RT gekühlt. Die Reaktionsmischungen wurden mit Essigsäureethylester (20 ml × 3) und gesättigtem wässrigem NH₄Cl (10 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Der ölige Rückstand

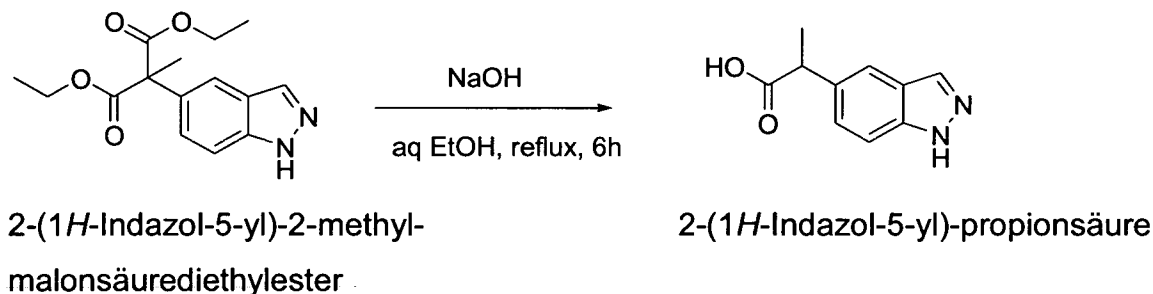
wurde durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel gereinigt, um das gewünschte Produkt in Form eines farblosen Öls (60%) zu erhalten

c)



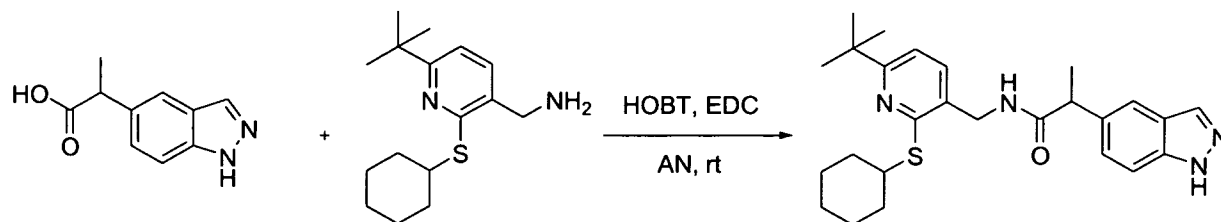
Eine gekühlte Lösung von Diethyl-2-(1*H*-indazol-5-yl)malonat (1 mmol) in DMF (10 ml) wurde bei 0 °C mit NaH (1,1 mmol) und MeI (1,2 mmol) behandelt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie an Kieselgel mit EtOAc:Hexanen (1:4) als Eluent gereinigt.(65%)

d)



Ein Gemisch aus Diethyl-2-(1*H*-indazol-5-yl)-2-methylmalonat (1 mmol) und NaOH (2 mmol) in 80% wässrigem EtOH (10 ml) wurde 6 h unter Rückfluss gekocht. Die Mischung wurde mit 1 N HCl neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester (20 ml × 3) extrahiert und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulen-Chromatographie mit EtOAc:Hexanen (1:1) als Eluent an Kieselgel gereinigt. 53 %

e)



2-(1*H*-Indazol-5-yl)-propionsäure
zyklohexylsulfanyl-pyridin-

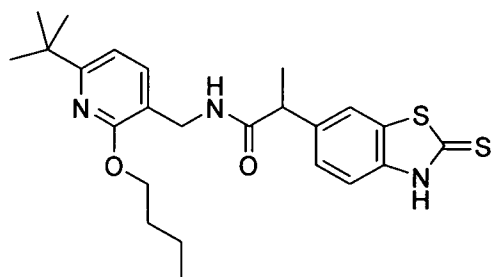
N-(6-*tert*-Butyl-2-
3-ylmethyl)-2-1*H*-indazol-5-yl)-
propionamid

Gemäß allgemeinem Verfahren

76%, weißer Feststoff, Schmelzpunkt = 105-108 °C

Beispielverbindung 49:

***N*-(2-Butoxy-6-*tert*-butyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-propionamid**



¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.38 (m, 2H, Ar), 7.21-7.03 (m, 2H, Ar), 6.79 (d, 1H, J=7.5Hz, Ar), 6.16 (bs, NH), 4.33 (m, 4H, OCH₂ & CH₂NH), 3.58 (q, 1H, J=7.1Hz, CHCH₃), 1.65 (m, 2H, OCH₂CH₂), 1.52 (d, 3H, J=7.1Hz, CHCH₃), 1.40 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.95 (t, 3H, J=7.3Hz, CH₂CH₃)

IR 2958, 1648, 1537, 1475, 1405, 1254, 1033 cm⁻¹

Masse (FAB) m/z 458 [M+H]⁺

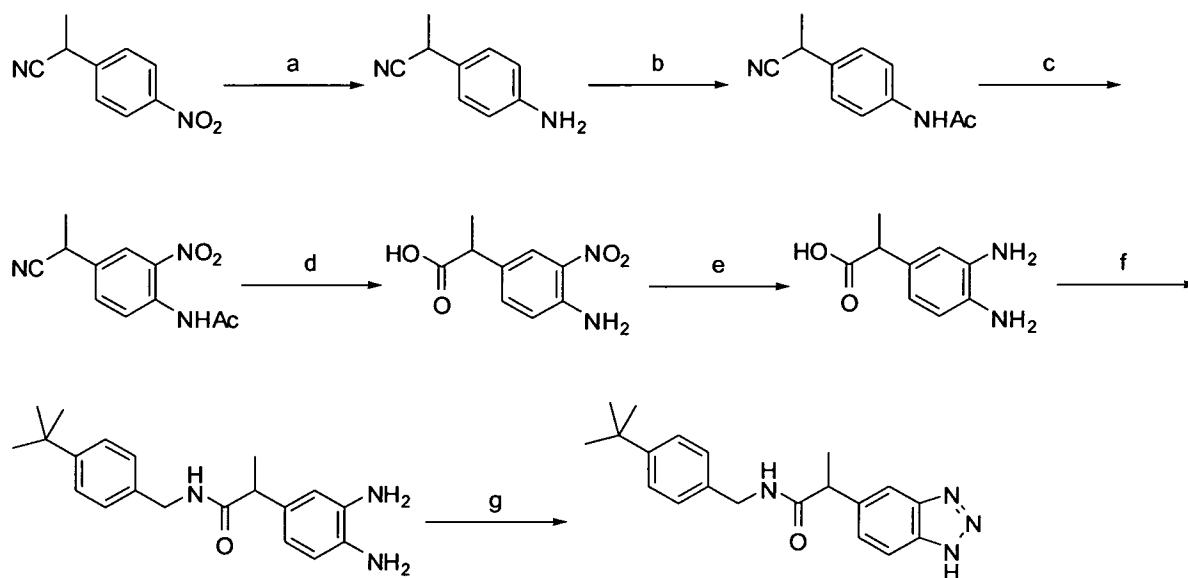
Synthese von weiteren Beispielverbindungen

Beispielverbindung 12:

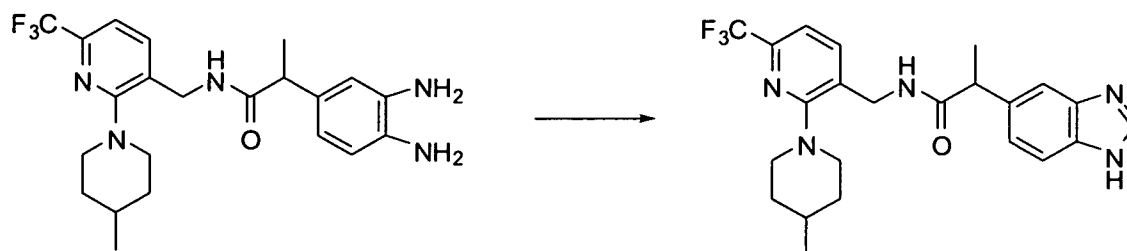
2-(1H-Benzotriazol-5-yl)-N-(4-tert-butyl-benzyl)-propionamid

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.82 (m, 2H, Ar), 7.48 (dd, 1H, Ar), 7.26 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 7.08 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$, Ar), 4.30 (s, 2H, NHCH_2), 3.87 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.54 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CHCH_3), 1.26 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

Masse (FAB) m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$



a. 10% Pd/C, H_2 , THF/EtOH, 94%; b. Ac_2O , Pyridin, 98%; c. Ac_2O , HNO_3 , 56%; d. konz. HCl, 88%; e. 10% Pd/C, H_2 , H_2O /EtOH, 50%; f. 4-*t*-Butylbenzylamin, EDCI, HOBT, TEA, DMF, 70%; g. NaNO_2 , 5% aq. AcOH, quantitativ

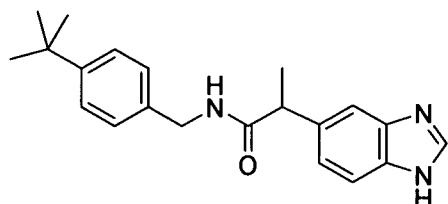
Beispielverbindung 13:**2-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-N-(4-methyl-6'-trifluormethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-propionamid**

2-(3,4-Diamino-phenyl)-N-(4-methyl-6'-trifluormethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-3'-ylmethyl)-propionamid (48mg, 0.110mmol) wurde bei RT mit Triethylorthoformiat (2mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt und auf RT abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und mehrfach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 10:1) gereinigt.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8.16 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.28 (dd, 1H, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$), 7.08 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 4.46-4.27 (m, 2H), 3.84 (q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.54 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.32-1.21 (m, 2H), 0.94 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$)

IR 3310, 2921, 1650, 1539, 1457, 1418, 1134, 759 cm^{-1}

Masse (FAB) m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispielverbindung 14:**2-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-N-(4-tert-butyl-benzyl)-propionamid**

Die Verbindung wurde durch Umsetzung von N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(3,4-diaminophenyl)propanamid mit Triethylorthoformiat analog zur Beispielverbindung 13 erhalten.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 8.13 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.06 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 4.29 (s, 2H), 3.78 (q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.52 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.25 (s, 9H)
 IR 3272, 2965, 1649, 1515, 1266, 1113, 756 cm^{-1}
 Masse (FAB) m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Die Beispielverbindungen 61-77 und 43-49 können ebenfalls nach den hierin beschriebenen Methoden erhalten werden.

Pharmakologische Daten

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für den Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1/TRPV1-Rezeptor) wurde wie vorstehend beschrieben bestimmt (Pharmakologische Methoden I bzw. II).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der vorstehend angegebenen Formel I weisen eine ausgezeichnete Affinität zum VR1/TRPV1-Rezeptor auf (Tabelle 1.).

Tabelle 1.

Verbindung gemäß Beispiel	K_i (Ratte) Capsaicin [nM]	K_i (Human) Capsaicin [nM]	IC_{50} (Human) [nM] nach pH-stimulus
1		579	ne
7		2173	ne
9		1075	ne
11		ne	
13		7	ne
14		ne	
20		9% @ 5 μM ; 0% @ 1 μM	ne
23		15.3	ne
34		38% @ 5 μM ; 3% @ 1 μM	ne
38		28,4	ne
39		15% @ 1 μM ; 0% @ 0,1 μM	ne
40		34% @ 5 μM ; 14% @ 1 μM 0% @ 0,1 μM	37% @ 10 μM ; 21% @ 5 μM 0% @ 1 μM

41		18% @ 1 μ M 5% @ 0,1 μ M	ne
50		10% @ 5 μ M 6% @ 1 μ M 0% @ 0,1 μ M	53% @ 10 μ M 25% @ 5 μ M 10% @ 1 μ M
51		27% @ 1 μ M 3% @ 0,1 μ M	39% @ 5 μ M 27% @ 1 μ M 10% @ 0,1 μ M
52		18% @ 1 μ M 5% @ 0,1 μ M	ne
55		12% @ 5 μ M 0% @ 1 μ M	27% @ 5 μ M 5% @ 1 μ M
56		18,7	12% @ 10 μ M 2% @ 5 μ M
57		32,8	32% @ 10 μ M 3% @ 5 μ M
58	60	27,8	ne
59	5,7	3,5	ne
60	45,8	26	ne

ne bedeutet jeweils „no effect“, d. h. es wurde keine Reaktion beobachtet.

Der Wert nach dem Zeichen „@“ gibt die Konzentration an, bei der die Hemmung (in Prozent) jeweils bestimmt wurde.

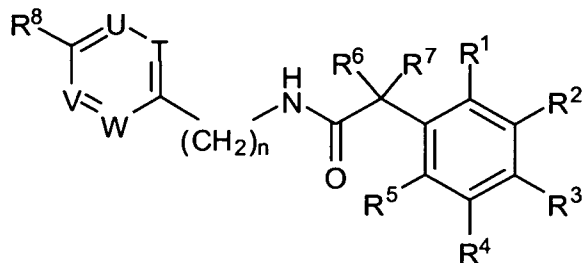
Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung wurde ebenfalls im Formalin-Test (Pharmakologische Methoden III) an der Maus bestimmt.

Verbindung gemäß Beispiel	Hemmung Formalin-Test
13	0.3 p.o. 25 %
23	0.3 p.o. 13 %

p.o. (peroral)

Patentansprüche

1. Substituierte Verbindungen der allgemeinen Formel I,



1.

worin

n für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R² und R³ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -SCH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH-; -N=N-CR⁶⁸=CR⁶⁹-; -N=CR⁶⁸-N=CR⁶⁹-; -N=CR⁶⁸-CR⁶⁹=N-; -

$\text{CR}^{68}=\text{CR}^{69}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CR}^{68}=\text{CR}^{69}-\text{N}=\text{CR}^{70}-$; $-\text{CR}^{68}=\text{N}-\text{N}=\text{CR}^{69}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{67}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{CR}^{68}=\text{CR}^{69}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{68}-\text{N}=\text{CR}^{69}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{68}-\text{CR}^{69}=\text{N}-$; $-\text{CR}^{68}=\text{CR}^{69}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CR}^{68}=\text{CR}^{69}-\text{N}=\text{CR}^{70}-$; $-\text{CR}^{68}=\text{N}-\text{N}=\text{CR}^{69}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^4 und R^5 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

bzw. R^1 und R^2 oder R^2 und R^3 oder R^3 und R^4 oder R^4 und R^5 zusammen mit den sie verbindenden Kohlenstoffatomen einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, der gesättigt, ungesättigt oder aromatisch ist, 1, 2 oder 3 Stickstoffatome als Ringglieder aufweist und unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Resten substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, =O, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-

Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH-S(=O)₂-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-H, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-N-(C₁₋₅-Alkyl)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann,

und die übrigen Reste von R¹, R², R³, R⁴ und R⁵, unabhängig voneinander, jeweils für

H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -C(=NH)-NH₂; -C(=NH)-NH-R⁹; -N=C(NH₂)₂; -N=C(NHR¹⁰)(NHR¹¹); -O-P(=O)₂-O-R¹²; -NHR¹³; -NR¹⁴R¹⁵; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -C(=O)-NHR¹⁸; -C(=O)-NR¹⁹R²⁰; -S(=O)₂-NHR²¹; -S(=O)₂-NR²²R²³; -C(=O)-OR²⁴; -C(=O)-R²⁵; -S(=O)-R²⁶; -S(=O)₂-R²⁷ oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest stehen;

R⁶ für H oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest steht;

R⁷ für Wasserstoff oder -OH steht;

oder R⁶ und R⁷ jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Kohlenstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 3-, 4-, 5- 6- oder 7-gliedrigen cycloaliphatischen Rest bilden;

R⁸ für -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; -O-CFH₂; -O-CF₂H; -CFH₂; -CF₂H; oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten tert-Butyl-

Rest steht;

T für C-R³⁵ und U für C-R³⁶ und V für N und W für C-R³⁸

oder

T für C-R³⁵ und U für N und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸

oder

T für N und U für C-R³⁶ und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸

oder

T für N und U für N und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸

oder

T für N und U für C-R³⁶ und V für N und W für C-R³⁸

oder

T für C-R³⁵ und U für N und V für N und W für C-R³⁸

oder

T für C-R³⁵ und U für C-R³⁶ und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸

steht;

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷, unabhängig voneinander, jeweils

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest;

für einen ungesättigten oder gesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen cycloaliphatischen Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann, stehen;

R²⁸ für F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂ oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest steht;

R²⁹ und R³⁰, unabhängig voneinander, jeweils für -NH-C(=O)-R³¹; -NH₂; -NH-S(=O)₂-R³²; -NH-C(=O)-O-R³³; -S-R³⁴ oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest stehen;

R³¹, R³², R³³ und R³⁴, unabhängig voneinander, jeweils für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest stehen;

R³⁵, R³⁶ und R³⁷, unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CF₃; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -NHR¹³; -NR¹⁴R¹⁵; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -C(=O)-NHR¹⁸; -C(=O)-NR¹⁹R²⁰; -S(=O)₂-NHR²¹; -S(=O)₂-NR²²R²³; -C(=O)-OR²⁴; -C(=O)-R²⁵; -S(=O)-R²⁶; -S(=O)₂-R²⁷;

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkenylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann, steht;

R³⁸ für H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CF₃; -CF₂Cl; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -NHR³⁹; -NR⁴⁰R⁴¹; -OR⁴²; -SR⁴³; -C(=O)-NHR⁴⁴; -C(=O)-NR⁴⁵R⁴⁶; -S(=O)₂-NHR⁴⁷; -S(=O)₂-NR⁴⁸R⁴⁹; -C(=O)-OR⁵⁰; -C(=O)-R⁵¹; -S(=O)-R⁵²; -S(=O)₂-R⁵³; -C(=NH)-NH₂; -C(=NH)-NH-R⁵⁴; -N=C(NH₂)₂; -N=C(NHR⁵⁵)(NHR⁵⁶);

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest;

für einen ungesättigten oder gesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen cycloaliphatischen Rest, der jeweils über ein Kohlenstoffatom im Ring des cycloaliphatischen Restes an das Grundgerüst gebunden ist und mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkenylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem

gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkenylen-Gruppe oder C₂₋₆-Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann, steht;

R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵ und R⁵⁶, unabhängig voneinander, jeweils

für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C₁₋₁₀ Rest;

für einen ungesättigten oder gesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen cycloaliphatischen Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann;

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C₁₋₆-Alkylen-Gruppe oder 2- bis 6-gliedrige Heteroalkylen-Gruppe gebunden sein kann, stehen;

oder

R^{40} und R^{41} jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R^{57} substituierten 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-gliedrigen, ggf. wenigstens ein weiteres Heteroatom als Ringglied aufweisenden heterocycloaliphatischen Rest bilden, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert sein kann;

R^{57} für $-NHR^{58}$, $-NR^{59}R^{60}$ für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest steht;

R^{58} , R^{59} und R^{60} , unabhängig voneinander, jeweils für $-C(=O)-R^{61}$; für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest

oder für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C_{1-6} -Alkylen-Gruppe oder C_{2-6} -Alkenylen-Gruppe oder C_{2-6} -Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann, stehen;

R^{61} für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest steht;

R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} und R^{67} , unabhängig voneinander, jeweils für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest stehen;

R^{68} , R^{69} und R^{70} , unabhängig voneinander, jeweils für F, Cl, Br, I oder für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten aliphatischen C_{1-10} Rest stehen; und

R^{71} für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten 5- bis 14-gliedrigen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht, der mit einem gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten mono- oder polyzyklischen Ringsystem kondensiert und/oder über eine lineare oder verzweigte, unsubstituierte oder wenigstens einfach substituierte C_{1-6} -Alkylen-Gruppe oder C_{2-6} -Alkenylen-Gruppe oder C_{2-6} -Alkinylen-Gruppe gebunden sein kann,

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate;

wobei

die vorstehend genannten aliphatischen C_{1-10} Reste und tert-Butyl-Reste ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(C_{1-5} -Alkyl), -S(C_{1-5} -Alkyl), -NH(C_{1-5} -Alkyl), -N(C_{1-5} -Alkyl)(C_{1-5} -Alkyl), -C(=O)-O- C_{1-5} -Alkyl, -O-C(=O)- C_{1-5} -Alkyl, -O-Phenyl, Phenyl, -OCF₃ und -SCF₃ substituiert sein können;

die vorstehend genannten 2- bis 6-gliedrigen Heteroalkylen-Gruppen, C₁₋₆-Alkylen-Gruppen und C₂₋₆-Alkenylen-Gruppen und C₂₋₆-Alkinylen-Gruppen ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(C₁₋₅-Alkyl), -S(C₁₋₅-Alkyl), -NH(C₁₋₅-Alkyl), -N(C₁₋₅-Alkyl)(C₁₋₅-Alkyl), -OCF₃ und -SCF₃ substituiert sein können;

die vorstehend genannten Heteroalkylen-Gruppen jeweils ggf. 1, 2 oder 3 Heteroatom(e) unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff (NH) als Kettenglied(er) aufweisen;

die vorstehend genannten (hetero)cycloaliphatischen Reste ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -C₁₋₆-Alkylen-OH, =CH₂, -O-C₁₋₅-Alkylen-Oxetanyl, -C₁₋₅-Alkylen-O-C₁₋₅-Alkylen-Oxetanyl, -CH₂-NH-C₁₋₅-Alkyl, -CH₂-N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -N[C(=O)-C₁₋₅-Alkyl]-Phenyl, -CH₂-O-C₁₋₅-Alkyl, Oxo (=O), Thioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH-Phenyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)-Phenyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, (4,5)-Dihydroisoxazolyl, Thiazolyl, (1,2,5)-Thiadiazolyl, Thiophenyl, Phenethyl, Piperidiny, Pyrrolidiny, -(CH₂)-Pyridiny, Pyridiny, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein können, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste Oxetanyl, (4,5)-Dihydroisoxazolyl, Thiazolyl, (1,2,5)-Thiadiazolyl, Thiophenyl, Phenethyl, -N[C(=O)-C₁₋₅-Alkyl]-Phenyl, -NH-Phenyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)-Phenyl, -(CH₂)-Pyridiny, Pyridiny, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann,

und, sofern nicht anders angegeben, die vorstehend genannten (hetero)cycloaliphatischen Reste jeweils ggf. 1, 2 oder 3 (weitere) Heteroatom(e) unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel aufweisen können;

die Ringe der vorstehend genannten mono- oder polyzyklischen Ringsysteme ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo (=O), Thioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein können, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann,

und die Ringe der vorstehend genannten mono- oder polyzyklischen Ringsysteme jeweils 5-, 6- oder 7-gliedrig sind und jeweils ggf. 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatom(e) als Ringglied(er) aufweisen können, die unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt sind;

und die vorstehend genannten Aryl- oder Heteroaryl-Reste ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-C₁₋₅-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-C₁₋₅-Alkyl, -C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C₁₋₅-Alkyl, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH-S(=O)₂-C₁₋₅-Alkyl, -NH-C(=O)-O-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-H, -C(=O)-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₅-Alkyl, -C(=O)-N-(C₁₋₅-Alkyl)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein können, wobei jeweils der zyklische Teil der Reste -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -

NO₂, -C₁₋₅-Alkyl, -O-C₁₋₅-Alkyl, -O-CF₃, -S-CF₃, Phenyl und -O-Benzyl substituiert sein kann,

und

die vorstehend genannten Heteroaryl-Reste jeweils ggf. 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatom(e) unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel als Ringglied(er) aufweisen.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

n für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R² und R³ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-

N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R³ und R⁴ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R⁴ und R⁵ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus -CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R¹, R², R³, R⁴ und R⁵, unabhängig voneinander, jeweils

für H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -NHR¹³; -NR¹⁴R¹⁵; -NH-C(=O)-R¹³; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -S(=O)-R²⁶; -S(=O)₂-R²⁷ oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂Cl, -CCl₂F, Ethyl, -CF₂-CH₃, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CBr₃, -CHF-CF₂Cl, -CF₂-CF₂Cl,

-CFCl-CF₂Cl, n-Propyl, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R⁶ für H oder einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Methyl, Ethyl und n-Propyl steht;

R⁷ für Wasserstoff oder -OH steht;

oder R⁶ und R⁷ jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Kohlenstoffatom als Ringglied einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl bilden;

R⁸ für -SF₅; -O-CF₃; -O-CFH₂; -O-CF₂H; -CFH₂; -CF₂H; -CF₃; oder für einen tert-Butyl-Rest steht, der jeweils unsubstituiert oder mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -NH-CH₃ und -NH-C₂H₅ substituiert sein kann;

T für C-R³⁵ und U für C-R³⁶ und V für N und W für C-R³⁸
oder

T für C-R³⁵ und U für N und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸
oder

T für N und U für C-R³⁶ und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸
oder

T für N und U für N und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸
oder

T für N und U für C-R³⁶ und V für N und W für C-R³⁸
oder

T für C-R³⁵ und U für N und V für N und W für C-R³⁸

oder

T für C-R³⁵ und U für C-R³⁶ und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸

steht;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R²⁶ und R²⁷, unabhängig voneinander, jeweils

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂Cl, -CCl₂F, -CH₂CN, -CH₂OCH₃, -CH₂OCF₃, -CH₂SF₃, Ethyl, -CF₂CH₃, -CH₂CF₃, -C₂F₅, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, -CHF-CF₂Cl, -CF₂CF₂Cl, -CFCl-CF₂Cl, -CH₂CH₂CN, n-Propyl, -CF₂CF₂CF₃, -CF(CF₃)₂, Isopropyl, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂SF₃, -CH₂CH₂OCF₃, -CH(CH₃)(OCH₃), -CH(CH₃)(SCH₃), n-Butyl, -CF₂CF₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CN, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Heptyl, 4-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, 5-Nonyl, (2,6)-Dimethyl-hept-4-yl, 3-Methyl-butyl, n-Hexyl, (3,3)-Dimethylbutyl, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OC₂H₅, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, Ethenyl, Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Pentenyl und 3-Pentenyl stehen;

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2,3-Dihydro-1H-indenyl, Cyclopropyl, Oxetanyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Imidazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Azepanyl, Diazepanyl, Azocanyl und Thiomorpholinyl, der jeweils über eine -CH₂O-, -CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH(CH₃)OCH₂-, -(CH₂)-, -(CH₂)₂- oder -(CH₂)₃-Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo (=O), Thioxo (=S), -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -SCH(CH₃)₂, -SC(CH₃)₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, -C(=O)CH₃, -C(=O)C₂H₅, -C(=O)CH(CH₃)₂, -C(=O)C(CH₃)₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OC₂H₅, -C(=O)OCH(CH₃)₂ und -C(=O)OC(CH₃)₃ substituiert sein kann;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyranlyl, Triazolyl, Pyridinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl und Isoxazolyl, wobei der Rest jeweils über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-CH(CH_3)_2$, $-S-C(CH_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-NH-CH_3$, $-NH-C_2H_5$, $-NH-C(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-NH-C(=O)-O-CH_3$, $-NH-C(=O)-O-C_2H_5$, $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-H$, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-CH_3$, $-C(=O)-NH-C_2H_5$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$, $-O-Phenyl$, $-O-Benzyl$, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann, stehen;

R^{28} für F; Cl; Br; I; $-SF_5$; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CN$; $-NH_2$ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl, der jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$ und $-SH$ substituiert sein kann, steht;

R^{29} und R^{30} , unabhängig voneinander, jeweils für $-NH-C(=O)-R^{31}$; $-NH_2$; $-NH-S(=O)_2-R^{32}$; $-NH-C(=O)-O-R^{33}$; $-S-R^{34}$ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl, der jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$ und $-SH$ substituiert

sein kann, stehen;

R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl, der jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂ und -SH substituiert sein kann, stehen;

R^{35} , R^{36} und R^{37} , unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -NHR¹³; -NR¹⁴R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -S(=O)-R²⁵; -S(=O)₂-R²⁶; für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-OH, Methyl, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂Cl, -CCl₂F, Ethyl, -CF₂-CH₃, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CBr₃, -CHF-CF₂Cl, -CF₂-CF₂Cl, -CFCl-CF₂Cl, n-Propyl, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl oder für einen Phenyl-Rest stehen, der unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl substituiert sein kann;

R^{38} für H; -SF₅; -NO₂; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -C(=O)-NH-OH; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)₂-OH; -NHR³⁹; -NR⁴⁰R⁴¹; -OR⁴²; -SR⁴³; -C(=O)-OR⁵⁰; -S(=O)-R⁵²; -S(=O)₂-R⁵³; -C(=NH)-NH₂; -C(=NH)-NH-R⁵⁴; -N=C(NH₂)₂; -N=C(NHR⁵⁵)(NHR⁵⁶);

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Imidazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Azepanyl, Diazepanyl, Azocanyl und Thiomorpholinyl, der jeweils über ein Kohlenstoffatom der Ringe der vorstehend genannten Reste oder über eine $-(CH=CH)-$, $-C\equiv C-$ oder $-C\equiv C-CH_2-$ Gruppe an das Grundgerüst gebunden ist und unsubstituiert oder ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CN$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-NH-C_2H_5$, $-N-[C(=O)-C_2H_5]$ -Phenyl, $-N-[C(=O)-CH_3]$ -Phenyl, Oxo ($=O$), Thioxo ($=S$), $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-CH(CH_3)_2$, $-S-C(CH_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ und $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ substituiert sein kann;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (1,3)-Benzodioxolyl, (1,4)-Benzodioxanyl, Tetrazolyl, (2,3)-Dihydrothieno[3,4-b][1,4]dioxinyl, Benzo[b]furanyl, Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Triazolyl, Pyridinyl, Imidazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indazolyl, Chinoxalanyl, Chinolinyl und Isochinolinyl, der jeweils über eine $-(CH=CH)-$, $-C\equiv C-$, $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-CH(CH_3)_2$, $-S-C(CH_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-NH-CH_3$, $-NH-C_2H_5$, $-NH-C(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(CH_3)(C_2H_5)$,

-NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-S(=O)₂-CH₃, -NH-S(=O)₂-C₂H₅, -NH-S(=O)₂-CH(CH₃)₂, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann, steht;

R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁵⁰, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵ und R⁵⁶, unabhängig voneinander, jeweils

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂Cl, -CCl₂F, -CH₂CN, -CH₂O-CH₃, -CH₂O-CF₃, -CH₂SF₃, Ethyl, -CF₂-CH₃, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CBr₃, -CHF-CF₂Cl, -CF₂-CF₂Cl, -CFCl-CF₂Cl, -CH₂-CH₂CN, n-Propyl, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, Isopropyl, -CH₂-CH₂-CH₂CN, -CH₂O-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-SF₃, -CH₂-CH₂-OCF₃, -CH(CH₃)(O-CH₃), -CH(CH₃)(S-CH₃), n-Butyl, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂CN, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Heptyl, 4-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, 5-Nonyl, (2,6)-Dimethyl-hept-4-yl, 3-Methyl-butyl, n-Hexyl, (3,3)-Dimethylbutyl, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃, Ethenyl, Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Pentenyl und 3-Pentenyl;

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2,3-Dihydro-1H-indenyl, Cyclopropyl, Oxetanyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Imidazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Azepanyl, Diazepanyl, Azocanyl und Thiomorpholinyl, der jeweils über eine -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-, -(CH₂)-, -(CH₂)₂- oder -(CH₂)₃-Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo (=O), Thioxo (=S), -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl,

Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂ und -C(=O)-O-C(CH₃)₃ substituiert sein kann;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyranlyl, Triazolyl, Pyridinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl und Isoxazolyl, wobei der Rest jeweils über eine -(CH₂)-, -(CH₂)₂- oder -(CH₂)₃-Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann, stehen;

oder

R⁴⁰ und R⁴¹ jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 3-Aza-bicyclo[3.1.1]heptyl, 6-Aza-spiro[2.5]octyl, 3-Aza-bicyclo[3.2.1]octyl, 6-Aza-bicyclo[3.3.1]heptyl, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octyl, 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enyl, Azocanyl, Isoindolyl, Indolyl, (1,2,3,6)-Tetrahydropyridinyl, (4,5,6,7)-Tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Diazepanyl und Thiomorpholinyl bilden, dessen heterocycloaliphatischer Anteil

jeweils unsubstituiert oder mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R^{57} substituiert sein kann;

R^{57} für $-NHR^{58}$, $-NR^{59}R^{60}$ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl steht;

R^{58} , R^{59} und R^{60} , unabhängig voneinander, jeweils für $-C(=O)-R^{61}$; für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyranlyl, Triazolyl, Pyridinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl und Isoxazolyl, wobei der Rest jeweils über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-CH(CH_3)_2$, $-S-C(CH_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-NH-CH_3$, $-NH-C_2H_5$, $-NH-C(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-NH-C(=O)-O-CH_3$, $-NH-C(=O)-O-C_2H_5$, $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-H$, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-CH_3$, $-C(=O)-NH-C_2H_5$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$, $-O-Phenyl$, $-O-Benzyl$, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann, stehen;

R^{61} für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl steht;

R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} und R^{67} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl, der jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂ und -SH substituiert sein kann, stehen; und

R^{71} für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Triazolyl, Pyridinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl und Isoxazolyl, wobei der Rest jeweils über eine -(CH₂)-, -(CH₂)₂- oder -(CH₂)₃-Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -O-Phenyl, -O-Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

n für 0, 1 oder 2 steht;

R^1 und R^2 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^2 und R^3 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{67}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{67}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$

NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R⁴ und R⁵ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R¹, R², R³, R⁴ und R⁵, unabhängig voneinander, jeweils

für H; F; Cl; Br; I; -CF₃; -CN; -OR¹⁶; -SR¹⁷; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R⁶ für H oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Methyl, Ethyl und n-Propyl steht;

R⁷ für Wasserstoff oder -OH steht;

oder R⁶ und R⁷ jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Kohlenstoffatom als Ringglied einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl bilden;

R⁸ für -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; tert-Butyl oder -C(CH₃)₂(CH₂OH) steht;

T für C-R³⁵ und U für C-R³⁶ und V für N und W für C-R³⁸
oder

T für C-R³⁵ und U für C-R³⁶ und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸ steht;

R¹⁶ und R¹⁷, unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, Ethyl, -CF₂-CH₃, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Heptyl, 4-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, 5-Nonyl, (2,6)-Dimethyl-hept-4-yl, 3-Methyl-butyl, n-Hexyl und (3,3)-Dimethylbutyl stehen;

R²⁸ für F; Cl; Br; I; -CF₃; -CN; -NH₂ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl steht;

R²⁹ und R³⁰, unabhängig voneinander, jeweils für -NH-C(=O)-R³¹; -NH₂; -NH-S(=O)₂-R³²; -NH-C(=O)-O-R³³; -S-R³⁴ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R³¹, R³², R³³ und R³⁴, unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R³⁵, R³⁶ und R³⁷, unabhängig voneinander, jeweils für H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -OR¹⁶; -SR¹⁷; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-OH, Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R³⁸ für H; -SF₅; -NO₂; -CN; -NH₂; -OH; -SH; -NHR³⁹; -NR⁴⁰R⁴¹; -OR⁴²; -SR⁴³;

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Imidazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Azepanyl, Diazepanyl, Azocanyl und Thiomorpholinyl, der jeweils über ein Kohlenstoffatom der Ringe der vorstehend genannten Reste an das Grundgerüst gebunden ist und unsubstituiert oder ggf. jeweils mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-NH-C₂H₅, -N-[C(=O)-C₂H₅]-Phenyl, -N-[C(=O)-CH₃]-Phenyl, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl substituiert sein kann;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Triazolyl, Pyridinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl und Pyrimidinyl, der jeweils ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl substituiert sein kann, steht;

R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² und R⁴³, unabhängig voneinander, jeweils

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CH₂-O-CH₃, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Hexyl, (3,3)-Dimethylbutyl, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-C₂H₅ und -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃ stehen;

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2,3-Dihydro-1H-indenyl, Cyclopropyl, Oxetanyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Imidazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Azepanyl, Diazepanyl, Azocanyl

und Thiomorpholinyl, der jeweils ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl substituiert sein kann, stehen;

oder

R^{40} und R^{41} jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 3-Aza-bicyclo[3.1.1]heptyl, 6-Aza-spiro[2.5]octyl, 3-Aza-bicyclo[3.2.1]octyl, 6-Aza-bicyclo[3.3.1]heptyl, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octyl, 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-enyl, Azocanyl, Isoindolyl, Indolyl, (1,2,3,6)-Tetrahydropyridinyl, (4,5,6,7)-Tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Diazepanyl und Thiomorpholinyl bilden, dessen heterocycloaliphatischer Anteil jeweils unsubstituiert oder mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R^{57} substituiert sein kann;

R^{57} für $-NHR^{58}$, $-NR^{59}R^{60}$ oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl steht;

R^{58} , R^{59} und R^{60} , unabhängig voneinander, jeweils für $-C(=O)-R^{61}$; für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl und Naphthyl, wobei der Rest jeweils über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl,

Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl substituiert sein kann, stehen;

R^{61} für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl steht;

R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} und R^{67} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl stehen; und

R^{71} für einen Rest steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furanyl und Pyridinyl, wobei der Rest jeweils über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-CH(CH_3)_2$, $-S-C(CH_3)_3$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, $-O$ -Phenyl, $-O$ -Benzyl, Phenyl und Benzyl substituiert sein kann;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

n für 0, 1 oder 2 steht;

R¹ und R² zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R² und R³ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R³ und R⁴ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CR²⁸=N-NH-; -CH=N-NR⁶²-; -CR²⁸=N-NR⁶²-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR⁶⁴-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-

C(=S)-NR⁶⁵-; -N=N-NH-; -N=N-NR⁶⁷-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH- und -O-CH₂-CH₂-NH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R⁴ und R⁵ zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CH=N-NH-; -CH=N-NR⁷¹-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR⁶³-; -O-C(=S)-NR⁶³-; -S-C(=O)-NR⁶³-; -O-C(=O)-NR⁶³-; -S-CH=N-; -S-CR²⁹=N-; -N=CH-O-; -N=CR³⁰-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR⁶⁶-C(=O)-NR⁶⁵-; -NR⁶⁶-C(=S)-NR⁶⁵-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH- und -CH=CH-N=CH- stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R¹, R², R³, R⁴ und R⁵, unabhängig voneinander, jeweils

für H; -OR¹⁶; -SR¹⁷; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R⁶ für H oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Methyl, Ethyl und n-Propyl steht;

R⁷ für Wasserstoff oder -OH steht;

R⁸ für -SF₅; -O-CF₃; -CF₃; tert-Butyl oder -C(CH₃)₂(CH₂OH) steht;

T für C-R³⁵ und U für C-R³⁶ und V für N und W für C-R³⁸

oder

T für C-R³⁵ und U für C-R³⁶ und V für C-R³⁷ und W für C-R³⁸ steht;

R^{16} und R^{17} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{28} für F; Cl; Br oder I steht;

R^{29} und R^{30} , unabhängig voneinander, jeweils für $-NH-C(=O)-R^{31}$; $-NH_2$; $-NH-S(=O)_2-R^{32}$; $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ oder $-S-R^{34}$ stehen;

R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{35} , R^{36} und R^{37} jeweils für H stehen;

R^{38} für H; $-NHR^{39}$; $-NR^{40}R^{41}$; $-OR^{42}$; $-SR^{43}$ steht;

R^{39} , R^{42} und R^{43} , unabhängig voneinander, jeweils

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Hexyl und (3,3)-Dimethylbutyl;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, der jeweils ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl substituiert sein kann, stehen;

R^{40} und R^{41} jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny und Azepanyl bilden, dessen heterocycloaliphatischer Anteil jeweils unsubstituiert oder mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R^{57} substituiert sein kann;

R^{57} für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl steht;

R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} und R^{67} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl stehen; und

R^{71} für einen Phenyl-Rest steht, der über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

n für 1 steht;

R^1 und R^2 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^2 und R^3 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^3 und R^4 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$ und $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

oder R^4 und R^5 zusammen für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$; $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$; $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ stehen, der in beliebiger Richtung mit dem Grundgerüst verbunden ist,

und die übrigen Reste von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , unabhängig voneinander, jeweils

für H; $-\text{OR}^{16}$; $-\text{SR}^{17}$; oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl stehen;

R^6 für H oder für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Methyl, Ethyl und n-Propyl steht;

R^7 für Wasserstoff oder $-\text{OH}$ steht;

R^8 für $-\text{SF}_5$; $-\text{O}-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_3$; tert-Butyl oder $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$ steht;

T für $\text{C}-\text{R}^{35}$ und U für $\text{C}-\text{R}^{36}$ und V für N und W für $\text{C}-\text{R}^{38}$ oder

T für $\text{C}-\text{R}^{35}$ und U für $\text{C}-\text{R}^{36}$ und V für $\text{C}-\text{R}^{37}$ und W für $\text{C}-\text{R}^{38}$ steht;

R^{16} und R^{17} , unabhängig voneinander, jeweils für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{28} für F; Cl; Br oder I steht;

R^{29} für $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{31}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{32}$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{33}$ oder $-\text{S}-\text{R}^{34}$ steht;

R^{30} für $-\text{NH}_2$ steht;

R^{31} , R^{32} , R^{33} und R^{34} , unabhängig voneinander, jeweils für Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und n-Pentyl stehen;

R^{35} , R^{36} und R^{37} jeweils für H stehen;

R^{38} für H; $-NHR^{39}$; $-NR^{40}R^{41}$; $-OR^{42}$; $-SR^{43}$ steht;

R^{39} , R^{42} und R^{43} , unabhängig voneinander, jeweils

für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, n-Hexyl und (3,3)-Dimethylbutyl;

oder für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, der jeweils ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl substituiert sein kann, stehen;

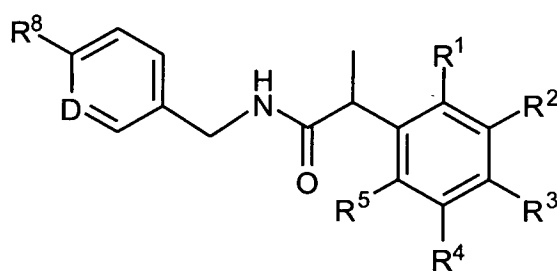
R^{40} und R^{41} jeweils zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Azepanyl bilden, dessen heterocycloaliphatischer Anteil jeweils unsubstituiert oder mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R^{57} substituiert sein kann;

R^{57} für einen Alkyl-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Butyl, sek-Butyl und Isobutyl steht;

R^{71} für einen Phenyl-Rest steht, der über eine $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$ Gruppe gebunden sein kann und/oder jeweils unsubstituiert oder ggf. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Ia,

worin

D für N oder CH steht;

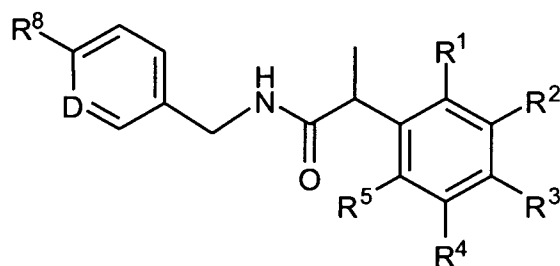
und

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 3 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder

Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Ia,

worin

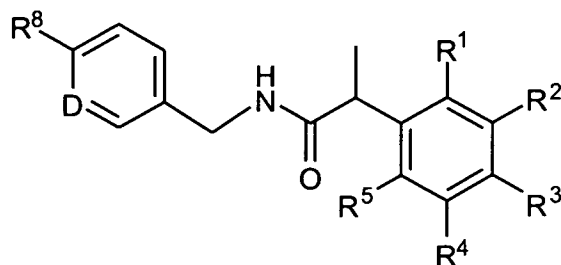
D für N oder CH steht;

und

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁸ die Bedeutung gemäß Anspruch 4 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Ia,

worin

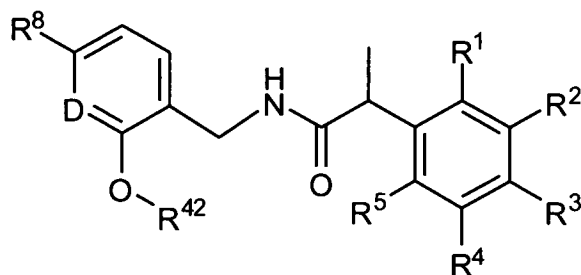
D für N oder CH steht;

und

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 5 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel Ib gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Ib,

worin

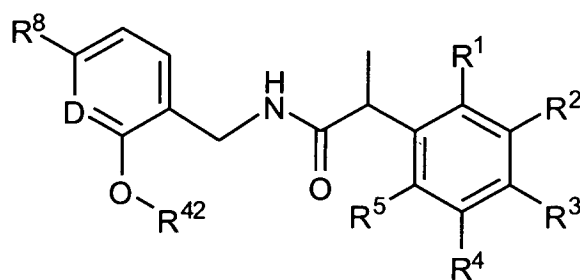
D für N oder CH steht;

und

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 und R^{42} die Bedeutung gemäß Anspruch 3 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel Ib gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Ib,

worin

D für N oder CH steht;

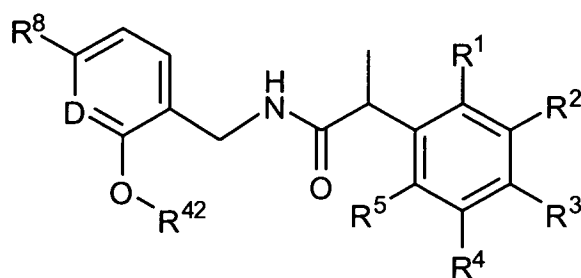
und

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 und R^{42} die Bedeutung gemäß Anspruch 4 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder

Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel Ib gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Ib,

worin

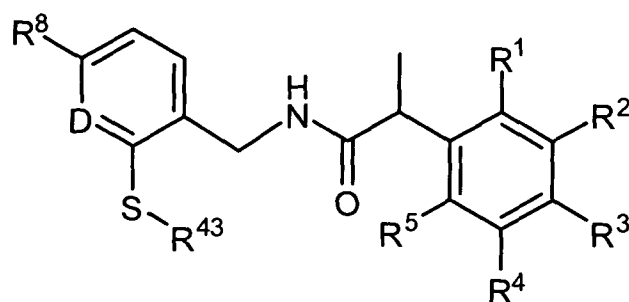
D für N oder CH steht;

und

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁴² die Bedeutung gemäß Anspruch 5 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel Ic gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Ic,

worin

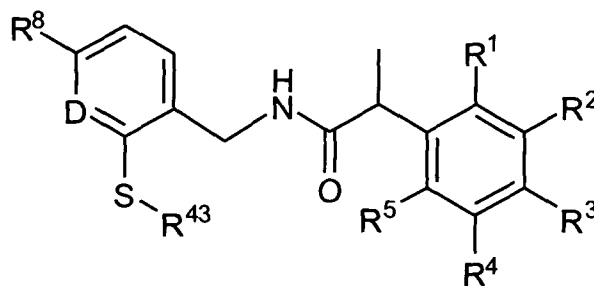
D für N oder CH steht;

und

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 und R^{43} die Bedeutung gemäß Anspruch 3 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel Ic gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Ic,

worin

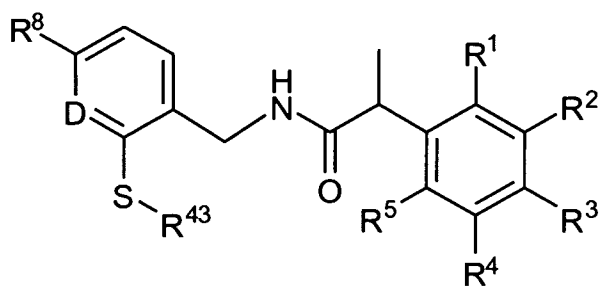
D für N oder CH steht;

und

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 und R^{43} die Bedeutung gemäß Anspruch 4 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

14. Verbindungen der allgemeinen Formel Ic gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Ic,

worin

D für N oder CH steht;

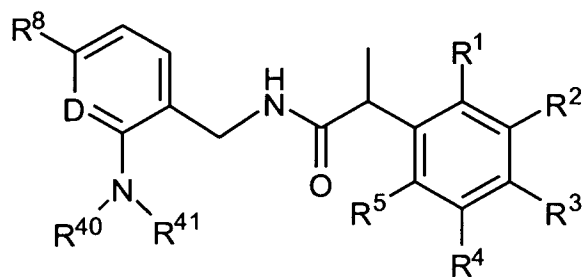
und

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 und R^{43} die Bedeutung gemäß Anspruch 5 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer

Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

15. Verbindungen der allgemeinen Formel Id gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Id,

worin

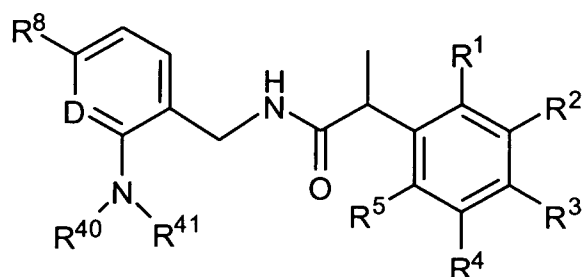
D für N oder CH steht;

und

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{42} und R^{41} die Bedeutung gemäß Anspruch 3 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

16. Verbindungen der allgemeinen Formel Id gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Id,

worin

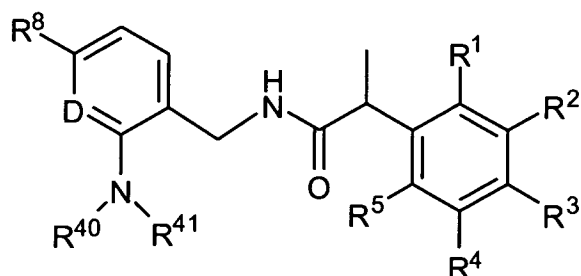
D für N oder CH steht;

und

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{40} und R^{41} die Bedeutung gemäß Anspruch 4 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

17. Verbindungen der allgemeinen Formel Id gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,



Id,

worin

D für N oder CH steht;

und

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{42} und R^{41} die Bedeutung gemäß Anspruch 5 haben;

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate.

18. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- [1] 2-(Benzo[d]oxazol-5-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [2] 2-(Benzo[d]oxazol-6-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [3] 2-(Benzo[d]oxazol-7-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [4] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)propanamid,
- [5] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)propanamid,
- [6] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)propanamid,
- [7] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(7-methoxybenzo[d]oxazol-5-yl)propanamid,
- [8] 2-(Benzo[d]oxazol-4-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [9] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)propanamid,
- [10] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)propanamid,
- [11] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(chinoxalin-6-yl)propanamid,

- [12] 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [13] 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [14] 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [15] 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [16] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)propanamid,
- [17] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)propanamid,
- [18] 2-(2-Aminobenzo[d]oxazol-6-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [19] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)propanamid,
- [20] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)propanamid,
- [21] N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(chinolin-6-yl)propanamid,
- [22] 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-N-((2-butoxy-6-tert-butylpyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [23] 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-yl)-N-((2-butoxy-6-tert-butylpyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [24] 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [25] 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [26] 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(cyclohexylthio)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [27] 2-(1H-Benzo[d]imidazol-5-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(cyclohexylthio)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [28] N-((2-Butoxy-6-tert-butylpyridin-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [29] N-(2-Butoxy-6-tert-butyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-(2-ethylsulfanylbenzothiazol-6-yl)-propionamid,
- [30] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-(methylthio)benzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,

- [31] N-((2-Butoxy-6-tert-butylpyridin-3-yl)methyl)-2-hydroxy-2-(2-(methylthio)benzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [32] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [33] N-((6-tert-Butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-thioxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [34] N-((6-tert-Butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-(methylthio)benzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [35] 2-(2-Aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [36] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [37] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [38] 2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [39] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-(methylsulfonamido)benzo[d]thiazol-6-yl)propanamid,
- [40] tert-Butyl 6-(1-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methylamino)-1-oxopropan-2-yl)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamate,
- [41] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [42] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [43] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-4-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [44] 2-(1H-Indazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [45] 2-(3-Fluor-1H-indazol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [46] N-((2-Butoxy-6-tert-butylpyridin-3-yl)methyl)-2-(1H-indazol-5-yl)propanamid,
- [48] N-((6-tert-Butyl-2-(cyclohexylthio)pyridin-3-yl)methyl)-2-(1H-indazol-5-yl)propanamid
- [49] N-(2-Butoxy-6-tert-butylpyridin-3-ylmethyl)-2-(2-thioxo-2,3-

- dihydro-benzothiazol-6-yl)-propionamid;
- [50] tert-Butyl 6-(1-(4-tert-butylbenzylamino)-1-oxopropan-2-yl)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamate,
- [51] 2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-(4-tert-butylbenzyl)propanamid,
- [52] 2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid,
- [53] 2-(2-Acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid;
- [54] tert-Butyl 6-(1-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methylamino)-1-oxopropan-2-yl)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamate;
- [55] tert-butyl 6-(1-((6-tert-butyl-2-(4-Methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methylamino)-1-oxopropan-2-yl)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamate;
- [56] 2-(2-Aminobenzo[d]thiazol-6-yl)-N-((6-tert-butyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid;
- [57] N-(4-tert-butylbenzyl)-2-(2-(Methylsulfonamid)benzo[d]thiazol-6-yl)propanamid;
- [58] 2-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)acetamid;
- [59] N-((2-(Cyclohexylthio)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)acetamid;
- [60] 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid;
- [61] 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid;
- [62] 2-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid;
- [63] 2-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [64] 2-(Isochinolin-7-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [65] 2-(Isochinolin-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [66] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(chinolin-6-yl)propanamid

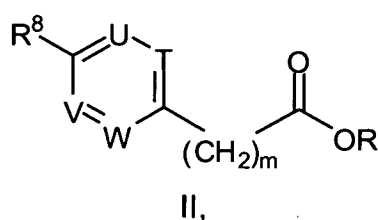
- [67] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(chinoxalin-6-yl)propanamid
- [68] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(chinazolin-6-yl)propanamid
- [69] 2-(1H-Indazol-5-yl)-N-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)-4-(trifluormethyl)benzyl)propanamid
- [70] 2-(1H-Indazol-4-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [71] 2-(1H-Indazol-6-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [72] 2-(1H-Indazol-7-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [73] 2-(1-(2-Fluorphenyl)-1H-indazol-4-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [74] 2-(Indolin-5-yl)-N-((2-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)propanamid
- [75] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)propanamid
- [76] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-oxoindolin-5-yl)propanamid und
- [77] N-((2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)propanamid

jeweils ggf. in Form eines ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate;

19. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass sie im FLIPR-Assay mit CHO K1-Zellen, die mit dem menschlichen VR1-Gen transfiziert wurden, in einer Konzentration kleiner 2000 nM, bevorzugt kleiner 1000 nM, besonders bevorzugt kleiner 300 nM, ganz besonders bevorzugt kleiner 100 nM, noch weiter bevorzugt kleiner 75

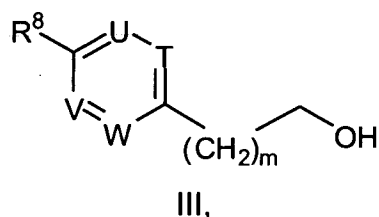
nM, darüber hinaus bevorzugt kleiner 50 nM, am weitesten bevorzugt kleiner 10 nM, eine 50-prozentige Verdrängung von Capsaicin bewirken, dass in einer Konzentration von 100 nM vorliegt.

20. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin R^8 , U, T, V und W die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben, m für 0, 1, 2 oder 3 steht und R für Wasserstoff oder für einen linearen oder verzweigten C_{1-6} -Alkyl-Rest steht, in einem Reaktionsmedium, in Gegenwart wenigstens eines Reduktionsmittels, vorzugsweise in Gegenwart wenigstens eines Reduktionsmittels ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydrid, Natrium, Kaliumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid und Di(isobutyl)aluminiumhydrid

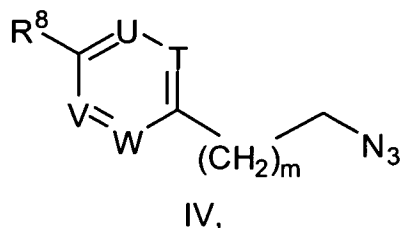
zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



worin R^8 , U, T, V und W die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird,

und wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel III in einem Reaktionsmedium in Gegenwart von Diphenylphosphorylazid oder in Gegenwart von HN_3 zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel

IV,



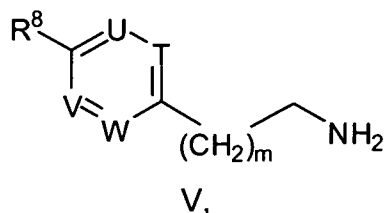
worin R^8 , U, T, V und W die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird,

und wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel IV in einem Reaktionsmedium in Gegenwart wenigstens eines Reduktionsmittels, vorzugsweise in Gegenwart wenigstens eines Reduktionsmittels ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid und Di(isobutyl)aluminiumhydrid

oder in einem Reaktionsmedium in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators basierend auf Platin oder Palladium, besonders bevorzugt in Gegenwart von Palladium auf Kohle, und in Gegenwart von Wasserstoff oder in Gegenwart von Hydrazin

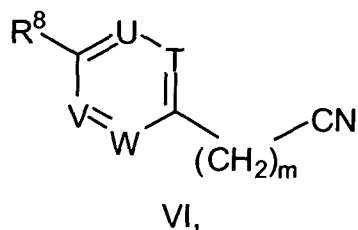
oder in einem Reaktionsmedium in Gegenwart von Triphenylphosphin

zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



worin R^8 , U, T, V und W die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird,

oder wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,



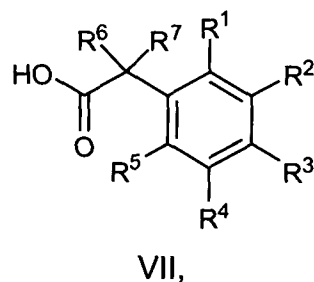
worin R^8 , U, T, V und W die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben und m für 0, 1, 2 oder 3 steht, in einem Reaktionsmedium

in Gegenwart wenigstens eines Katalysators, vorzugsweise in Gegenwart wenigstens eines Katalysators basierend auf Palladium oder Platin, besonders bevorzugt in Gegenwart von Palladium auf Kohle, unter einer Wasserstoffatmosphäre, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Säure, vorzugsweise in Gegenwart von Salzsäure,

oder in Gegenwart wenigstens eines Reduktionsmittels ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$, Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid, ggf. in Gegenwart von $NiCl_2$,

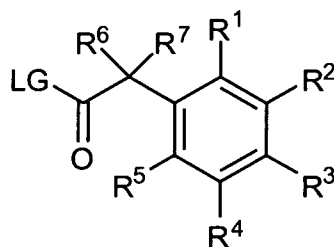
zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel V, ggf. in Form eines entsprechenden Salzes, vorzugsweise in Form eines entsprechenden Hydrochlorids, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird,

und wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



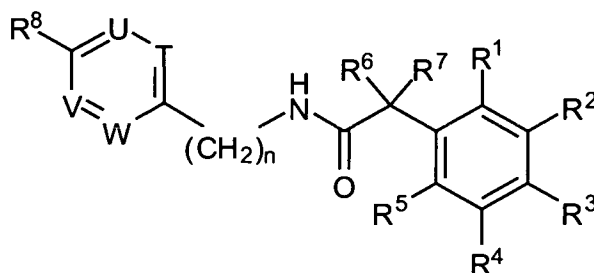
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben, in einem Reaktionsmedium, ggf. in Gegenwart wenigstens eines geeigneten Kopplungsmittels, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base,

oder mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



VIII,

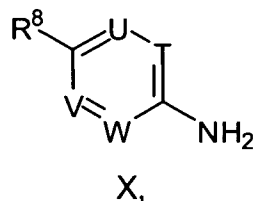
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben und LG für eine Abgangsgruppe, vorzugsweise für ein Chlor- oder Bromatom steht, in einem Reaktionsmedium, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I,



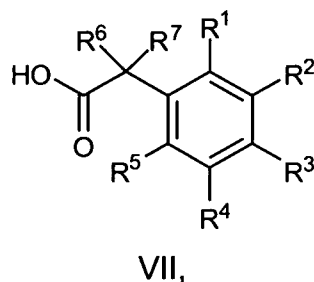
I,

worin T, U, V, W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 , die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben und n für 1, 2, 3 oder 4 steht, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird.

21. Verfahren zur Herstellung wenigstens einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel X,

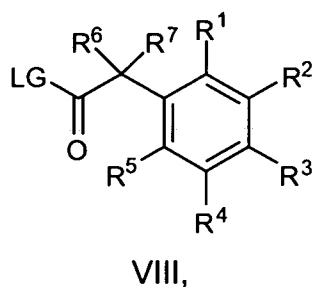


worin R^8 , U, T, V und W die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben, mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,

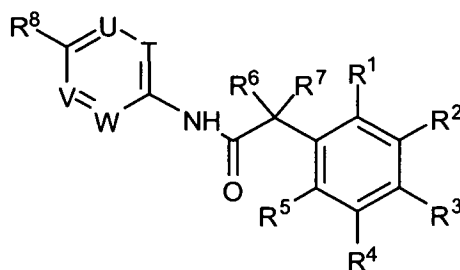


worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 , die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben, in einem Reaktionsmedium, ggf. in Gegenwart wenigstens eines geeigneten Kopplungsmittels, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base,

oder mit wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben und LG für eine Abgangsgruppe, vorzugsweise für ein Chlor- oder Bromatom steht, in einem Reaktionsmedium, ggf. in Gegenwart wenigstens einer Base, zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel Im,



Im,

worin T, U, V, W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die Bedeutung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 haben, umgesetzt wird und diese ggf. gereinigt und/oder isoliert wird.

22. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 und ggf. einen oder mehrere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
23. Arzneimittel gemäß Anspruch 22 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz; Gelenkschmerz; Hyperalgesie; Allodynie; Kausalgie und Migräne.
24. Arzneimittel gemäß Anspruch 22 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Depressionen; Nervenleiden; Nervenverletzungen; neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Morbus Huntington; kognitiven Dysfunktionen, vorzugsweise kognitiven Mangelzuständen, besonders bevorzugt Gedächtnisstörungen; und Epilepsie.

25. Arzneimittel gemäß Anspruch 22 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Atemwegserkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asthma, Bronchitis und Lungenentzündung; Husten; Harninkontinenz; einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB); Erkrankungen und/oder Verletzungen des Magen-Darm-Trakts; Zwölffingerdarmgeschwüren; Magengeschwüren; Reizdarmsyndrom; Schlaganfällen; Augenreizungen; Hautreizungen; neurotischen Hauterkrankungen; allergischen Hautkrankheiten; Psoriasis; Vitiligo; Herpes simplex; Entzündungen, vorzugsweise Entzündungen des Darmes, der Augen, der Blase, der Haut oder der Nasenschleimhaut; Diarrhöe; Pruritus; Osteoporose; Arthritis; Osteoarthritis; rheumatischen Erkrankungen; Störungen der Nahrungsaufnahme, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bulimie, Kachexie, Anorexie und Fettleibigkeit; Medikamentenabhängigkeit; Medikamentenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Medikamentenabhängigkeit; Toleranzentwicklung gegenüber Medikamenten, vorzugsweise gegenüber natürlichen oder synthetischen Opioiden; Drogenabhängigkeit; Drogenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Drogenabhängigkeit; Alkoholabhängigkeit; Alkoholmissbrauch und Entzugerscheinungen bei Alkoholabhängigkeit; zur Diurese; zur Antinatriurese; zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems; zur Vigilanzsteigerung; zur Behandlung von Wunden und/oder Verbrennungen; zur Behandlung von durchtrennten Nerven; zur Libidosteigerung; zur Modulation der Bewegungsaktivität; zur Anxiolyse; zur Lokalanästhesie und/oder zur Hemmung unerwünschter Nebenwirkungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hyperthermie, Bluthochdruck und Verengung der Bronchien, ausgelöst durch die Verabreichung von Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1/TRPV1-Rezeptoren)-Agonisten, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Capsaicin, Resiniferatoxin, Olvanil, Arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, Nuvanil und Capsavanil.

26. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz und visceralem Schmerz; Gelenkschmerz; Hyperalgesie; Allodynie; Kausalgie und Migräne.
27. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Depressionen; Nervenleiden; Nervenverletzungen; neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Morbus Huntington; kognitiven Dysfunktionen, vorzugsweise kognitiven Mangelzuständen, besonders bevorzugt Gedächtnisstörungen; und Epilepsie.
28. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von einer oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Atemwegserkrankungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asthma, Bronchitis und Lungenentzündung; Husten; Harninkontinenz; einer überaktiven Blase (overactive bladder, OAB); Erkrankungen und/oder Verletzungen des Magen-Darm-Trakts; Zwölffingerdarmgeschwüren; Magengeschwüren; Reizdarmsyndrom; Schlaganfällen; Augenreizungen; Hautreizungen; neurotischen Hauterkrankungen; allergischen Hautkrankheiten; Psoriasis; Vitiligo; Herpes simplex; Entzündungen, vorzugsweise Entzündungen des Darmes, der Augen, der Blase, der Haut oder der Nasenschleimhaut; Diarrhöe; Pruritus; Osteoporose; Arthritis; Osteoarthritis; rheumatischen Erkrankungen; Störungen der Nahrungsaufnahme, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bulimie, Kachexie, Anorexie und Fettleibigkeit; Medikamentenabhängigkeit; Medikamentenmißbrauch; Entzugserscheinungen

bei Medikamentenabhängigkeit; Toleranzentwicklung gegenüber Medikamenten, vorzugsweise gegenüber natürlichen oder synthetischen Opioiden; Drogenabhängigkeit; Drogenmißbrauch; Entzugerscheinungen bei Drogenabhängigkeit; Alkoholabhängigkeit; Alkoholmissbrauch und Entzugerscheinungen bei Alkoholabhängigkeit; zur Diurese; zur Antinatriurese; zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems; zur Vigilanzsteigerung; zur Behandlung von Wunden und/oder Verbrennungen; zur Behandlung von durchtrennten Nerven; zur Libidosteigerung; zur Modulation der Bewegungsaktivität; zur Anxiolyse; zur Lokalanästhesie und/oder zur Hemmung unerwünschter Nebenwirkungen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hyperthermie, Bluthochdruck und Verengung der Bronchien, ausgelöst durch die Verabreichung von Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1/TRPV1-Rezeptoren)-Agonisten, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Capsaicin, Resiniferatoxin, Olvanil, Arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, Nuvanil und Capsavanil.