



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 027 274 A1** 2006.12.14

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 027 274.6**

(22) Anmeldetag: **08.06.2005**

(43) Offenlegungstag: **14.12.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 333/58 (2006.01)**  
**C07D 409/12 (2006.01)**

(71) Anmelder:

**Schering AG, 13353 Berlin, DE**

(72) Erfinder:

**Buchmann, Bernd, 16540 Hohen Neuendorf, DE;**

**Nguyen, Duy, 10179 Berlin, DE; Fritsch, Martin,**

**10555 Berlin, DE; Menzenbach, Bernd, 07743**

**Jena, DE; Bömer, Ulf, 16548 Glienicke, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

**FR 26 35 776 A1**

**WO 05/0 92 899 A1**

**WO 05/0 34 880 A2**

**WO 03/0 24 448 A2**

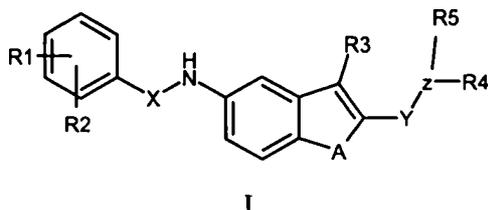
**WO 03/0 02 533 A1**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung und Verwendung als Medikament.



## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase, deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Kontrazeption.

**[0002]** Derzeitig stehen Frauen eine Vielzahl moderner Methoden zur Kontrazeption zur Verfügung, für die männliche Fertilitätskontrolle hingegen stehen nur sehr wenige Methoden zur Verfügung (Kondom und Sterilisation). Die Entwicklung von neuen zuverlässigen Mitteln für die männliche Fertilitätskontrolle ist zwingend notwendig. Hierbei sollte die durch eine „männliche Pille“ hervorgerufene Infertilität vollständig reversibel sein und genauso wirksam wie die existierenden Methoden, die der Frau zur Verfügung stehen. Die Unfruchtbarkeit sollte relativ schnell einsetzen und möglichst lang anhaltend sein. Eine derartige Verhütungsmethode sollte keine Nebenwirkungen haben, es kann sich hierbei neben hormonellen Ansätzen auch um nicht-hormonelle Ansätze handeln. Ein möglicher Ansatzpunkt ist die Regulation der Aktivität eines Enzyms, das eine wichtige Rolle bei der Befruchtung der Eizelle spielt, die lösliche Adenylatzyklase (sAC). Dieses Enzym wird hauptsächlich in den testikulären Stammzellen exprimiert und ist in reifem Sperma vorhanden.

## Stand der Technik

**[0003]** 1999 gelang es den Autoren Levin und Buck (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (1): 79-84) eine Isoform der sAC aus den Testes der Ratte zu reinigen und zu klonieren.

**[0004]** Das rekombinante Enzym der Ratte kann durch Bicarbonat stimuliert werden. Mittels Antikörpern konnte nachgewiesen werden, dass die katalytische Domäne des Enzyms in Testes, Sperma, Nieren und dem Choroid Plexus lokalisiert ist. Diese Offenbarungen sind Gegenstand der Anmeldung WO 01/85753, die in den US zur Erteilung gekommen ist (US6544768).

**[0005]** In der WO 01/21829 (Conti et al.) werden isolierte Polynukleontidesequenzen, die für die humane Isoform der sAC kodieren, isolierte sAC Polypeptide und Testsysteme beansprucht, mit deren Hilfe Substanzen identifiziert werden können, die die Aktivität der sAC inhibieren. Die Möglichkeit, diese Substanzen zu benutzen um die Anzahl der beweglichen Samenzellen reversibel zu reduzieren, sowie deren Verwendung als Mittel zur männlichen Fertilitätskontrolle, wird offenbart.

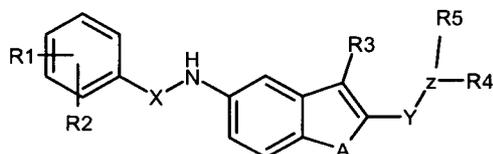
**[0006]** Die Gruppe von John Herr zeigte die Isolation und Charakterisierung der humanen Isoform der sAC aus Sperma. In der WO 02/20745 werden neben Nukleinsäuren, die für die sAC kodieren auch Testsysteme beansprucht, mit deren Hilfe Substanzen identifiziert werden können, die die Expression oder die Aktivität der humanen sAC modulieren. Derartige Verbindungen könnten beispielsweise selektiv die Aktivität der sAC inhibieren, dies hätte zur Folge, dass die Samenzellen die Fähigkeit eine Eizelle zu befruchten verlieren. Diese Inhibitoren der sAC könnten daher als Arzneimittel für die nicht hormonelle Kontrazeption dienen.

**[0007]** Die bereits bekannten Inhibitoren der sAC zeigen jedoch spezifische Probleme: Catecholöstrogene (T. Braun, Proc Soc Exp Biol Med 1990, 194(1): 58ff) und Gossypol (KL Olgiati Arch Biochem Biophys 1984, 231(2): 411ff) sind inhärent toxisch, während Adenosinanaloga nur mit sehr schwacher Wirkung inhibieren (MA Brown und ER Casillas J Androl 1984, 5:361ff). Etwas potenter sind die Inhibitoren ( $IC_{50} \leq 10 \mu M$ ) der rekombinanten humanen sAC, die von Zippin et al. beschrieben werden (JH Zippin et al. J Cell Biol 2004, 164(4): 527ff).

## Aufgabenstellung

**[0008]** Um ein Mittel für die männliche Fertilitätskontrolle zur Verfügung stellen zu können, besteht ein zunehmender Bedarf an Substanzen, die reversibel, schnell und mit gutem Erfolg zur Infertilität führen.

**[0009]** Diese Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I



wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann, oder mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann oder

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, CF<sub>3</sub>, Hydroxy, Cyano, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, und

X die Gruppe Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,

Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

Z ein Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und

n für 0-4 steht,

sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze, die die bekannten Nachteile überwinden und verbesserte Eigenschaften aufweisen, d.h. eine gute Wirksamkeit, gute Löslichkeit und Stabilität aufweisen.

**[0010]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die lösliche Adenylatzyklase und verhindern so die Kapazitation des Spermiums und dienen somit der männlichen Fertilitätskontrolle.

**[0011]** Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl und Hexyl, zu verstehen.

**[0012]** Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-Butoxy-, sec-Butoxy-, iso-Butoxy-, tert. Butyloxy-, Pentoxy-, iso-Pentoxy- und Hexoxy-, zu verstehen.

**[0013]** Unter Acyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Rest, wie beispielsweise Formyl, Acetyl, Pro-

pionyl, Butyroyl, iso-Butyroyl, Valeroyl und Benzoyl zu verstehen.

**[0014]** Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkyllringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl zu verstehen.

**[0015]** Die Cycloalkylreste können anstelle der Kohlenstoffatome ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten. Bevorzugt sind solche Heterocycloalkyle mit 3 bis 6 Ringatomen. Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

**[0016]** Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

**[0017]** Der Arylrest umfasst jeweils 6-12 Kohlenstoffatome und kann beispielsweise benzokondensiert sein. Beispielsweise genannt seien: Phenyl, Tropy, Indenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl etc.

**[0018]** Der Heteroarylrest umfasst jeweils 5-16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

**[0019]** Beispielsweise seien genannt:

Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z.B. Benzofuranlyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Cndazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc; oder Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon wie z.B. Chinolyl, Isochinolyl, etc; oder Azocinyl, Indoliziny, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazoliny, Chinoxaliny, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, Oxepinyl, etc.

**[0020]** Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

**[0021]** Unter Heteroatomen sind Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Atome zu verstehen.

**[0022]** Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiazin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

**[0023]** Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Oxalsäure, Fumarsäure, Maleinsäure u.a.

**[0024]** Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können,

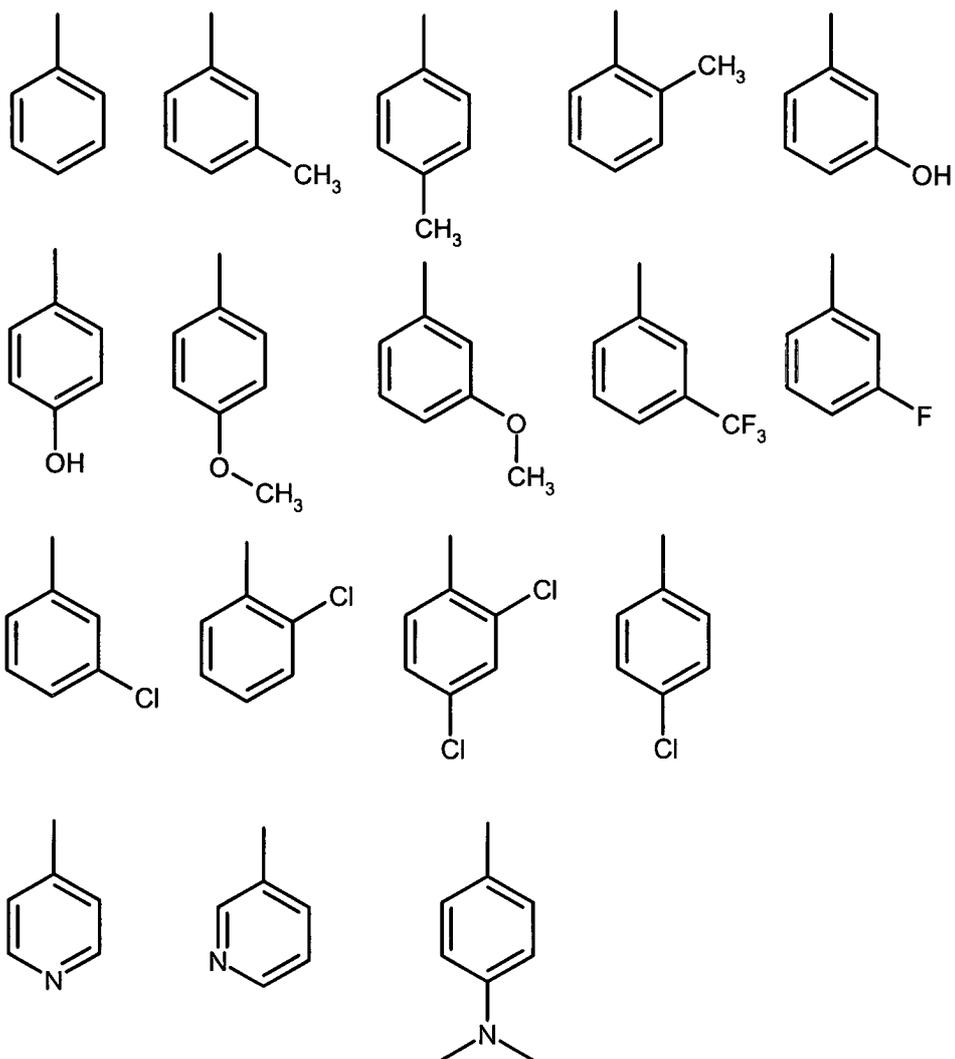
oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,  
R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,  
ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,  
ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF<sub>3</sub>, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten,  
R<sup>4</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,  
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,  
R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,  
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann,  
X die Gruppen Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,  
Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,  
Z ein Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff bedeuten,  
A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und  
n für 0-2 steht,  
sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

**[0025]** Ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei

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

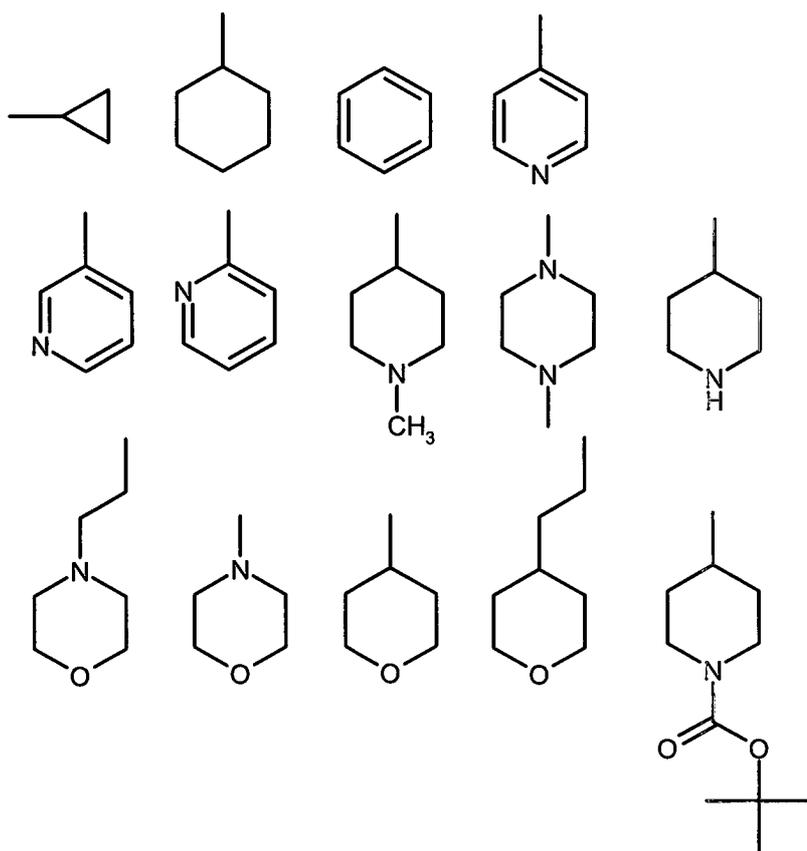
R<sup>2</sup> ein tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> bedeuten und in para-Stellung steht,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff oder die Gruppe



bedeuten,

$R^4$  ein Wasserstoff oder die Gruppe  $-(CH_2)_n-N-(CH_3)_2$ ,  $-(CH_2)_2-CH_3$ ,  $-(CH_2)_2-NH-COCH_3$ ,  $-(CH_2)-CHCH_3-OH$ ,  $-(CH_2)_2-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_2-OH$ ,  $-CHCH_3-CH_2-OH$ ,



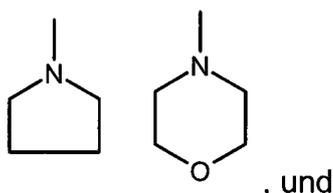
bedeuten,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff,

X ein Sulfonyl, Carbonyl oder die Gruppe CH<sub>2</sub>,

Y ein Carbonyl, Wasserstoff oder die Gruppe (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

Z ein Wasserstoff, Stickstoff bzw.



A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und

n 1-2 steht,

sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

**[0026]** Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> bedeutet,

R<sup>2</sup> ein tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, und

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF<sub>3</sub>, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,  
R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,  
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann,  
X die Gruppen Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,  
Y für Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,  
Z für Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff,  
A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und  
n für 0-2 steht,  
sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

**[0027]** Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff,  
R<sup>2</sup> ein tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> bedeutet und in para steht, und  
R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,  
ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,  
ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF<sub>3</sub>, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert sein kann,  
R<sup>4</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,  
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,  
R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,  
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann,  
X die Gruppen Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,  
Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,  
Z ein Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff,  
A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und  
n für 0-2 steht,  
sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

**[0028]** Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>,  
ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können,

oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF<sub>3</sub>, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist, für C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist,

oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, und

X für Gruppen Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,

Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

Z ein Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und

n für 0-4 steht,

sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

**[0029]** Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I wobei

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

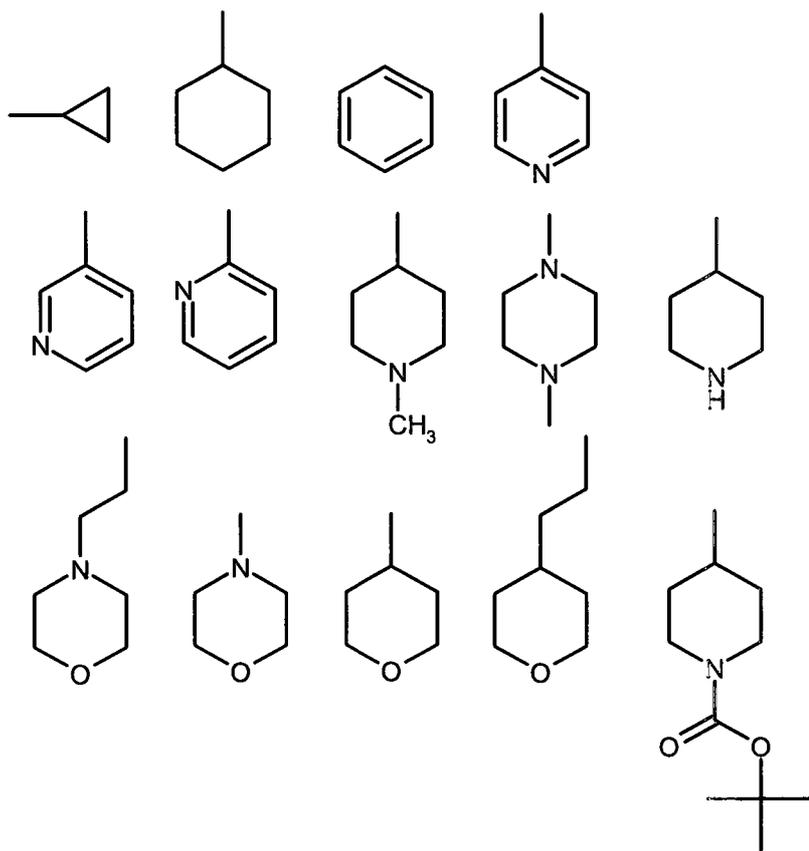
R<sup>2</sup> ein tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> bedeuten und in para-Stellung steht,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

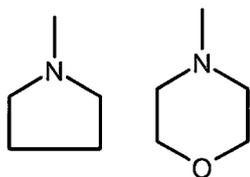
ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CN)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF<sub>3</sub>, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff oder die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-COCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHCH<sub>3</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, -CHCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH,



bedeuten,  
 $R^5$  ein Wasserstoff,  
 X ein Sulfonyl, Carbonyl oder die Gruppe  $CH_2$ ,  
 Y ein Carbonyl, Wasserstoff oder die Gruppe  $(CH_2)_n$ ,  
 Z ein Wasserstoff, Stickstoff bzw.



bedeuten,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und  
 n 1-2 steht,  
 sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

**[0030]** Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I wobei

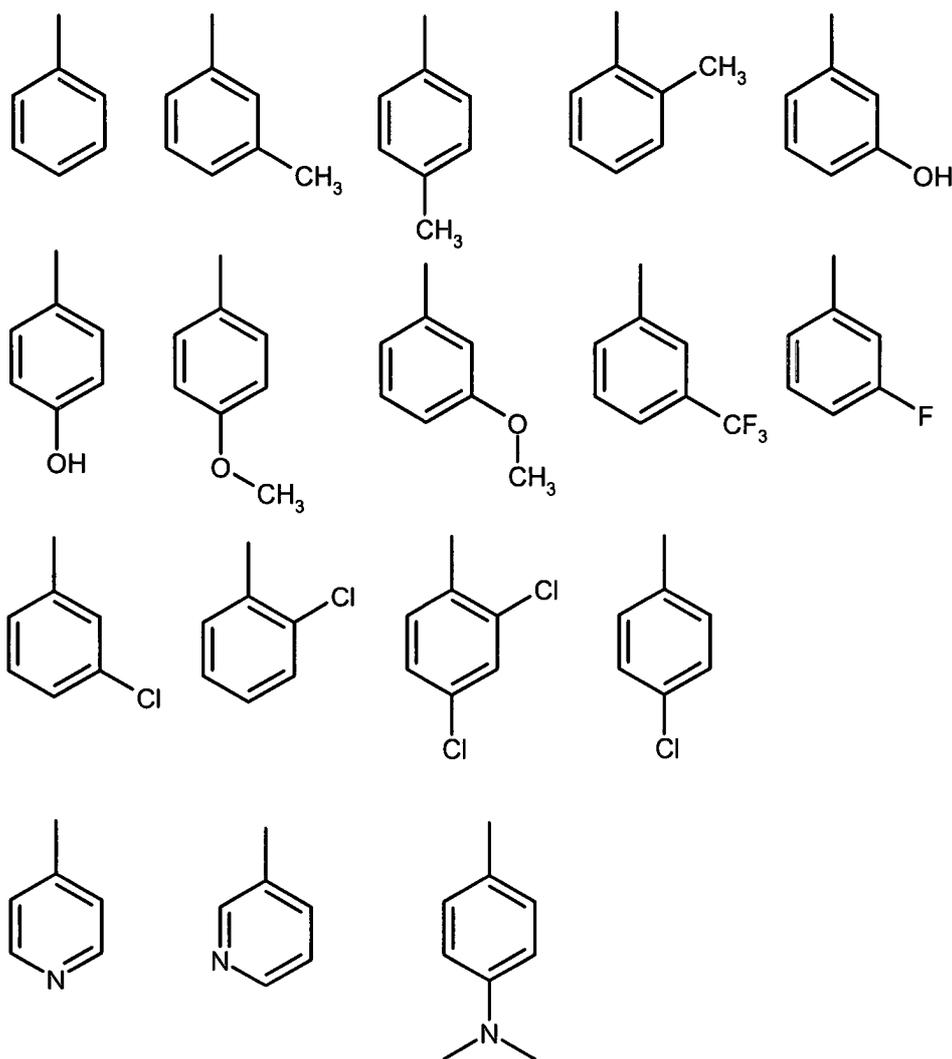
$R^1$  ein Wasserstoff, Halogen,  $CF_3$ ,

ein  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, die Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $CF_3$ , in der  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl oder  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

$R^2$  ein Halogen,  $CF_3$ ,

ein  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, die Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $CF_3$ , in der  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl oder  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach,

gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten, R<sup>3</sup> ein Wasserstoff oder die Gruppe



bedeuten,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist, für C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist, ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann,

X die Gruppen Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,

Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

Z ein Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und

n für 0-2 steht,

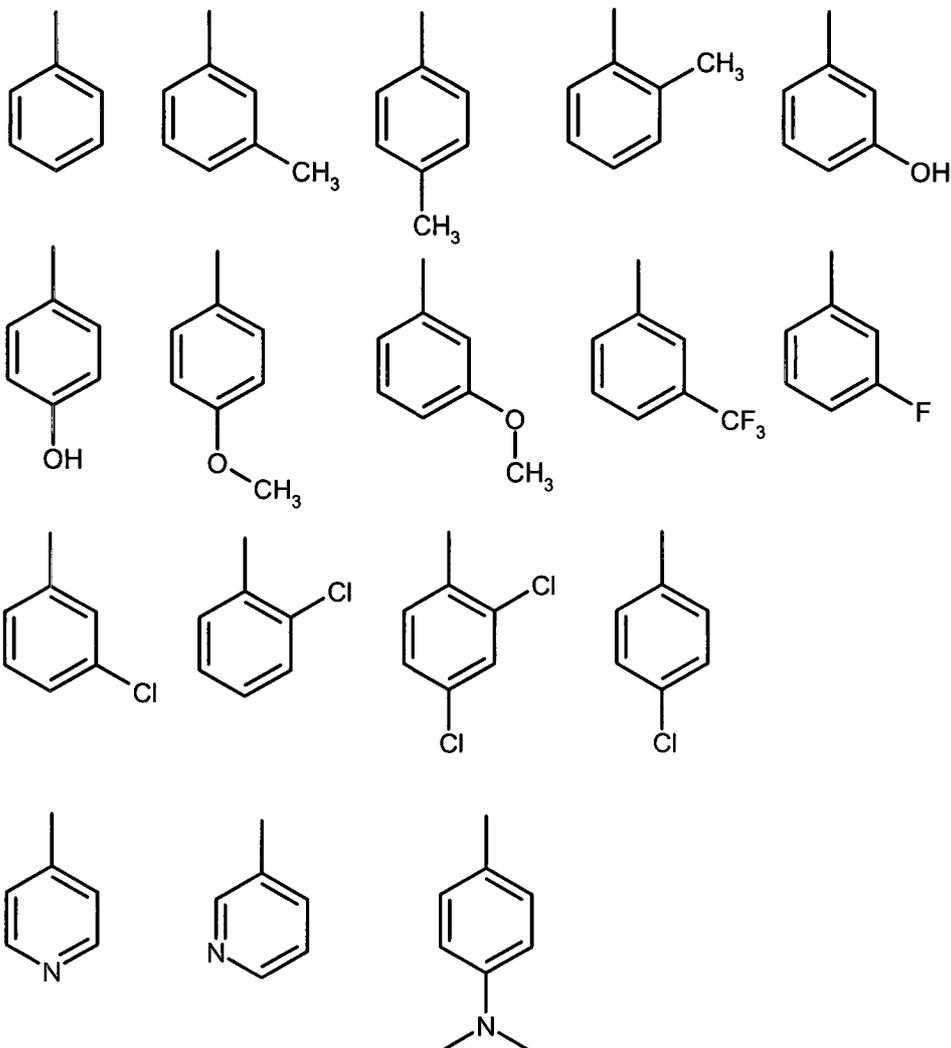
sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

[0031] Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I wobei

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

R<sup>2</sup> ein tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> bedeuten und in para-Stellung steht,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff oder die Gruppe



bedeuten,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist,

oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

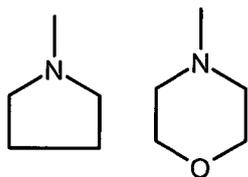
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist,

oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

X ein Sulfonyl, Carbonyl oder die Gruppe CH<sub>2</sub>,

Y ein Carbonyl, Wasserstoff oder die Gruppe (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

Z ein Wasserstoff, Stickstoff bzw.



bedeuten,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und  
n 1-2 steht,  
sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

**[0032]** Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

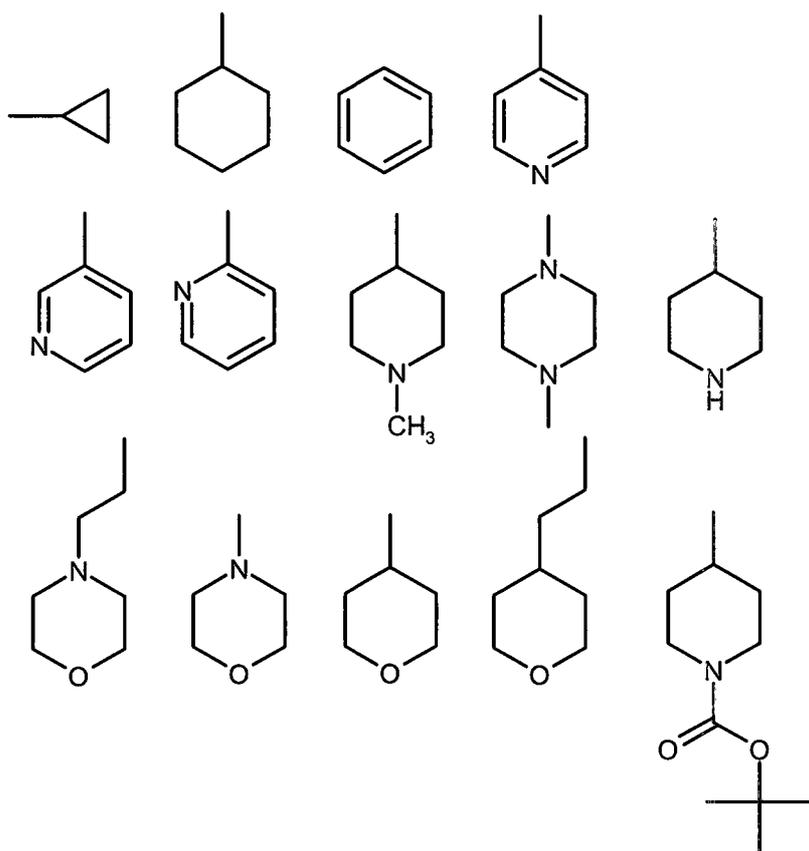
R<sup>3</sup> ein Wasserstoff,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF<sub>3</sub>, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff oder die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-COCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHCH<sub>3</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, -CHCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH,



bedeuten,

$R^5$  ein Wasserstoff,

X die Gruppen Sulfonyl,  $(CH_2)_n$  oder Carbonyl,

Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder  $(CH_2)_n$ ,

Z ein Wasserstoff,  $(CH_2)_n$  oder Stickstoff,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und

n für 0-2 steht,

sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

**[0033]** Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I wobei

$R^1$  ein Wasserstoff, Halogen,  $CF_3$ ,

$C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, die Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $CF_3$ , in der  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl oder  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

$R^2$  ein Halogen,  $CF_3$ ,

ein  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, die Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $CF_3$ , in der  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl oder  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

$R^3$  ein Wasserstoff,

ein  $C_6$ - $C_{12}$ -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Acyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy, Cyano, Hydroxy,  $N-(CH_3)_2$ ,  $CO_2$ -( $C_1$ - $C_3$ -Alkyl),  $CO-NR^4R^5$  oder mit  $CF_3$  substituiert sein kann,

ein  $C_5$ - $C_{12}$ -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Acyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy, Cyano, Hydroxy,  $N-(CH_3)_2$ ,  $CO_2$ -( $C_1$ - $C_3$ -Alkyl),  $CO-NR^4R^5$  oder

mit  $\text{CF}_3$  substituiert sein kann,  
ein  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor,  $\text{CF}_3$ , Cyano,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl, Hydroxy,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl})$ ,  $\text{CO-NR}^4\text{R}^5$  oder  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten,

$\text{R}^4$  ein Wasserstoff,

ein  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy oder  $\text{CF}_3$  substituiert ist,

ein  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy,  $\text{N-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CF}_3$  oder Cyano substituiert ist, ein  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy,  $\text{N-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CF}_3$  oder Cyano, substituiert ist,

oder ein  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

$\text{R}^5$  ein Wasserstoff,

ein  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy oder  $\text{CF}_3$  substituiert ist,

ein  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy,  $\text{N-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CF}_3$  oder Cyano substituiert ist, ein  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy,  $\text{N-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CF}_3$  oder Cyano, substituiert ist,

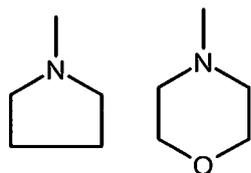
oder ein  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, bedeuten,

X die Gruppen Sulfonyl,  $(\text{CH}_2)_n$  oder Carbonyl,

Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder  $(\text{CH}_2)_n$ ,

Z ein Wasserstoff, Stickstoff bzw.



bedeuten,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und

n für 0-2 steht,

sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

**[0034]** Die folgenden Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung sind ganz besonders bevorzugt:

- 5-Amino-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester
- 3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(2-hydroxypropyl)amid
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(2-hydroxymethyl)amid
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)amid
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzofuran-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzofuran-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)amid

**[0035]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die lösliche Adenylatzyklase, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel bei der männlichen Fertilitätskontrolle beruht.

**[0036]** Adenylatzyklasen sind die Effektormoleküle für einen der am meist genutzten Signaltransduktionswege, sie synthetisieren das second messenger Molekül zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) aus Adenosintriphosphat (ATP) unter Abspaltung von Pyrophosphat (PP). cAMP vermittelt zahlreiche zelluläre Antworten für eine Vielzahl von Neurotransmittern und Hormonen. Die lösliche, spermien-spezifische Adenylatzyklase

(sAC, humane mRNA-Sequenz (GenBank) NM\_018417, humanes Gen ADCY X) ist eine von zehn beschriebenen Adenylatzyklasen im menschlichen Genom. sAC zeigt dabei einige spezifische Eigenschaften, die sie von den anderen Adenylatzyklasen unterscheidet. sAC wird, im Gegensatz zu allen anderen Adenylatzyklasen, durch die Konzentration an Bicarbonat im sie umgebender Medium stimuliert und nicht durch G-Proteine. sAC besitzt keine Transmembranregionen in ihrer Aminosäuresequenz, sie ist nicht durch Forskolin inhibierbar, ist durch Mangan viel stärker stimulierbar als durch Magnesium, und zeigt nur geringe Sequenzhomologien zu den anderen Adenylatzyklasen ( $\leq 26\%$  Identität der katalytischen Domänen I und II der sAC mit anderen Adenylatzyklasen auf Aminosäureebene).

**[0037]** Spezifische, Mangan-abhängige Aktivität von sAC wurde zuerst von T. Braun et al. (1975, PNAS 73:1097ff) in Rattentestis und Spermien beschrieben. N. Okamura et al. (1985, J. Biol. Chem 260(17):9699ff) zeigten, dass es sich bei der Substanz, die die Aktivität der sAC in Eberseminalflüssigkeit stimuliert um Bicarbonat handelt. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass nur in Rattentestis und Spermien, aber nicht in anderen Geweben, Bicarbonat -stimulierbare AC-Aktivität nachgewiesen werden kann. sAC wurde von der Gruppe Buck und Levin aus Rattentestis gereinigt und erstmalig sequenziert (J. Buck et al. 1999 PNAS 96:79ff, WO 01/85753). Die zu erwartenden Eigenschaften (e.g. Bikarbonat- und Magnesiumstimulierbarkeit) wurden am rekombinant exprimierten Protein bestätigt (Y. Chen et al. 2000 Science 289:625ff).

**[0038]** Daten zur Verteilung der sAC mRNA und zu Bicarbonat -stimulierbarer sAC Aktivität lassen auf eine Testis- und Spermien-spezifische Expression der Enzyms schließen (ML Sinclair et al. 2000 Mol Reprod Develop 56:6ff; N Okamura et al. 1985 J. Biol. Chem 260(17):9699ff; J. Buck et al. 1999 PNAS 96:79ff). Im Hoden wird sAC mRNA dabei nur in späteren Stadien, der sich zu Spermien entwickelnden Keimzellen, exprimiert, nicht aber in somatischen Zellen (ML Sinclair et al. 2000 Mol Reprod Develop 56:6ff).

**[0039]** Zur Funktion der sAC in Spermien in Säugetieren gibt es eine Reihe pharmakologischer Untersuchungen. Spermien müssen, bevor sie die Zona Pellucida des Eies durchdringen können um anschließend mit dem Oolemma des Eies zu verschmelzen, für diese Funktionalität vorbereitet sein. Dieser Prozess, die Spermienkapazitation, ist recht gut untersucht. Ein kapazitiertes Spermium zeichnet sich durch ein verändertes Bewegungsmuster aus und durch die Fähigkeit, durch einen geeigneten Stimulus den Prozess der akrosomalen Reaktion (einer Ausschüttung lysosomaler Enzyme die vermutlich dem Durchdringen der Zona Pellucida durch das Spermium dienen) zu durchlaufen. Die Spermienkapazitation erfolgt in vivo und in vitro u.a. abhängig von einer erhöhten Bikarbonatkonzentration im Medium (PE Visconti & GS Kopf (1998) Biol Reprod 59:1ff; E de Lamirande et al. 1997 Mol Hum Reprod 3(3):175ff). Die Spermienkapazitation kann auch stimuliert werden durch die Zugabe geeigneter membrangängiger cAMP-Analoga, z.B. db-cAMP, und einem Inhibitor, der deren Abbau hemmt (z.B. IBMX). Die vermutete Abhängigkeit der Spermienfunktion von sAC wurde erst kürzlich durch ein genetisches Deletionsmodell, eine sog. Knock-out Maus, bestätigt (G Esposito et al. 2004 PNAS 101(9):2993ff). Männliche Mäuse, denen das Gen für sAC fehlt, zeigen eine normal verlaufende Spermatogenese, sind aber infertil. Die Spermien haben Bewegungsdefekte und sind nicht in der Lage ein Ei zu befruchten. Die Tiere zeigten keine sonstigen Defekte oder abnorme Befunde, was gegen andere hypothetisierte Funktionen der sAC spricht (JH Zippin et al 2003 FASEB 17:82ff).

**[0040]** Die sAC hat eine einzigartige Sequenz und nur eine geringe Homologie zu anderen somatischen Adenylatzyklasen. Sie ist die einzige Adenylatzyklase im Säugetiersperma und die Aktivität ist für die Beweglichkeit der Spermien und die Kapazitation essentiell. Spezifische Inhibitoren der sAC stellen demnach eine wichtige Möglichkeit dar, die männliche Fertilität zu regulieren.

**[0041]** Arzneimittel, die mindestens eine der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1-3 enthalten, sind daher Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

**[0042]** Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1-3.

**[0043]** Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer. Diese phar-

mazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

**[0044]** Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

**[0045]** Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

**[0046]** Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist. Für die orale Anwendung derartiger Verbindungen sind ebenfalls auch Clathrate geeignet, beispielsweise seien genannt die Clathrate mit alpha-, beta-, gamma-Cyclodextrin oder auch beta-hydroxypropyl-Cyclodextrin.

**[0047]** Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

**[0048]** Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

**[0049]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase. Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase führen zu einer Erniedrigung des cAMP Signals. Der cAMP-Spiegel ist entscheidend für die Kontrolle der Prozesse, die bei der Zellproliferation, der Zelldifferenzierung und der Apoptose eine wichtige Rolle spielen. Erkrankungen, wie z.B. Krebs, bei denen die Erniedrigung des cAMP-Spiegels entscheidend sind, können durch Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase moduliert werden. Diese Modulation kann prophylaktische und therapeutische Effekte haben für die Patienten, die an einer derartigen Erkrankung leiden. Im Moment werden Erkrankungen, die wie Krebs mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen z.B. durch Strahlentherapie und Chemotherapie behandelt. Diese Verfahren sind unspezifisch und haben ein hohes Nebenwirkungspotential. Die Bereitstellung von neuen Substanzen, die direkt an bestimmten Zielorten eingreifen sind deshalb vorteilhaft. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Substanzen, die die cAMP-Produktion durch die Inhibition der löslichen Adenylatzyklase modulieren. So kann beispielsweise die anomale Zellproliferation erniedrigt oder gehemmt werden durch eine Regulation oder Inhibition der cAMP Produktion. Durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Substanzen kann die lösliche Adenylatzyklase inhibiert werden, dies hat eine Erniedrigung der Zellproliferation zur Folge. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen. Die Erkrankungen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie verursacht werden durch Störungen des Stoffwechsels des second messengers cAMP.

**[0050]** Eine Erniedrigung der cAMP-Konzentration durch Inhibition der löslichen Adenylatzyklase kann Mittel zur Verfügung stellen zur Modulation der Spermienkapazitation. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen zur Erniedrigung und/oder zur Hemmung der männlichen Keimzell-Fertilität vermittelt durch die Reduktion oder Inhibition der löslichen Adenylatzyklase Aktivität und dadurch resultierend der Spermienkapazitation.

**[0051]** Durch die Administration einer wirksamen Menge einer Substanz, die zur Inhibition der cAMP-Produktion führt, kann die Befruchtung des Ovums verhindert werden. Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels für die nicht hormonelle Kontrazeption

**[0052]** Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer Arbeitstechniken durchzuführen.

**[0053]** Die Isomergemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromato-

graphie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

**[0054]** Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuss einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

#### Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

**[0055]** Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

**[0056]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) lassen sich wie nachstehend beschrieben herstellen.

#### Vorschrift 1: Amidkupplung:

**[0057]** Eine Carbonsäure (1.0 äquivalent) wird in N,N-Dimethylformamid (DMF) (10 ml/1 mmol) gelöst, mit N-[(Dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-1-ylmethyl]-N-Methylmethanaminiumhexafluorophosphat-N-oxid (HATU) (1.1 äquivalent) und dem zu kuppelnden Amin (1.0 äquivalent) versetzt. Anschließend wird Ethyldiisopropylamin (1.1 äquivalent) bei 0°C dazugegeben und die Mischung für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch mit Eiswasser versetzt (35 ml/1 mmol Carbonsäure), 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und an der Luft getrocknet. Das Produkt wird entweder ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt oder chromatographisch gereinigt. Falls sich keine Kristalle bilden, erfolgt nach Entfernen von DMF die Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat oder Dichlormethan, und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die chromatographische Reinigung des Rückstands.

#### Vorschrift 2: Reduktion der Nitrogruppe:

**[0058]** Die Nitroverbindung (1.0 äquivalent) wird in Methanol (10 ml/1 mmol) und Wasser (0.03 ml/1 mmol) vorgelegt, mit Ammoniumformiat (5 äquivalent) und mit katalytischen Mengen Palladium auf Kohle (10%) versetzt und 3 Stunden bei 90°C am Rückfluss gekocht. Anschließend wird über Celite abgesaugt und mit kochendem Methanol nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser (7 ml/1 mmol Amid) versetzt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Bilden sich keine Kristalle, wird die wässrige Phase mit Ethylacetat oder Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

#### Vorschrift 3: Kupplung mit Arylsulfonylchloriden:

**[0059]** Das entstandene Amin (1.0 äquivalent) wird in DMF (10 ml/1 mmol) gelöst, bei 0°C mit Ethyldiisopropylamin (1.5 äquivalent) und Arylsulfonsäurechlorid (1.0 äquivalent) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

#### Vorschrift 4: Bromierung:

**[0060]** Die zu bromierende Verbindung (1.0 äquivalent) wird in Tetrahydrofuran (5 ml/1 mmol) gelöst und mit N-Bromsuccinimid (1.0 äquivalent) versetzt. Nach 30 Min. wird Wasser hinzugefügt und 20 Min. später die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Falls sich keine Kristalle bilden, wird die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die chromatographische Reinigung des Rückstands.

#### Vorschrift 5 Verseifung:

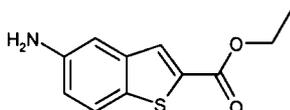
**[0061]** Die Esterverbindungen (1.0 äquivalent) werden mit 19 äquivalent einer 1M Natronlauge-Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) versetzt. Nach 6 Stunden bei Raumtemperatur wird Ethanol unter reduziertem Druck entfernt, mit Wasser verdünnt und mit 10%iger wässriger Schwefelsäure auf pH 2 eingestellt. Anschließend werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt.

## Vorschrift 6 Kupplung mit Arylboronsäuren:

**[0062]** Die nach Vorschrift 4 erhaltene Bromverbindung (1.0 äquivalent) wird mit einer Arylboronsäure (1.5 äquivalent) in Toluol/Ethanol 1:1 (40 ml/1 mmol Ester) suspendiert und mit 1M-Natriumcarbonatlösung (2.5 äquivalent) sowie Lithiumchlorid (2.8 äquivalent) versetzt. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (0.08 äquivalent) wird die Reaktionsmischung 8 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Ethylacetat (70 ml/1 mmol Ester) verdünnt und 10 Min. später über Celite abgesaugt. Das Filtrat wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die chromatographische Reinigung des Rückstands.

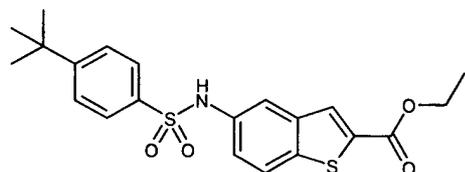
## Ausführungsbeispiel

## Beispiel 1: 5-Amino-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester



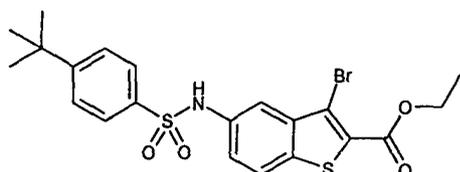
**[0063]** Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure-ethylester (5.0 g, 19.9 mmol) mit Ammoniumformiat (6.28 g, 99.5 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (500 mg) die gewünschte Verbindung in 89%iger Ausbeute (3.92 g) erhalten.  
NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.25 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.85 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.90 (s, 1H).

## Beispiel 2: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester



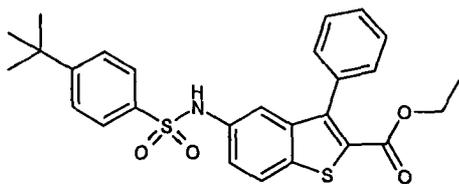
**[0064]** Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von 5-Amino-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester (3.92 g, 17.72 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (4.12 g, mg, 17.72 mmol) und Diisopropylethylamin (6.9 mL, 26.9 mmol) sowie nach anschließender chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) die gewünschte Verbindung in 72%iger Ausbeute (5.34 g). erhalten.  
NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.20 (s, 9H), 1.25 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 10.45 (s, 1H).

## Beispiel 3: 3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1-benzothiophen-2-carbonsäure-ethylester



**[0065]** Gemäß Vorschrift 4 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester (5.34 mg, 12.79 mmol) mit N-Bromsuccinimid (2.30 g, 12.79 mmol) sowie nach anschließender chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-70% Ethylacetat)) die gewünschte Verbindung in 94%iger Ausbeute (5.98 g) erhalten.  
NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.25 (s, 9H), 1.32 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 10.10 (s, 1H).

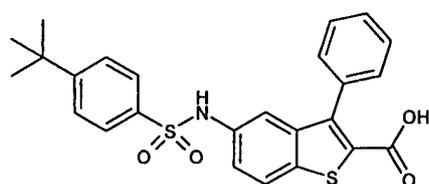
## Beispiel 4: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-ethylester



**[0066]** Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von 3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester (496 mg, 1.0 mmol) mit Phenylboronsäure (176 mg, 1.44 mmol) sowie nach anschließender chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat) und Ethylacetat/Methanol (0-15%)) die gewünschte Verbindung in 61%iger Ausbeute (300 mg) erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.22 (t, 3H), 1.30 (s, 9H), 4.33 (q, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.30-7.32 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.43 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 9.45 (s, 1H).

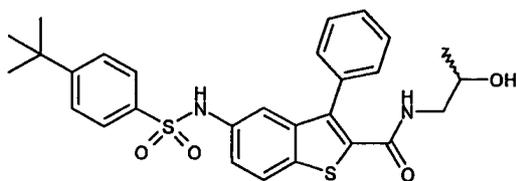
## Beispiel 5: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure



**[0067]** Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester (1.24 g, 2.5 mmol) mit 1M Natronlauge in Ethanol/Wasser (2:1, 49 mL) die gewünschte Verbindung in quantitativer Ausbeute (1.18 g) erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.30 (s, 9H), 6.92 (d, 2H), 7.30-7.42 (m, 7H), 7.50 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 9.45 (s, 1H).

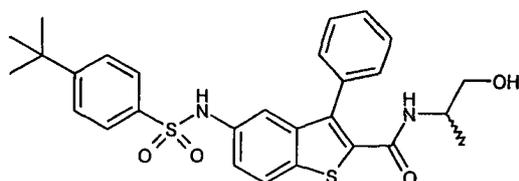
## Beispiel 6: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(2-hydroxypropyl)amid



**[0068]** Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure (155 mg, 0.33 mmol) mit 1-Amino-2-propanol (0.027 mL, 0.35 mmol) sowie nach anschließender chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-10% Methanol)) die gewünschte Verbindung in 17%iger Ausbeute (29 mg) erhalten.

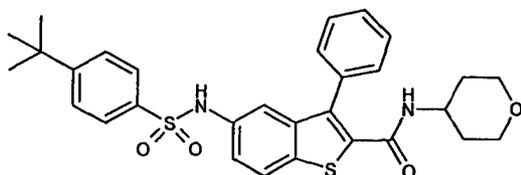
NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.93 (d, 3H), 1.25 (s, 9H), 3.00-3.13 (m, 2H), 3.62-3.70 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.24-7.38 (m, 6H), 7.43 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.70 (t, 1H), 9.30 (s, 1H).

## Beispiel 7: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(2-hydroxy-1-methylethyl)amid



**[0069]** Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure (155 mg, 0.33 mmol) mit 2-Amino-1-propanol (0.027 mL, 0.35 mmol) sowie nach anschließender chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-10% Methanol)) und Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan die gewünschte Verbindung in 29%iger Ausbeute (51 mg) erhalten. NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.03 (d, 3H), 1.25 (s, 9H), 3.15-3.40 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 1H); 4.65 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.25-7.38 (m, 6H), 7.42 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.25 (s, 1H).

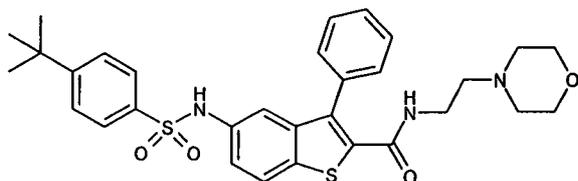
Beispiel 8: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid



**[0070]** Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure (155 mg, 0.33 mmol) mit 4-Aminotetrahydropyran (22 mg, 0.35 mmol) die gewünschte Verbindung in 50%iger Ausbeute (92 mg) erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.25 (s, 9H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H und Wasser), 3.75-3.82 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.26-7.38 (m, 6H), 7.43 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.25 (s, 1H).

Beispiel 9: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid



**[0071]** Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure (155 mg, 0.33 mmol) mit N-(2-Aminoethyl)-morpholin (0.046 mL, 0.35 mmol) sowie nach anschließender chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-10% Methanol)) und Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan die gewünschte Verbindung in 14%iger Ausbeute (27 mg).

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.26 (s, 9H), 2.25-2.38 (m, 6H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 4H), 6.92 (d, 2H), 7.22-7.40 (m, 6H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.65 (t, 1H), 9.32 (s, 1H).

Biologische Beispiele:

Beispiel 1: sAC-Assay

**[0072]** In einem geeigneten Puffersystem katalysiert die lösliche, spermien-spezifische Adenylatzyklase die Umsetzung von Adenosin-triphosphat (ATP) zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und Pyrophosphat. Auf diese Weise generiertes, freies cAMP wird anschließend in einem kompetitiven Nachweisverfahren eingesetzt, bei dem die Bindung eines mit Europiumkryptate (Eu[K]) markierten anti-cAMP Antikörpers (anti cAMP-Eu[K]-AK) an ein mit cAMP-Molekülen markiertes, modifiziertes Allophycocyanin-1 Molekül (cAMP-XL665) verhindert wird. In Abwesenheit von exogenem cAMP kommt es nach Anregung bei 335 nm zu einem Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer (FRET) zwischen dem anti cAMP-Eu[K]-AK (FRET-Donor) und dem cAMP-XL665 Molekül (FRET-Akzeptor). Dieser Prozess wird zeitlich versetzt (timeresolved) anhand der Emission des FRET-Akzeptors XL665 (665nm und 620nm) quantifiziert. Ein Signal-Abfall (gemessen als Well-Ratio; Berechnungsformel:  $[(E_{665nm}/E_{620nm}) \times 10000]$ ) lässt sich auf das Vorhandensein von cAMP und somit auf die Aktivität der sAC zurückführen. Pro Vertiefung einer 384-Loch Testplatte (Polystyrol; 384, NV) werden zunächst 1,5 µl der Testsubstanz (in 30% DMSO) vorgelegt, bei den Lösemittelkontrollen lediglich 30% DMSO. Anschließend werden 10 µl einer verdünnten sAC Enzymlösung ausgebracht (Enzym-Stocklösung in 300 mM NaCl, 10 Glycerin; pH 7,6; Enzym-Zwischen- und Endverdünnung a) 1:10 und b) 1:2000 jeweils in: 1.0 mM MnCl<sub>2</sub>; 0.2 % BSA; 50 mM Tris pH 7,5 in H<sub>2</sub>O). Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 5 µl der

ATP-Substrat-Lösung (200  $\mu\text{M}$  ATP in  $\text{H}_2\text{O}$ ) gestartet und nach einer Inkubation (25 Min. bei Raumtemperatur) durch die Zugabe von 5  $\mu\text{l}$  der Stop-Lösung (200  $\mu\text{M}$  EDTA in PBS) beendet. Zum Schluss wird die ganze Reaktion durch die Zugabe von 70  $\mu\text{l}$  PBS auf ein Gesamtvolumen von 91,5  $\mu\text{l}$  eingestellt.

**[0073]** Anschließend werden 8  $\mu\text{l}$  der Detektionslösung 1 in eine Vertiefung der 384-Loch Mess-Platte vorgelegt (Messplatte: Polystyrol; 384, SV-black; Detektionslösung 1: 50  $\mu\text{l}$  cAMP-XL665; 950  $\mu\text{l}$  Rekonsitutionspuffer; 2200  $\mu\text{l}$  PBS; cAMP-XL665: Herstellung durch Zugabe von 5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  zum lyophilisierten Produkt gemäß Vorschrift Cis bio Kit: #62AMPPEC; Lagerung: aliquotiert bei  $-80^\circ\text{C}$ ). Anschließend werden 3  $\mu\text{l}$  aus den 91,5  $\mu\text{l}$  der entsprechenden Vertiefung der Testplatte zugegeben. Zum Schluss erfolgt die Zugabe von 8  $\mu\text{l}$  der Detektionslösung2 (Detektionslösung 2: 50  $\mu\text{l}$  anti cAMP-Eu[K]-AK; 950  $\mu\text{l}$  Rekonsitutionspuffer; 2200  $\mu\text{l}$  PBS; anti cAMP-Eu[K]-AK: Herstellung gemäß Vorschrift Cis bio Kit: #62AMPPEC; Lagerung: aliquotiert bei  $-80^\circ\text{C}$ ).

**[0074]** Nach einer weiteren Inkubation von 90 Min. bei Raumtemperatur wird das HTRF-Ergebnis entweder am Packard Discovery oder mit dem RubiStar HTRF-Messgerät gemessen (Delay: 50  $\mu\text{s}$ ; Integration time: 400  $\mu\text{s}$ ).

## Beispiel 2. Isolierung von humanen Spermien aus Ejakulaten und Kapazitation

### 2.1. Isolierung der Spermien:

**[0075]** Humane Spermien werden aus dem Ejakulat durch ein zweischichtiges Gradientensystem auf Basis von colloidalen Silica-Partikeln gereinigt (Handelsname: Percoll oder ISolate).

**[0076]** Pro Ejakulat werden in einem 15 ml Zentrifugenröhrchen (konisch, Kunststoff) je 2,5 ml vorgewärmte untere Schicht („90% ISolate lower layer“, Fa. Irvine) vorgelegt und vorsichtig mit 2,5 ml vorgewärmter oberer Schicht („50% ISolate upper layer“, Fa. Irvine) überschichtet und im Wasserbad bei  $37^\circ\text{C}$  für  $< 1$  h vorgehalten. Der Gradient wird vorsichtig mit maximal 3 ml normalen (in Bezug auf Spermienanzahl, Motilität und Verflüssigung) Ejakulates überschichtet. Die Sedimentation der Spermien erfolgt bei  $1000 \times g$  für 25 Min bei Raumtemperatur. Mittels einer Glaskapillare werden beide Schichten bis kurz oberhalb der Spermienpellets abgesaugt. Zum Auswaschen des ISolate-Gradienten werden die in je ca. 200  $\mu\text{l}$  resuspendierten Spermienpellets in ein 15 ml Kunststoffröhrchen mit 12 ml mHTF Medium (4mM  $\text{NaHCO}_3$ ; 0,01 % BSA;  $37^\circ\text{C}$ ) überführt und die Spermien werden bei  $1000 \times g$  für 20 Min sedimentiert. Das Medium wird bis kurz über dem Pellet abgesaugt und mit mHTF Medium (4mM  $\text{NaHCO}_3$ ; 0,01 % BSA;  $37^\circ\text{C}$ ) auf 1000  $\mu\text{l}$  eingestellt. Die Anzahl der Spermien wird in einer Neubauer-Zählkammer bestimmt und für die folgende Kapazitation gegebenenfalls mit mHTF-Medium (4mM  $\text{NaHCO}_3$ ; 0,01% BSA;  $37^\circ\text{C}$ ) auf  $4 \times 10^6$  Spermien/150  $\mu\text{l}$  eingestellt.

### 2.2. Kapazitation

**[0077]** Falls der Einfluss von Testsubstanzen auf die akrosomale Reaktion getestet werden soll, müssen die Spermien mit den Testsubstanzen vorinkubiert werden. Diese Vorinkubation (15 min im Wärmeschrank bei  $37^\circ\text{C}$ ) ist notwendig, um das Eindringen der Testsubstanzen in die Spermien vor Beginn der Kapazitation zu ermöglichen, d.h. eine Präsättigung der Bindungsstellen im Spermium zu erreichen, insbesondere bei Substanzen, die schlecht durch die Membran gehen. Sie ist außerdem notwendig, da die Erhöhung der BSA-Konzentration bei der Kapazitation durch die hohe Lipidbindung des BSA zur Abnahme der effektiven Testsubstanzkonzentration im Ansatz führen könnte.

**[0078]** Die Testsubstanzen werden in DMSO gelöst und mit mHTF-Medium (4mM  $\text{NaHCO}_3$ ; 0,01 % BSA;  $37^\circ\text{C}$ ) verdünnt, so dass im finalen Kapazitationsansatz von 400  $\mu\text{l}$  die DMSO-Konzentration 0.5% beträgt. Je 150  $\mu\text{l}$  der temperierten obigen Testsubstanzlösung werden zu jeweils 150  $\mu\text{l}$  Spermien suspension pipettiert und für 15 min bei  $37^\circ\text{C}$  vorinkubiert. Die Kapazitation der Spermien wird gestartet durch Zugabe von 100  $\mu\text{l}$  mHTF-Medium (88mM  $\text{NaHCO}_3$ ; 4% BSA;  $37^\circ\text{C}$ ). In dem finalen 400  $\mu\text{l}$  Kapazitationsansatz beträgt die Spermienkonzentration  $10 \times 10^6/\text{ml}$ , die Bicarbonatkonzentration 4 mM und die BSA-Konzentration 1 %. Die Kapazitation erfolgt bei  $37^\circ\text{C}$  für 3 Stunden im Wärmeschrank.

**[0079]** Zum Beenden der Kapazitation werden die Ansätze (je 400  $\mu\text{l}$ ) komplett in jeweils ein 15 ml Probenröhrchen mit 1,5 ml mHTF (4mM  $\text{NaHCO}_3$ ;  $37^\circ\text{C}$ ) überführt, 5 min bei  $1000 \times g$  zentrifugiert und der Überstand abgenommen. Mit diesem Schritt werden sowohl die hohe Proteinmenge als auch die Test-Substanzen entfernt.

## Beispiel 3. Flow cytometrische Bestimmung der akrosomalen Reaktion

## 3.1. Einleitung der akrosomalen Reaktion durch Ionophorbehandlung und gleichzeitige CD46-FITC-Färbung

**[0080]** Die akrosomale Reaktion (AR) des Spermiums wird durch die Bindung des Spermiums an die Zona pellucida (ZP) ausgelöst. Dabei werden aus dem Akrosom Enzyme freigesetzt, die es dem Spermium ermöglichen, durch die ZP bis zur Eizelle vorzudringen. Bei der AR kommt es beim Spermium zu einer teilweisen Verschmelzung der Plasmamembran mit der äußeren akrosomalen Membran (OAM). Der Spermienkopf wird am Ende nur noch durch die innere akrosomale Membran (IAM) begrenzt. Nur an der IAM ist das CD46-Antigen nachweisbar.

**[0081]** In vitro lässt sich mit einer geeigneten Konzentration des Calcium-Ionophors A23187 an kapazitierten, aber nicht an unkapazitierten bzw. an durch Testsubstanzen an der Kapazitation gehemmten Spermien die akrosomale Reaktion induzieren. Mit Hilfe des FITC markierten Anti-CD46 Antikörpers (Fa. Pharmingen) gegen die IAM können die Akrosom -reagierten Spermien von den Akrosom -intakten Spermien, bei denen die IAM nicht exponiert ist, im Flow Cytometer unterschieden werden. Durch die gleichzeitige Färbung der Spermien mit dem DNA-Farbstoff Ethidium Homodimer (EhD), der nur die DNA membran-defekter, also toter Zellen färbt, können die toten von den lebenden Spermien unterschieden werden.

**[0082]** Weil die Ionophorverdünnungen zum Auslösen der AR sehr instabil zu sein scheinen und für die gleichzeitige Färbung mit der CD46-FITC Lösung gemischt werden müssen, können die Lösungen nicht vor Versuchsbeginn angesetzt werden, sondern müssen während der Aufarbeitung der Kapazitationsansätze hergestellt werden.

**[0083]** Die Spermienpellets werden im Restüberstand resuspendiert und im Wasserbad (37°C) mit 450 µl mHTF (4mM NaHCO<sub>3</sub>; 0,01 % BSA; 37°C) verdünnt. 100 µl Aliquots der Spermien suspensionen werden in vorbereitete Proben-FACS-Flow-Röhrchen pipettiert (im Wasserbad). Zu den Spermien werden 150 µl einer Lösung mit Ionophor und FITC-markiertem Anti-CD46 Antikörper pipettiert. Die Endkonzentration beträgt 800nM Ionophor und eine 1:125 Verdünnung des Anti-CD46-Antikörpers in mHTF (4mM NaHCO<sub>3</sub>; 0,01% BSA; 37°C). Die Spermien werden darin für 30 min lichtgeschützt im Wasserbad bei 37°C inkubiert.

**[0084]** Die Inkubation wird durch Zugabe von 3,5 ml PBS [0,1 % BSA]/Ansatz gestoppt, gefolgt von einer Zentrifugation für 5 min bei 700 × g (Raumtemperatur) und anschließendem Absaugen der Überstände. Nach der Zentrifugation werden die Proben bis zur Messung auf der Wärmeplatte warmgehalten.

## 3.2. EhD-Färbung (zur Differenzierung der toten/lebenden akrosomal reagierten Spermien).

**[0085]** Die Spermienpellets werden nach dem Absaugen mit je 500 µl frisch angesetzter EhD-Lösung (150 nM EhD in PBS [w/o BSA]; 37°C) versetzt. Die Proben können anschließend am Flow Cytometer (BD FACS Calibur) vermessen werden. Die Messung erfolgt bei einer Anregungswellenlänge des Lasers von 488nm, es werden 10000 Spermien pro Messung erfasst. Akrosomreagierte Spermien werden über CD46-FITC im Filter FL-1 bei 530nm gemessen. Tote Spermien werden mittels der EhD – DNA-Färbung im Filter FL-2 bei 634nm gemessen. Die Messkanäle werden zuvor entsprechend gegeneinander kompensiert.

## 3.3 Auswertung:

**[0086]** Die Spermien werden als sehr einheitliche Zellpopulation in einem FSC-H (forward scatter) gegen SSC-H (sideward scatter) Dotplot ausgewählt. Da eine Zweifarbenfluoreszenzfärbung genutzt wird, erfolgt die Auswertung mit Hilfe der Quadrantenanalyse in einem FL-1 (EhD, X-Achse) vs. FL-2 (FITC-CD46, Y-Achse) Dotplot mit der ausgewählten Spermienpopulation aus dem FSC vs SSC Dotplot:

	Quadrant im FL-1 vs. FL-2 Dotplot	Färbung	Analyse
Q1 = UL	upper left	nur EhD	tote, nicht akrosom reagierte Spermien
Q2 = UR	upper right	EhD und FITC-CD46	tote, akrosom reagierte Spermien
Q3 = LL	lower left	ungefärbt	lebende, nicht akrosom reagierte Spermien
Q4 = LR	lower right	nur FITC-CD46	lebende, akrosom reagierte Spermien

**[0087]** Zur Berechnung der % induziert akrosomal reagierte Spermien (= „IAR[%]“) werden nur die lebenden Spermien aus Q3 und Q4 herangezogen und ihre Gesamtzahl gleich 100% gesetzt. IAR berechnet sich dann wie folgt:

$$IAR[\%] = \frac{LR \times 100}{LL + LR}$$

**[0088]** Ein Teil der Spermien reagiert bereits ohne Ionophorzugabe spontan akrosomal (= „SAR[%]“). Daher erfolgt immer auch eine Kontrollmessung gleichbehandelter Spermien ohne Ionophorzugabe. Die SAR berechnet analog zur IAR. Die wirklich durch das Ionophor ausgelöste akrosomale Reaktion (= „ARIC[%]“) berechnet sich als Differenz: ARIC = IAR – SAR

**[0089]** Für die folgende Analyse des Einflusses unserer Inhibitoren auf die sAC vermittelte Kapazitation (gemessen als Fähigkeit des Spermiums zur Ionophorinduzierten akrosomalen Reaktion) wird der Prozentsatz akrosomal reagierte Spermien in der positiven Kapazitationskontrolle (= Inkubation mit mHTF-Medium mit 25mM NaHCO<sub>3</sub>; 1 % BSA ohne Prüfsubstanzen) = 100% gesetzt. Die Fähigkeit der mit den Prüfsubstanzen versetzten Spermien zur akrosomalen Reaktion wird relativ zu dieser maximalen akrosomalen Reaktion angegeben.

Verwendete Materialien:

**[0090]** mHTF = modif. Human tubular fluid (Fa. Irvine Scientific), Dulbeccos's Phosphate-Buffered-Saline (Fa. Gibco) (mit Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, 1 g/L D-Glucose, 36 mg/L Na-Pyruvate, w/o Phenolrot, w/o NaHCO<sub>3</sub>); Rinderserumalbumin, Fraktion V (Fa. Fluka); Dimethylsulfoxid (DMSO), wasserfrei (Fa. Merck); Sodium Bicarbonate 7,5%ige Lsg.(893mM) (Fa. Irvine Scientific); Isolate-Gradient (Fa. Irvine Scientific); Ionophor-A23187 free acid, (Fa. Calbiochem); Ethidium Homodimer (EhD) (Fa. Molecular Probe), Mouse Anti Human CD46:FITC (Fa. Pharmingen).

Literaturzitat:

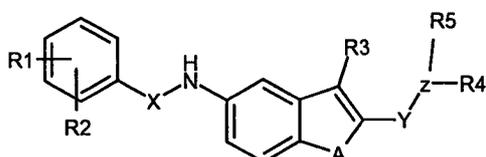
J. W. Carver-Ward, Human Reproduction Vol. 11, No. 9, pp:1923 ff, 1996 High fertilization prediction by flow cytometric analysis of the CD46 antigen on the inner acrosomal membrane of spermatozoa

O. J. D'Cruz, G. G. Haas, Fertility and Sterility Vol. 65, No. 4, pp: 843 ff, 1996 Fluorescence-labeled fucolectins are superior markers for flow cytometric quantitation of the sperm acrosome reaction

E. Nieschlag, H.M. Behre, Andrologie, Springer Verlag 1996

### Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel 1



wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann, oder mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann oder

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, CF<sub>3</sub>, Hydroxy, Cyano, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, und

X die Gruppe Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,

Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

Z ein Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und

n für 0-4 steht.

## 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Al-

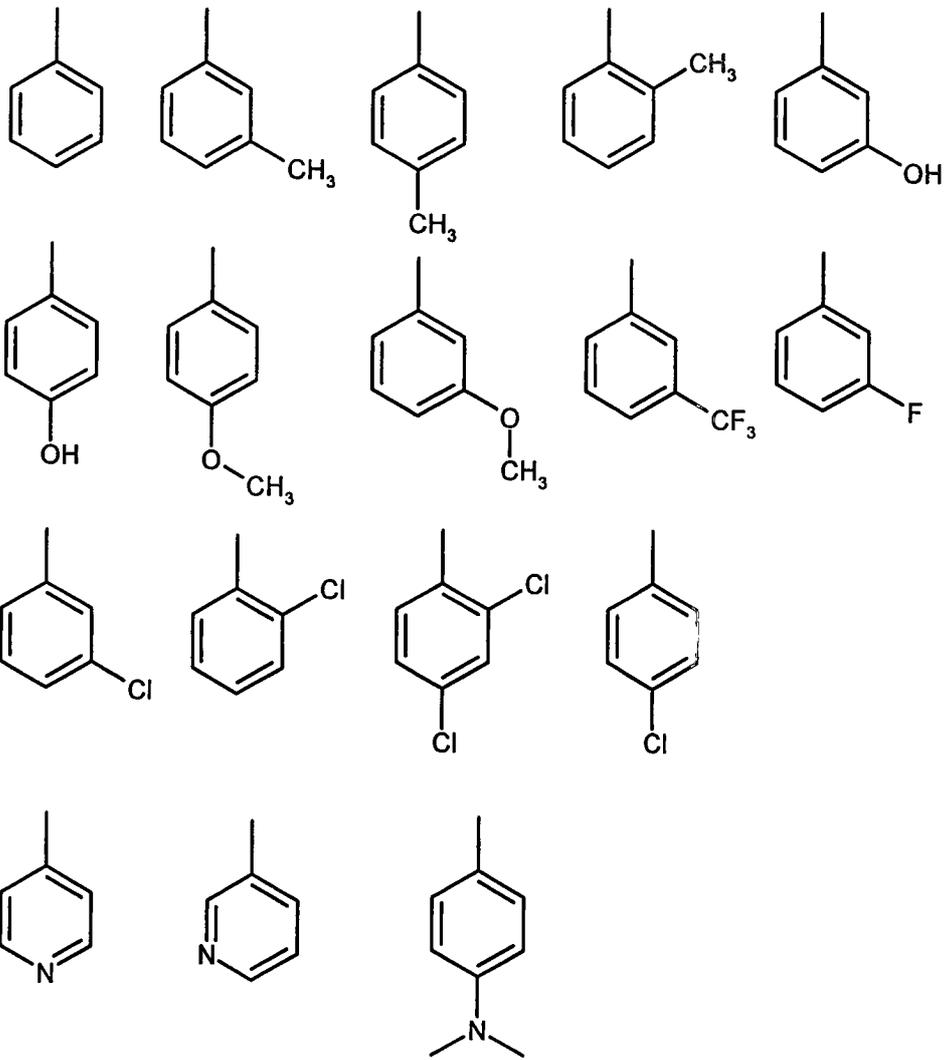
kyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,  
R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,  
ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,  
ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF<sub>3</sub>, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten,  
R<sup>4</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,  
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,  
R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,  
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann,  
X die Gruppen Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,  
Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,  
Z ein Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff bedeuten,  
A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und  
n für 0-2 steht,  
sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

### 3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei

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

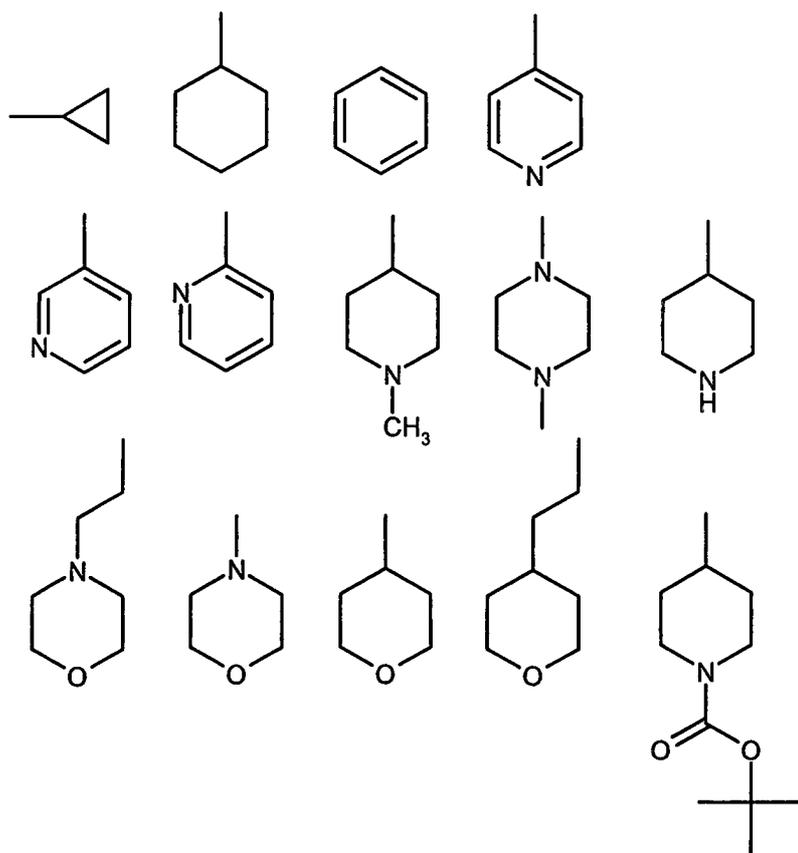
R<sup>2</sup> ein tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CN<sub>3</sub> bedeuten und in para-Stellung steht,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff oder die Gruppe



bedeuten,

$R^4$  ein Wasserstoff oder die Gruppe  $-(CH_2)_n-N(CN_3)_2$ ,  $-(CH_2)_2-CH_3$ ,  $-(CN_2)_2-NH-COCH_3$ ,  $-(CH_2)-CHCH_3-OH$ ,  $-(CH_2)_2-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_2-OH$ ,  $-CHCH_3-CH_2-OH$ ,



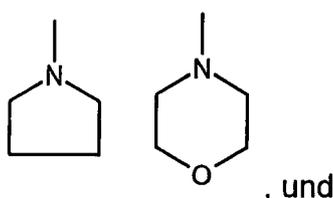
bedeuten,

$R^5$  ein Wasserstoff,

X ein Sulfonyl, Carbonyl oder die Gruppe  $CH_2$ ,

Y ein Carbonyl, Wasserstoff oder die Gruppe  $(CH_2)_n$ ,

Z ein Wasserstoff, Stickstoff bzw.



A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und

n 1-2 steht,

#### 4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

$R^1$  ein Wasserstoff, tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe  $-O-CF_3$ ,  $-SO_2-CH_3$  bedeutet,

$R^2$  ein tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe  $-O-CF_3$ ,  $-SO_2-CH_3$ , und

$R^3$  ein Wasserstoff, ein  $C_6-C_{12}$ -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_1-C_3$ -Acyl,  $C_1-C_3$ -Alkoxy, Cyano, Hydroxy,  $N-(CH_3)_2$ ,  $CO_2-(C_1-C_3-alkyl)$ ,  $CO-NR^4R^5$  oder mit  $CF_3$  substituiert sein kann,

ein  $C_5-C_{12}$ -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_1-C_3$ -Acyl,  $C_1-C_3$ -Alkoxy, Cyano, Hydroxy,  $N-(CH_3)_2$ ,  $CO_2-(C_1-C_3-alkyl)$ ,  $CO-NR^4R^5$  oder mit  $CF_3$  substituiert sein kann,

ein  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor,  $CF_3$ , Cyano,  $C_1-C_3$ -Alkyl,  $C_1-C_3$ -Acyl, Hydroxy,  $N-(CH_3)_2$ ,  $CO_2-(C_1-C_3-alkyl)$ ,  $CO-NR^4R^5$  oder  $C_1-C_3$ -Alkoxy substituiert sein kann,

$R^4$  ein Wasserstoff, ein  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  $C_1-C_3$ -Alkyl,  $C_1-C_3$ -Acyl,  $C_1-C_3$ -Alkoxy oder  $CF_3$  substituiert ist,

ein  $C_6-C_{12}$ -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,  
 R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,  
 ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann,  
 X die Gruppen Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,  
 Y für Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,  
 Z für Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff,  
 A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und n für 0-2 steht,

#### 5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff,  
 R<sup>2</sup> ein tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> bedeutet und in para steht, und  
 R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,  
 ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,  
 ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF<sub>3</sub>, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert sein kann,  
 R<sup>4</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,  
 ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,  
 R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,  
 ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann,  
 X die Gruppen Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,  
 Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,  
 Z ein Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff,  
 A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und n für 0-2 steht,

#### 6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>,  
 ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können,

oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF<sub>3</sub>, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist, für C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist,

oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, und

X für Gruppen Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,

Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

Z ein Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und

n für 0-4 steht,

## 7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

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

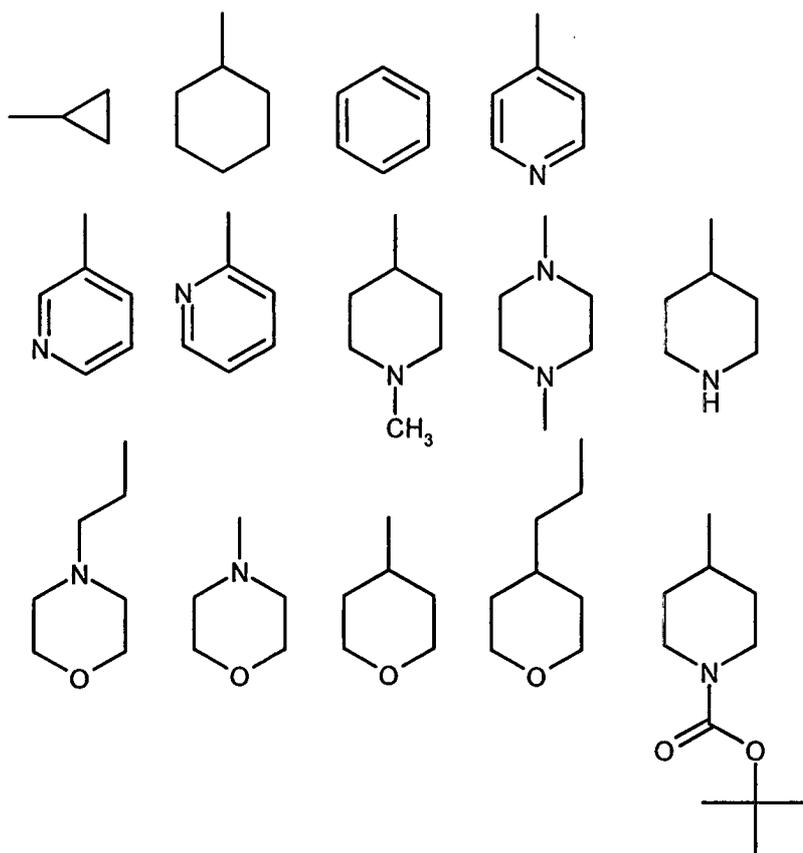
R<sup>2</sup> ein tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> bedeuten und in para-Stellung steht,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF<sub>3</sub>, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff oder die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-COCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHCH<sub>3</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, -CHCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH,



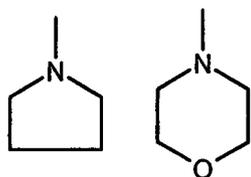
bedeuten,

$R^5$  ein Wasserstoff,

X ein Sulfonyl, Carbonyl oder die Gruppe  $CH_2$ ,

Y ein Carbonyl, Wasserstoff oder die Gruppe  $(CH_2)_n$ ,

Z ein Wasserstoff, Stickstoff bzw.



bedeuten,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und  
n 1-2 steht,

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

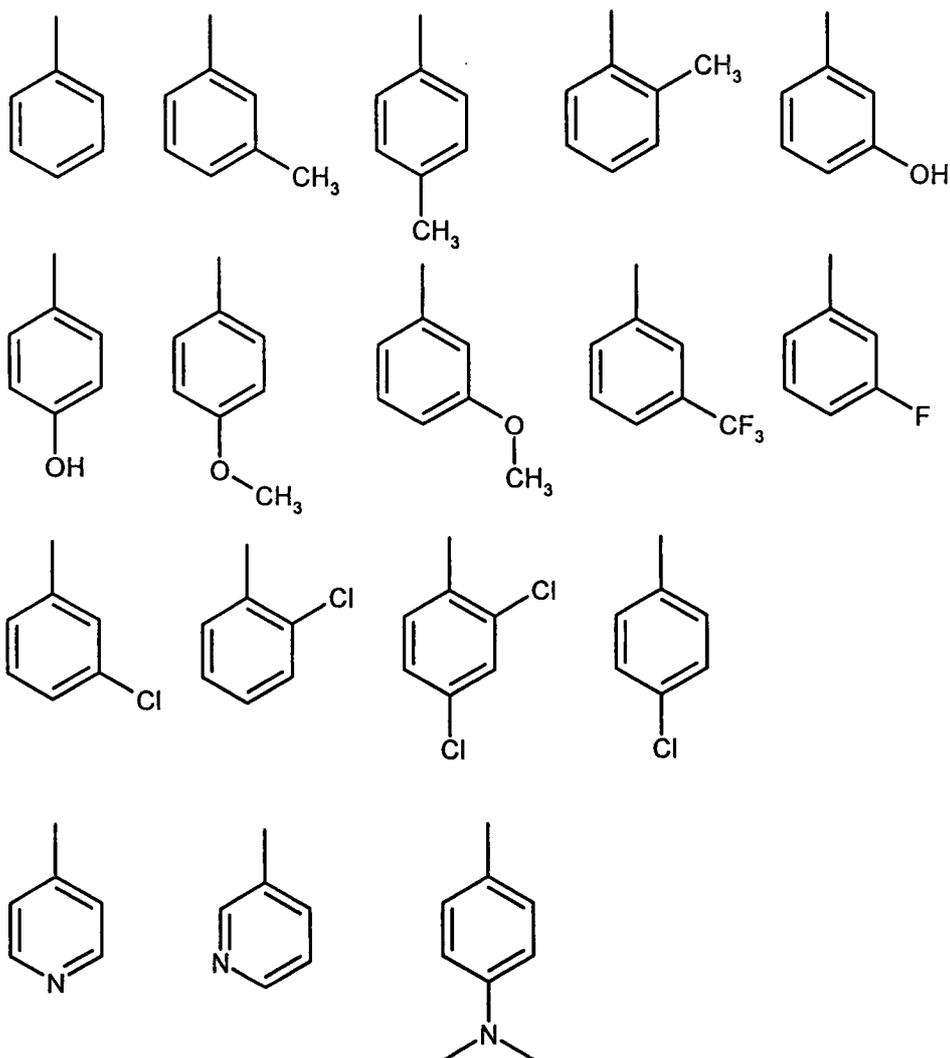
$R^1$  ein Wasserstoff, Halogen,  $CF_3$ ,

ein  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, die Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $CF_3$ , in der  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl oder  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

$R^2$  ein Halogen,  $CF_3$ ,

ein  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, die Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $CF_3$ , in der  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl, Halo- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Acyl- $C_1$ - $C_6$ -Acyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_1$ - $C_6$ -Aryl oder  $C_1$ - $C_6$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können,

oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,  
R<sup>3</sup> ein Wasserstoff oder die Gruppe



bedeuten,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist, für C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,  
R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist, oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann,

X die Gruppen Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,

Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

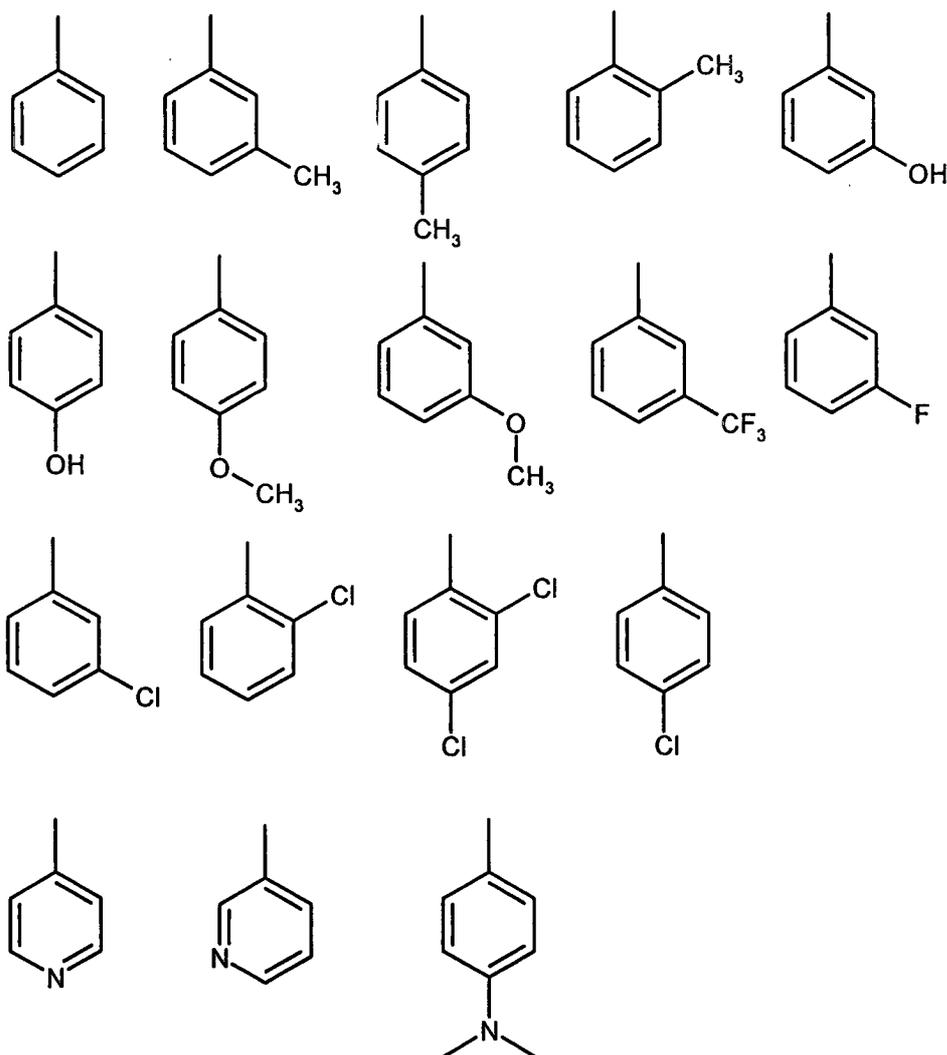
Z ein Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und

n für 0-2 steht,

9. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei  
R<sup>1</sup> ein Wasserstoff,

R<sup>2</sup> ein tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder die Gruppe -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> bedeuten und in para-Stellung steht,  
R<sup>3</sup> ein Wasserstoff oder die Gruppe



bedeuten,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist,

oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub> substituiert ist,

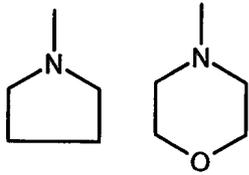
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano substituiert ist, ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Cyano, substituiert ist,

oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,

X ein Sulfonyl, Carbonyl oder die Gruppe CH<sub>2</sub>,

Y ein Carbonyl, Wasserstoff oder die Gruppe (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

Z ein Wasserstoff, Stickstoff bzw.



bedeuten,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und  
n 1-2 steht,

10. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Halogen, CF<sub>3</sub>,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

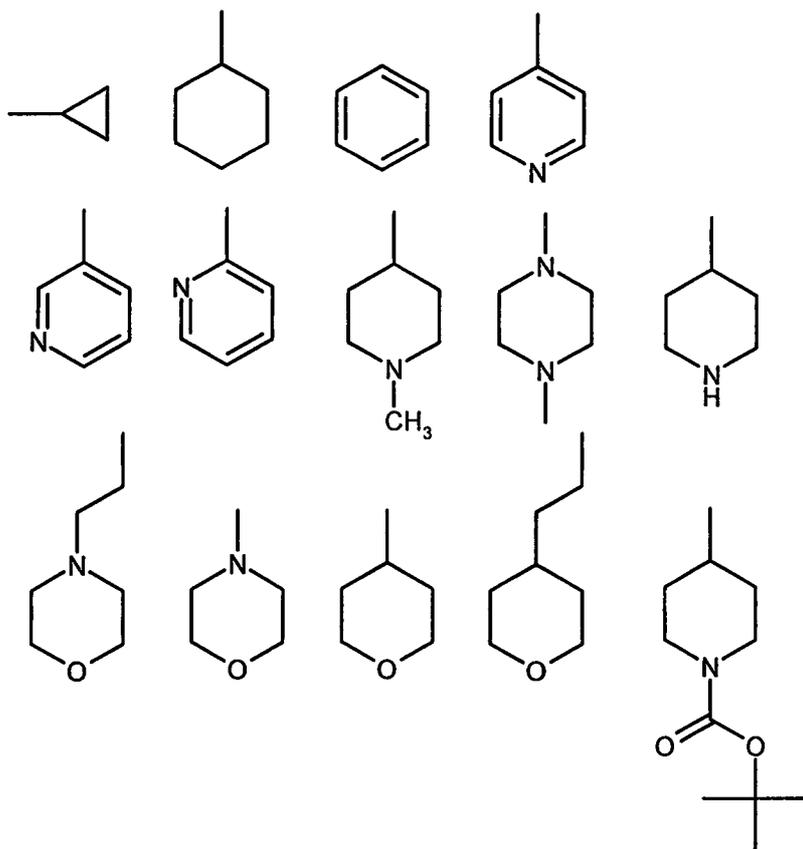
R<sup>3</sup> ein Wasserstoff,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, CF<sub>3</sub>, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff oder die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-COCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHCH<sub>3</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, -CHCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH,



bedeuten,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff,

X die Gruppen Sulfonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Carbonyl,

Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

Z ein Wasserstoff, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder Stickstoff,

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und

n für 0-2 steht,

#### 11. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano bedeuten,

R<sup>2</sup> ein Halogen, CF<sub>3</sub>,

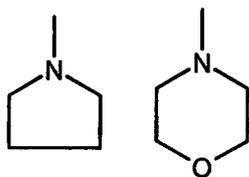
ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, die Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, in der C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder die Gruppe Sulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

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

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder mit CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl), CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder

mit  $\text{CF}_3$  substituiert sein kann,  
 ein  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und/oder Fluor,  $\text{CF}_3$ , Cyano,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl, Hydroxy,  $\text{N-(CH}_2)_2$ ,  $\text{CO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl)}$ ,  $\text{CO-NR}^4\text{R}^5$  oder  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten,  
 $\text{R}^4$  ein Wasserstoff,  
 ein  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy oder  $\text{CF}_3$  substituiert ist,  
 ein  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy,  $\text{N-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CF}_3$  oder Cyano substituiert ist, ein  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy,  $\text{N-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CF}_3$  oder Cyano, substituiert ist, oder ein  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,  
 $\text{R}^5$  ein Wasserstoff,  
 ein  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy oder  $\text{CF}_3$  substituiert ist,  
 ein  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy,  $\text{N-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CF}_3$  oder Cyano substituiert ist, ein  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Acyl,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkoxy,  $\text{N-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CF}_3$  oder Cyano, substituiert ist, oder ein  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, bedeuten,  
 $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, bedeuten,  
 X die Gruppen Sulfonyl,  $(\text{CH}_2)_n$  oder Carbonyl,  
 Y ein Wasserstoff, Carbonyl, oder  $(\text{CH}_2)_n$ ,  
 Z ein Wasserstoff, Stickstoff bzw.



bedeuten und

A ein Sauerstoff oder Schwefel, bedeuten und  
 n für 0-2 steht,

12. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1-11 ausgewählt aus der Gruppe, die folgende Verbindungen enthalten:

- 5-Amino-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester
- 3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäureethylester
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(2-hydroxypropyl)amid
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(2-hydroxymethylethyl)amid
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)amid
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzofuran-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid
- 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1-benzofuran-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)amid

13. Arzneimittel, die mindestens eine der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1-12 enthalten.

14. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 in der die Verbindung der allgemeinen Formel 1 in einer wirksamen Dosis enthalten ist.

15. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1-12 für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die verursacht werden durch Störungen im cAMP Stoffwechsel.

16. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1-12 für die Herstellung von Arzneimitteln für die Kontrazeption.

17. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1-12 für die Herstellung von Arzneimitteln zur Inhibition der löslichen Adenylatzyklase.

18. Verbindungen gemäß Anspruch 1-12 als Arzneimittel gemäß Anspruch 13 und 14 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

19. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1-12 in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen