

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. November 2005 (24.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/111014 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 333/38**,
409/12, 417/12, 409/14, A61K 31/551, A61P 7/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/004976

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Mai 2005 (07.05.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
04011395.3 13. Mai 2004 (13.05.2004) EP

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PFAU, Roland** [DE/DE]; Pfluggasse 15, 88400 Biberach (DE).

PRIEPKE, Henning [DE/DE]; Birkenharderstr. 11, 88447 Warthausen (DE). **GERLACH, Kai** [DE/DE]; Mondstrasse 18/1, 88400 Biberach (DE). **WIENEN, Wolfgang** [DE/DE]; Kirschenweg 27, 88400 Biberach (DE). **SCHULER-METZ, Annette** [DE/DE]; Holzgasse 7, 89081 Ulm (DE). **DAHMAN, Georg** [DE/DE]; Bahnhofstrasse 14, 88448 Attenweiler (DE). **NAR, Herbert** [DE/DE]; Hexenweg 19, 88416 Ochsenhausen (DE). **HANDSCHUH, Sandra** [DE/DE]; Schustergasse 3, 88447 Warthausen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

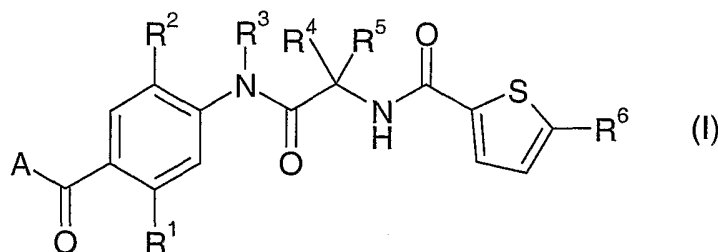
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED THIOPHEN-CARBOXYLIC ACID AMIDES, THE PRODUCTION AND THE USE THEREOF IN THE FORM OF A DRUG

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE THIOPHENCARBONSÄUREAMIDE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel substituted thiophen-2-carboxylic acid amides of general formula (I), wherein A and R¹ to R⁸ are defined as specified in the claim 1, the tautomers, enantiomers, diastereomers, mixtures and salts thereof, in particular the salts thereof which are physiologically compatible with inorganic or organic acids or bases and exhibit interesting properties.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel (I), in der A, und R¹ bis R^{8c} wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

WO 2005/111014 A1



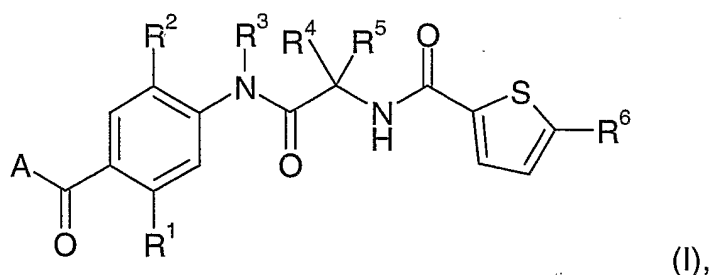
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Substituierte Thiophencarbonsäureamide, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel



- 10 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.
- 15 Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische
- 20 Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung und

25 Verwendung.

Eine 1. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

5 eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino- oder C₁₋₅-Alkyloxycarbonylaminogruppen substituierte C₁₋₃-Alkylgruppen oder eine Aminocarbonyl-,
10 C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe und eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein können und/oder

15 eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen
20 Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NR^{8c}-Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten -NR^{8c}-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder

25 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Cycloalkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-,
30 C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe bedeutet, wobei die Doppelbindung nicht an ein Stickstoffatom gebunden ist und mit einer 5- oder 6-gliedrigen

Heteroarylgruppe kondensiert sein kann,

5 R^1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C_{2-3} -Alkenyl-, C_{2-3} -Alkynyl-, Nitril-, Nitro- oder Aminogruppe bedeutet,

10 R^2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet,

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander

15 ein Wasserstoffatom, eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkynylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine Nitril-, Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-5} -Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Allyloxy-, Propargyloxy-, Benzyloxy-, C_{1-5} -Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyloxy-, Carboxy- C_{1-5} -alkyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl- C_{1-5} -alkyloxy-, Mercapto-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5} -Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonyl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-amino-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino- oder C_{1-5} -Alkyl-

20

25

30

sulfonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-,
C₃₋₆-Cycloalkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminocarbonyl-,
5 C₁₋₅-Alkoxy-carbonyl-, C₄₋₆-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₅-alkyl- oder Heteroaryl-
C₁₋₅-alkylgruppe,

die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis
10 dreifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen,
C₁₋₅-Alkyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-,
Mono-, Di- oder Trifluormethoxy-, Carboxy- und
C₁₋₅-Alkyloxy-carbonylgruppen substituiert sein können,

15 eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-
C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe,

in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil eine
Methylengruppe gegebenenfalls durch eine -N(R^{8c})-Gruppe, ein
20 Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -S(O)- oder -S(O)₂-
Gruppe ersetzt sein kann, oder

in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil zwei
benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch
25 eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann,
oder

in der bei 6- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil drei
benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch
30 eine substituierte -OC(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder
-N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann,

mit der Maßgabe, dass eine wie oben definierte 3- bis 7-

gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe, in der zwei Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen ist,

wobei eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe an einer oder zwei -CH₂-Gruppen durch jeweils eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

bedeutet, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bilden,

wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -N(R^{8c})-, oder eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und/oder

zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, und/oder

drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₆₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -OC(O)N(R^{8b})-, -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können,

wobei jedes der Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder

zwei gleiche oder unterschiedliche Halogenatome oder C₁₋₅-Alkyl-,
Nitril-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, C₁₋₅-Alkylcarbonyloxy-, Carboxy-
C₁₋₅-alkyl, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₅-alkyl, C₁₋₅-Alkylsulfanyl-,
C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-,
5 Aminocarbonyl-, C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-
aminocarbonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-,
C₁₋₅-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminosulfonyl-,
C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-
(C₁₋₅-alkyl)-amino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkyl-
10 sulfonylaminogruppen substituiert sein kann,

wobei jedes der Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe
gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder
zwei gleiche oder unterschiedliche C₁₋₅-Alkyl-, Nitril-, Carboxy-C₁₋₅-
15 alkyl, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₅-alkyl, Carboxy-,
C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-,
Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyl-,
Aminosulfonyl-, C₁₋₅-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-
aminosulfonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonylgruppen substituiert
20 sein kann,

und jedes der Kohlenstoffatome einer C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe,
die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes
Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig
25 voneinander durch jeweils ein oder zwei gleiche oder
unterschiedliche Fluoratome oder Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-,
C₁₋₅-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₅-Alkylsulfanyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonyl-,
Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-,
C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylaminogruppen
30 substituiert sein kann,

mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵
gebildete C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe,

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

5

in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

10

in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent, der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder

15

20

in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind,

ausgeschlossen ist,

25

R⁶ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Nitrilgruppe, eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine C₁₋₃-Alkoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

30

R^{8b} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe bedeutet,

R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₅-Alkylcarbonyl-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl- oder C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe bedeutet,

- 5 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

10

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

20

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen

25

Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxygruppe, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminogruppe substituierter Phenylring ankondensiert sein kann

30

und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

5

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkenyl, Alkynyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten
10 Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch
15 Fluoratomer ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20 Beispiele für monocyclische Heteroarylgruppen sind die Pyridyl-, *N*-Oxy-pyridyl-, Pyrazolyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, [1,2,3]Triazinyl-, [1,3,5]Triazinyl-, [1,2,4]Triazinyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, [1,2,4]Triazolyl-, [1,2,3]Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furanyl-, Isoxazolyl-, Oxazolyl-, [1,2,3]Oxadiazolyl-, [1,2,4]Oxadiazolyl-, Furazanyl-, Thiophenyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-,
25 [1,2,3]Thiadiazolyl-, [1,2,4]Thiadiazolyl- oder [1,2,5]Thiadiazolyl-Gruppe.

Beispiele für bicyclische Heteroarylgruppen sind die Benzimidazolyl-, Benzofuranyl-, Benzo[*c*]furanyl-, Benzothiophenyl-, Benzo[*c*]thiophenyl-, Benzothiazolyl-, Benzo[*c*]isothiazolyl-, Benzo[*d*]isothiazolyl-, Benzooxazolyl-,
30 Benzo[*c*]isoxazolyl-, Benzo[*d*]isoxazolyl-, Benzo[1,2,5]oxadiazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, Benzo[1,2,3]thiadiazolyl-, Benzo[*d*][1,2,3]triazinyl-, Benzo[1,2,4]triazinyl-, Benzotriazolyl-, Cinnolinyl-, Chinolinyl-, *N*-Oxy-chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinazolinyl-, *N*-Oxy-chinazolinyl-, Chinoxalinyll-, Phthalazinyl-,

Indolyl-, Isoindolyl- oder 1-Oxa-2,3-diaza-indenyl-Gruppe.

Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten C₁₋₆-Alkylgruppen sind die Methyl-, Ethyl-, 1-Propyl-, 2-Propyl-, *n*-Butyl-, *sec*-Butyl-, *tert*-Butyl-,

- 5 1-Pentyl-, 2-Pentyl-, 3-Pentyl-, *neo*-Pentyl-, 3-Methyl-2-butyl-, 1-Hexyl-, 2-Hexyl-, 3-Hexyl, 3-Methyl-2-pentyl-, 4-Methyl-2-pentyl-, 3-Methyl-3-pentyl-, 2-Methyl-3-pentyl-, 2,2-Dimethyl-3-butyl- oder 2,3-Dimethyl-2-butyl-Gruppe.

Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten

- 10 C₁₋₅-Alkyloxygruppen sind die Methyloxy-, Ethyloxy-, 1-Propyloxy-, 2-Propyloxy-, *n*-Butyloxy-, *sec*-Butyloxy-, *tert*-Butyloxy-, 1-Pentyloxy-, 2-Pentyloxy-, 3-Pentyloxy- oder *neo*-Pentyloxy-Gruppe.

Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten

- 15 C₂₋₆-Alkenylgruppen sind die Ethenyl-, 1-Propen-1-yl-, 2-Propen-1-yl-, 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 3-Buten-1-yl-, 1-Penten-1-yl-, 2-Penten-1-yl-, 3-Penten-1-yl-, 4-Penten-1-yl-, 1-Hexen-1-yl-, 2-Hexen-1-yl-, 3-Hexen-1-yl-, 4-Hexen-1-yl-, 5-Hexen-1-yl-, But-1-en-2-yl-, But-2-en-2-yl-, But-1-en-3-yl-, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl-, Pent-1-en-2-yl-, Pent-2-en-2-yl-, Pent-3-en-2-yl-, Pent-4-en-2-yl-, Pent-1-en-3-yl-, Pent-2-en-3-yl-, 2-Methyl-but-1-en-1-yl-, 2-Methyl-but-2-en-1-yl-, 2-Methyl-but-3-en-1-yl-, 2-Ethyl-prop-2-en-1-yl-, Hex-1-en-2-yl-, Hex-2-en-2-yl-, Hex-3-en-2-yl-, Hex-4-en-2-yl-, Hex-5-en-2-yl-, Hex-1-en-3-yl-, Hex-2-en-3-yl-, Hex-3-en-3-yl-, Hex-4-en-3-yl-, Hex-5-en-3-yl-, Hex-1-en-4-yl-, Hex-2-en-4-yl-, Hex-3-en-4-yl-, Hex-4-en-4-yl-, Hex-5-en-4-yl-, 4-Methyl-pent-1-en-3-yl-, 3-Methyl-pent-1-en-3-yl-, 2-Methyl-pent-1-en-3-yl-, 2,3-Dimethyl-but-1-en-3-yl-, 3,3-Dimethyl-but-1-en-2-yl- oder 2-Ethyl-but-1-en-3-yl-Gruppe,
- 25

Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten

- C₂₋₆-Alkynylgruppen sind die Ethinyl-, 1-Propinyl-, 2-Propinyl-, 1-Butin-1-yl-, 1-Butin-3-yl-, 2-Butin-1-yl-, 3-Butin-1-yl-, 1-Pentin-1-yl-, 1-Pentin-3-yl-, 1-Pentin-4-yl-, 2-Pentin-1-yl-, 2-Pentin-3-yl-, 3-Pentin-1-yl-, 4-Pentin-1-yl-, 2-Methyl-1-butin-4-yl-, 3-Methyl-1-butin-1-yl-, 3-Methyl-1-butin-3-yl-, 1-Hexin-1-yl-, 2-Hexin-1-yl-, 3-Hexin-1-yl-, 4-Hexin-1-yl-, 5-Hexin-1-yl-, 1-Hexin-3-yl-, 1-Hexin-4-yl-, 1-Hexin-
- 30

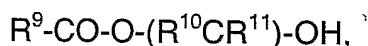
5-yl-, 2-Hexin-4-yl-, 2-Hexin-5-yl-, 3-Hexin-5-yl-, 3-Methyl-1-pentin-3-yl-, 4-Methyl-1-pentin-3-yl-, 3-Methyl-1-pentin-4-yl-, 4-Methyl-1-pentin-4-yl-, 4-Methyl-2-pentin-4-yl-, 4-Methyl-2-pentin-1-yl-, 2,2-Dimethyl-3-butin-1-yl- oder 2-Ethyl-3-butin-1-yl-Gruppe.

5

Unter einer *in vivo* in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, ein C₅₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, dass keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol oder ein Alkohol der Formel

10

15



in der

20

R⁹ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R¹⁰ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

25

R¹¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

zu verstehen.

30

Als bevorzugte von einer Carboxygruppe *in vivo* abspaltbare Reste kommen eine C₁₋₆-Alkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, *n*-Propyloxy-, Isopropyloxy-, *n*-Butyloxy-, *n*-Pentyloxy-, *n*-Hexyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe oder eine Phenyl-C₁₋₃-alkoxygruppe wie die Benzyloxygruppe in Betracht.

Unter einer *in vivo* in eine Hydroxylgruppe überführbare Gruppe ist

beispielsweise eine mit einer Carbonsäure veresterte Hydroxylgruppe, in der der Carbonsäureteil vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkansäure, eine Phenyl-C₁₋₃-alkansäure, ein C₃₋₉-Cycloalkylcarbonsäure, eine C₅₋₇-Cycloalkencarbonsäure, eine C₃₋₇-Alkensäure, eine Phenyl-C₃₋₅-alkensäure, eine C₃₋₇-Alkinsäure oder Phenyl-C₃₋₅-alkinsäure, wobei
5 einzelne Methylengruppen des Carbonsäurerestes durch Sauerstoffatome ersetzt sein können mit der Maßgabe, dass keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, zu verstehen.

10

Als bevorzugte von einer Hydroxylgruppe *in vivo* abspaltbare Reste kommen eine C₁₋₇-Acylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, *n*-Propionyl-, Isopropionyl-, *n*-Propanoyl-, *n*-Butanoyl-, *n*-Pentanoyl-, *n*-Hexanoyl- oder Cyclohexylcarbonylgruppe oder eine Benzoylgruppe sowie auch eine
15 Methoxyacetyl-, 1-Methoxypropionyl-, 2-Methoxypropionyl- oder 2-Methoxyethoxyacetylgruppe in Betracht.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A, R⁴ und/oder R⁵ eine *in vivo* in eine Carboxy- oder Hydroxylgruppe überführbare Gruppe enthält,
20 stellen Prodrugs für diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in denen A, R⁴ und/oder R⁵ eine Carboxy- oder Hydroxylgruppe enthält.

Eine 2. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

25

A eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei
eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-
30 Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino- oder C₁₋₅-Alkyloxycarbonylaminogruppen substituierte C₁₋₃-Alkylgruppen oder eine Aminocarbonyl-,

C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe und eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein können und/oder

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine –NR^{8c}-Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten –NR^{8c}-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Cycloalkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe bedeutet, wobei die Doppelbindung nicht an ein Stickstoffatom gebunden ist und mit einer 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppe kondensiert sein kann,

R¹ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder eine Nitrilgruppe bedeutet,

R² ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R³ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet,

R⁴ eine C₂₋₆-Alkenyl- oder C₂₋₆-Alkynylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

5 wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C₁₋₆-Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine Nitril-, Hydroxy-, eine C₁₋₅-Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₅-Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch
10 Fluoratome ersetzt sein können, eine Benzyloxy-, C₁₋₅-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyloxy-, Carboxy-C₁₋₅-alkyloxy-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₅-alkyloxy-, C₁₋₅-Alkylsulfanyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyl-,
15 Aminosulfonyl-, C₁₋₅-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino- oder C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-Gruppe substituiert sein kann,

20 eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-, C₃₋₆-Cycloalkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₅-Alkoxy-carbonyl-, C₄₋₆-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₅-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₅-alkylgruppe,
25

die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis dreifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, C₁₋₅-Alkyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, Mono-, Di- oder Trifluormethoxy-, Carboxy- und
30 C₁₋₅-Alkyloxycarbonylgruppen substituiert sein können,

eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe,

in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil eine Methylengruppe gegebenenfalls durch eine $-N(R^{8c})$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-S(O)$ - oder $-S(O)_2$ -Gruppe ersetzt sein kann, oder

5

in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil zwei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine $-C(O)N(R^{8b})$ - oder $-S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein kann, oder

10

in der bei 6- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil drei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine substituierte $-OC(O)N(R^{8b})$ - oder $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})$ - oder $-N(R^{8b})S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein kann,

15

mit der Maßgabe, dass eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl- C_{1-5} -alkyl- oder Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkylgruppe, in der zwei Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte $-CH_2$ -Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen ist,

20

wobei eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl- C_{1-5} -alkyl- oder Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkylgruppe an einer oder zwei $-CH_2$ -Gruppen durch jeweils eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann,

25

bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom, eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkynylgruppe,

30

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome

ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine
C₁₋₅-Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der
C₁₋₅-Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch
Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein kann,

5

bedeutet, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind,
eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bilden,

10

wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe
durch ein Sauerstoffatom oder eine -N(R^{8c})-, oder eine Carbonyl-,
oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und/oder

15

zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer
C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -
S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, und/oder

20

drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₆₋₈-
Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -OC(O)N(R^{8b})-, -
N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder
-N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können,

25

wobei jedes der Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe
gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder
zwei gleiche oder unterschiedliche Halogenatome oder C₁₋₅-Alkyl-,
Nitril-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, C₁₋₅-Alkylcarbonyloxy-, Carboxy-
C₁₋₅-alkyl, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₅-alkyl, C₁₋₅-Alkylsulfonyl-,
C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-,
Aminocarbonyl-, C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-
aminocarbonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-,
C₁₋₅-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminosulfonyl-,
C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-

30

(C₁₋₅-alkyl)-amino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkyl-sulfonylaminogruppen substituiert sein kann,

5 wobei jedes der Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche C₁₋₅-Alkyl-, Nitril-, Carboxy-C₁₋₅-alkyl, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₅-alkyl, Carboxy-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-,
10 Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₅-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonylgruppen substituiert sein kann,

15 und jedes der Kohlenstoffatome einer C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche Fluoratome oder Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, C₁₋₅-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₅-Alkylsulfanyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonyl-,
20 Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino- oder C₁₋₅-Alkylsulfonylaminogruppen substituiert sein kann,

25 mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵ gebildete C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe,

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

30 in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der

Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind,
und/oder

in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent,
der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der
Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Halogenatom
direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem
anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und
Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine,
gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist,
und/oder

in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden
sind,

ausgeschlossen ist,

R^6 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Nitrilgruppe, eine
 C_{1-3} -Alkylgruppe, oder eine C_{1-3} -Alkoxygruppe bedeutet, wobei die
Wasserstoffatome der C_{1-3} -Alkylgruppe, oder C_{1-3} -Alkoxygruppe ganz oder
teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R^{8b} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine
 C_{1-5} -Alkylgruppe bedeutet,

R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl-,
 C_{1-5} -Alkylcarbonyl-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl- oder C_{1-5} -Alkylsulfonylgruppe
bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den
Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5-
oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine

C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte

5 Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Amino-C₂₋₃-alkyl-,

C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, eine C₃₋₆-

Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte

10 Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe

substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

15

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen

Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein

gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-,

Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxygruppe, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-

20 amino- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminogruppe substituierter Phenylring ankondensiert sein kann

und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom

des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings

25 erfolgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den

Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe

Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

30

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-,

Alkenyl-, Alkynyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome

aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt

sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

- 5 und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische
10 und deren Salze.

Eine 3. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

- 15 A eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe bedeutet, wobei

eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, eine 4- bis 7-
20 gliedrige Cycloalkylenimino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino- oder C₁₋₅-Alkyloxycarbonylaminogruppen substituierte C₁₋₃-Alkylgruppen oder eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe und eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen
25 des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein können und/oder

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkylen-
30 iminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine –

NR^{8c}-Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten –NR^{8c}-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

5 R¹ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

10 R² ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R³ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R⁴ eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkynylgruppe,

15

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C₁₋₄-Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine Nitril-, Hydroxy-,
20 eine C₁₋₃-Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₃-Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Benzyloxy-, C₁₋₃-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-,
25 , C₃₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino- oder C₁₋₃-Alkyl-sulfonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₂-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₂-alkylgruppe,

30

wobei die Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Furanyl, Thiophenyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl, und die im

Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis zweifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Mono-, Di- und Trifluormethoxygruppen substituiert sein kann,

5

bedeutet,

R⁵ ein Wasserstoffatom, eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkynylgruppe,

10

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten

C₁₋₄-Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine

C₁₋₃-Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der

15

C₁₋₃-Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein kann,

bedeutet, oder

20 R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bilden,

wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine -N(R^{8c})-Gruppe ersetzt sein kann, und/oder

25

zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, und/oder

30

drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₆₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -OC(O)N(R^{8b})-, -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder

$-N(R^{8b})S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein können,

wobei ein oder zwei der Kohlenstoffatome einer
C₃₋₈-Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander
5 durch jeweils ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche
Fluoratome oder C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-,
C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder
C₁₋₃-Alkylcarbonylaminogruppen substituiert sein können,

10 wobei ein oder zwei der Kohlenstoffatome einer
C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander
durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

15 und ein oder zwei der Kohlenstoffatome einer C₄₋₈-
Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein
anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls
unabhängig voneinander durch ein oder zwei Fluoratome oder
Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppen substituiert
sein können,

20 mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵
gebildete C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe,

25 in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff
und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte
-CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

30 in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt
mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste
R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der
Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind,
und/oder

in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent, der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem
5 anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder

10 in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind,

ausgeschlossen ist,

15 R^6 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Methylgruppe, oder eine Methoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der Methylgruppe, oder Methoxygruppe ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

20 R^{8b} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet,

R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-,
25 C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkyloxycarbonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

30

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, eine C₃₋₆-Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

10 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein
15 gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxygruppe, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminogruppe substituierter Phenylring ankondensiert sein kann

20 und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-,
30 Alkenyl, Alkynyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten

Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten

- 5 Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

10

Eine 4. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe bedeutet, wobei

15

eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-,
20 C₁₋₅-Alkylsulfonylamino- oder C₁₋₅-Alkyloxycarbonylaminogruppen substituierte C₁₋₃-Alkylgruppen oder eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe und eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine
25 Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein können und/oder

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

30

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine –NR^{8c}-Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe

benachbart zu einer vorstehend erwähnten $-NR^{8c}$ -Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

5 R^1 ein Fluor-, Chlor-, Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe bedeutet,

R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet,

10 R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe,
wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten
 C_{1-4} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome
ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, eine
15 C_{1-3} -Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der
 C_{1-3} -Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch
Fluoratome ersetzt sein können, eine Benzyloxy-, C_{1-3} -Alkylcarbonyloxy-,
Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert
sein kann,

20 eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl- C_{1-2} -alkyl- oder Heteroaryl-
 C_{1-2} -alkylgruppe,
wobei die Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend
aus Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Furanyl, Thiophenyl, 1,2,3-Triazolyl,
25 1,2,4-Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl, und die im
Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis zweifach durch gleiche oder
unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend
aus Halogenatomen, C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Mono-, Di- und
Trifluormethoxygruppen substituiert sein kann,

30 bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom oder

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe,
wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten
C₁₋₄-Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome
ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine
C₁₋₃-Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der
C₁₋₃-Alkyloxygruppe ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein
können, substituiert sein kann,

bedeutet, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind,
eine C₃₋₈-Cycloalkylgruppe bilden,

wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe
durch ein Sauerstoffatom oder eine -N(R^{8c})-Gruppe ersetzt sein
kann,

wobei ein oder zwei Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe
gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils eine oder
zwei C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-
aminogruppen substituiert sein können,

mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵
gebildete C₃₋₈-Cycloalkylgruppe,

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff
und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte
-CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt
mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste
R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der

Gruppe Sauerstoff und Stickstoff ersetzt sind, und/oder

in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent,
der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der
Gruppe Sauerstoff und Stickstoff direkt an die cyclische
Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der
Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine,
gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist,
und/oder

in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden
sind,

ausgeschlossen ist,

R^6 ein Chlor- oder Bromatom bedeutet,

R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-,
 C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, oder C_{1-4} -Alkyloxycarbonylgruppe bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den
Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5-
oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine
 C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte
Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl-, Amino- C_{2-3} -alkyl-,
 C_{1-3} -Alkylamino- C_{2-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl-, eine C_{3-6} -
Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte

Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein
gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-,
10 Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxygruppe, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminogruppe substituierter Phenylring ankondensiert sein kann

und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom
15 des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe
20 Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt
25 sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten
30 Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische

und deren Salze.

Eine 5. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen 1, 2, 3 und 4 in denen R^4 und R^5 ungleich Wasserstoff ist.

Eine 6. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen 1, 2, 3, 4 und 5, in denen der Rest R^6 ein Bromatom bedeutet.

Eine 7. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen 1, 2, 3, 4, 5 und 6, in denen R^4 und R^5 ungleich Wasserstoff ist und R^6 ein Bromatom bedeutet.

Eine 8. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils unabhängig voneinander durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen oder Gruppen R^{7b} oder R^{7c} und/oder eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein können und/oder

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonylgruppe oder eine –
NR^{8c}-Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe
benachbart zu einer vorstehend erwähnten –NR^{8c}-Gruppe durch eine
Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

5

mit der Maßgabe, daß bei einer Cycloalkyleniminogruppe, bei der
eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom
bzw. eine –NR^{8c}-Gruppe ersetzt wurde, die benachbarten
Methylengruppen nicht durch einen Substituenten aus der Gruppe
R^{7a} substituiert sein können,

10

oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei gegebenenfalls durch eine
Gruppe R^{7a}, R^{7b} oder R^{7c} substituierte C₁₋₄-Alkylgruppen oder eine Gruppe
R^{7b} oder R^{7c} und/oder bei den nicht der Iminogruppe benachbarten
Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei
Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituierte 5- bis 7-gliedrige
Cycloalkyleniminogruppe bedeutet, wobei die Ethenylengruppe nicht
direkt an ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom gebunden ist und mit einer 5-
oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppe kondensiert sein kann,

15

20

R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder
C₁₋₃-Alkoxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₃-Alkyl- oder
C₁₋₃-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome
ersetzt sein können, eine C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkynyl-, Nitril-, Nitro- oder
Aminogruppe bedeutet,

25

R² ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet,

30

R³ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet,

R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander

ein Wasserstoffatom, eine C₂₋₆-Alkenyl- oder C₂₋₆-Alkynylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

5 wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C₁₋₆-Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, eine Gruppe R^{7a} oder R^{7b}, eine C₁₋₄-Alkyloxygruppe, die durch eine Gruppe R^{7b} substituiert ist,
10 eine Mercapto-, C₁₋₅-Alkylsulfanyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

eine Gruppe R^{7b},

15 eine Gruppe R^{7c} oder eine durch R^{7c} substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe,

20 in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil eine Methylengruppe gegebenenfalls durch eine -N(R^{8c})-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -S(O)- oder -S(O)₂-Gruppe ersetzt sein kann, oder

25 in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil zwei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann, oder

30 in der bei 6- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil drei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine substituierte -OC(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann,

5 wobei eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe an einer oder zwei -CH₂- Gruppen durch jeweils eine oder zwei Gruppen R^{8a} substituiert sein kann,

10 mit der Maßgabe, dass eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe, in der zwei Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen ist,

15 bedeutet, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bilden,

20 wobei eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe an einem einzelnen Kohlenstoffatom durch eine C₂₋₅-Alkylengruppe oder gleichzeitig an zwei unterschiedlichen Kohlenstoffatomen durch eine C₁₋₄-Alkylengruppe unter Bildung eines entsprechenden Spirocyclus bzw. eines verbrückten Bicyclus substituiert sein kann,

25 wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkyl- oder C₅₋₈-Cycloalkenylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -N(R^{8c})-, oder eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und/oder

30

zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C_{4-8} -Cycloalkylgruppe zusammen durch eine $-C(O)N(R^{8b})-$, $-C(O)O-$ oder $-S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein können, und/oder

5 drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C_{6-8} -Cycloalkylgruppe zusammen durch eine $-OC(O)N(R^{8b})-$, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})-$ oder $-N(R^{8b})S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein können,

10 wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C_{3-8} -Cycloalkylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome oder ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche C_{1-5} -Alkylgruppen oder Gruppen R^{7a} oder R^{7b} oder Carboxy- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl- oder C_{1-5} -Alkylsulfonylgruppen substituiert sein können,

20 wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-8} -Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils eine C_{1-5} -Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7b} substituiert sein können,

25 und 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{4-8} -Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

30 mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5 gebildete C_{3-8} -Cycloalkyl- oder C_{3-8} -Cycloalkenylgruppe bzw. ein wie oben beschriebener, entsprechender Spirocyclus bzw. ein entsprechender verbrückter Bicyclus,

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

5 in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

10 in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent, der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem
15 anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder

20 in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, und/oder

in der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel direkt mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist,
25 das durch eine Doppelbindung mit einem weiteren Kohlenstoffatom verbunden ist, und/oder

die einen Cyclus mit drei Ringgliedern enthält, von denen eines oder mehrere der Gruppe Sauerstoff- oder
30 Schwefelatom oder -N(R^{8c})-Gruppe entspricht,

ausgeschlossen ist,

R⁶ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Nitrilgruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, oder eine C₁₋₃-Alkoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

5

R^{7a} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₄-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Allyloxy-, Benzyloxy-, Propargyloxy-, C₁₋₄-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, C₃₋₆-Cycloalkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl)-amino-, Arylamino-, Heteroarylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-C₁₋₃-Alkyl-N-(C₃₋₆-cycloalkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Morpholin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, N-C₁₋₃-Alkyl-piperidin-4-yl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-, N-C₁₋₃-Alkylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-C₁₋₃-Alkylcarbonyl-piperazin-1-yl-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₅-Alkylsulfonyl)-C₁₋₅-alkylamino-, C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylaminogruppe bedeutet,

20

R^{7b} jeweils unabhängig voneinander eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-, Nitril-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonylgruppe bedeutet,

25

R^{7c} jeweils unabhängig voneinander eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,

30 R^{8a} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkyl-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₃₋₆-Cycloalkylenimino-, Carboxy-, Nitril-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

5

R^{8b} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe bedeutet,

10

R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₅-Cycloalkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-, Formyl-, C₁₋₅-Alkylcarbonyl-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl- oder C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,

15

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Arylgruppe“ bevorzugt eine Phenylgruppe zu verstehen ist,

20

welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituiert sein kann,

25

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Arylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

30

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, eine C₃₋₆-Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

10 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Reste R^{8a} substituiert sein können,

15

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxygruppe, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminogruppe substituierter Phenylring ankondensiert sein kann

20

und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

25

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

30

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome

aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

5

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

- 10 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Beispiele für monocyclische Heteroarylgruppen sind die Pyridyl-, *N*-Oxy-pyridyl-, Pyrazolyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, [1,2,3]Triazinyl-,

- 15 [1,3,5]Triazinyl-, [1,2,4]Triazinyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, [1,2,4]Triazolyl-, [1,2,3]Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furanyl-, Isoxazolyl-, Oxazolyl-, [1,2,3]Oxadiazolyl-, [1,2,4]Oxadiazolyl-, Furazanyl-, Thiophenyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, [1,2,3]Thiadiazolyl-, [1,2,4]Thiadiazolyl- oder [1,2,5]Thiadiazolyl-Gruppe.

- 20 Beispiele für bicyclische Heteroarylgruppen sind die Benzimidazolyl-, Benzofuranyl-, Benzo[*c*]furanyl-, Benzothiophenyl-, Benzo[*c*]thiophenyl-, Benzothiazolyl-, Benzo[*c*]isothiazolyl-, Benzo[*d*]isothiazolyl-, Benzooxazolyl-, Benzo[*c*]isoxazolyl-, Benzo[*d*]isoxazolyl-, Benzo[1,2,5]oxadiazolyl-, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl-, Benzo[1,2,3]thiadiazolyl-, Benzo[*d*][1,2,3]triazinyl-,
25 Benzo[1,2,4]triazinyl-, Benzotriazolyl-, Cinnolinyl-, Chinolinyl-, *N*-Oxy-chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinazolinyl-, *N*-Oxy-chinazolinyl-, Chinoxalinyll-, Phthalazinyl-, Indolyl-, Isoindolyl- oder 1-Oxa-2,3-diaza-indenyl-Gruppe.

- Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten C₁₋₆-Alkylgruppen
30 sind die Methyl-, Ethyl-, 1-Propyl-, 2-Propyl-, *n*-Butyl-, *sec*-Butyl-, *tert*-Butyl-, 1-Pentyl-, 2-Pentyl-, 3-Pentyl-, *neo*-Pentyl-, 3-Methyl-2-butyl-, 1-Hexyl-, 2-Hexyl-, 3-Hexyl-, 3-Methyl-2-pentyl-, 4-Methyl-2-pentyl-, 3-Methyl-3-pentyl-, 2-Methyl-3-pentyl-, 2,2-Dimethyl-3-butyl- oder 2,3-Dimethyl-2-butyl-Gruppe.

Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten

C₁₋₅-Alkyloxygruppen bzw. C₁₋₅-Alkoxygruppen sind die Methyloxy-, Ethyloxy-, 1-Propyloxy-, 2-Propyloxy-, *n*-Butyloxy-, *sec*-Butyloxy-, *tert*-Butyloxy-,

5 1-Pentyloxy-, 2-Pentyloxy-, 3-Pentyloxy- oder *neo*-Pentyloxy-Gruppe.

Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten

C₂₋₆-Alkenylgruppen sind die Ethenyl-, 1-Propen-1-yl-, 2-Propen-1-yl-, 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 3-Buten-1-yl-, 1-Penten-1-yl-, 2-Penten-1-yl-, 3-Penten-1-yl-

10 , 4-Penten-1-yl-, 1-Hexen-1-yl-, 2-Hexen-1-yl-, 3-Hexen-1-yl-, 4-Hexen-1-yl-, 5-Hexen-1-yl-, But-1-en-2-yl-, But-2-en-2-yl-, But-1-en-3-yl-, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl-, Pent-1-en-2-yl-, Pent-2-en-2-yl-, Pent-3-en-2-yl-, Pent-4-en-2-yl-, Pent-1-en-3-yl-, Pent-2-en-3-yl-, 2-Methyl-but-1-en-1-yl-, 2-Methyl-but-2-en-1-yl-, 2-Methyl-but-3-en-1-yl-, 2-Ethyl-prop-2-en-1-yl-, Hex-1-en-2-yl-, Hex-2-en-2-yl-,
15 Hex-3-en-2-yl-, Hex-4-en-2-yl-, Hex-5-en-2-yl-, Hex-1-en-3-yl-, Hex-2-en-3-yl-, Hex-3-en-3-yl-, Hex-4-en-3-yl-, Hex-5-en-3-yl-, Hex-1-en-4-yl-, Hex-2-en-4-yl-, Hex-3-en-4-yl-, Hex-4-en-4-yl-, Hex-5-en-4-yl-, 4-Methyl-pent-1-en-3-yl-, 3-Methyl-pent-1-en-3-yl-, 2-Methyl-pent-1-en-3-yl-, 2,3-Dimethyl-but-1-en-3-yl-, 3,3-Dimethyl-but-1-en-2-yl- oder 2-Ethyl-but-1-en-3-yl-Gruppe,

20

Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten

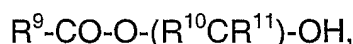
C₂₋₆-Alkynylgruppen sind die Ethinyl-, 1-Propinyl-, 2-Propinyl-, 1-Butin-1-yl-, 1-Butin-3-yl-, 2-Butin-1-yl-, 3-Butin-1-yl-, 1-Pentin-1-yl-, 1-Pentin-3-yl-, 1-Pentin-4-yl-, 2-Pentin-1-yl-, 2-Pentin-3-yl-, 3-Pentin-1-yl-, 4-Pentin-1-yl-, 2-Methyl-1-butin-4-yl-, 3-Methyl-1-butin-1-yl-, 3-Methyl-1-butin-3-yl-, 1-Hexin-1-yl-, 2-Hexin-1-yl-,
25 3-Hexin-1-yl-, 4-Hexin-1-yl-, 5-Hexin-1-yl-, 1-Hexin-3-yl-, 1-Hexin-4-yl-, 1-Hexin-5-yl-, 2-Hexin-4-yl-, 2-Hexin-5-yl-, 3-Hexin-5-yl-, 3-Methyl-1-pentin-3-yl-, 4-Methyl-1-pentin-3-yl-, 3-Methyl-1-pentin-4-yl-, 4-Methyl-1-pentin-4-yl-, 4-Methyl-2-pentin-4-yl-, 4-Methyl-2-pentin-1-yl-, 2,2-Dimethyl-3-butin-1-yl- oder 2-Ethyl-3-butin-1-yl-Gruppe.

30

Unter einer *in vivo* in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist

beispielsweise eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der

alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, ein C₅₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, dass keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht,
 5 welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol oder ein Alkohol der Formel



10 in der

R⁹ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R¹⁰ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder
 15 Phenylgruppe und

R¹¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

zu verstehen.

20

Als bevorzugte von einer Carboxygruppe *in vivo* abspaltbare Reste kommen eine C₁₋₆-Alkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, *n*-Propyloxy-, Isopropyloxy-, *n*-Butyloxy-, *n*-Pentyloxy-, *n*-Hexyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe oder eine Phenyl-C₁₋₃-alkoxygruppe wie die Benzyloxygruppe in Betracht.

25

Unter einer *in vivo* in eine Hydroxylgruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine mit einer Carbonsäure veresterte Hydroxylgruppe, in der der Carbonsäureteil vorzugsweise eine C₁₋₇-Alkansäure, eine Phenyl-C₁₋₃-alkansäure, ein C₃₋₉-Cycloalkylcarbonsäure, eine
 30 C₅₋₇-Cycloalkencarbonsäure, eine C₃₋₇-Alkensäure, eine Phenyl-C₃₋₅-alkensäure, eine C₃₋₇-Alkinsäure oder Phenyl-C₃₋₅-alkinsäure, wobei einzelne Methylengruppen des Carbonsäurerestes durch Sauerstoffatome ersetzt sein können mit der Maßgabe, dass keine Bindung an das

Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, zu verstehen.

5 Als bevorzugte von einer Hydroxylgruppe *in vivo* abspaltbare Reste kommen eine C₁₋₇-Acylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, *n*-Propionyl-, Isopropionyl-, *n*-Propanoyl-, *n*-Butanoyl-, *n*-Pentanoyl-, *n*-Hexanoyl- oder Cyclohexylcarbonylgruppe oder eine Benzoylgruppe sowie auch eine Methoxyacetyl-, 1-Methoxypropionyl-, 2-Methoxypropionyl- oder 2-Methoxyethoxyacetylgruppe in Betracht.

10

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A, R⁴ und/oder R⁵ eine *in vivo* in eine Carboxy- oder Hydroxylgruppe überführbare Gruppe enthält, stellen Prodrugs für diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in denen A, R⁴ und/oder R⁵ eine Carboxy- oder Hydroxylgruppe enthält.

15

Eine 9. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

20

A eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

25

eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils unabhängig voneinander durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a}, R^{7b} oder R^{7c} substituierte C₁₋₄-Alkylgruppen oder Gruppen R^{7b} oder R^{7c} und/oder eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein können und/oder

30

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonylgruppe oder eine –
NR^{8c}-Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe
benachbart zu einer vorstehend erwähnten –NR^{8c}-Gruppe durch eine
Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

5

mit der Maßgabe, daß bei einer Cycloalkyleniminogruppe, bei der
eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom
bzw. eine –NR^{8c}-Gruppe ersetzt wurde, die benachbarten
Methylengruppen nicht durch einen Substituenten aus der Gruppe
R^{7a} substituiert sein können,

10

oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei gegebenenfalls durch eine
Gruppe R^{7a}, R^{7b} oder R^{7c} substituierte C₁₋₄-Alkylgruppen oder eine Gruppe
R^{7b} oder R^{7c} und/oder bei den nicht der Iminogruppe benachbarten
Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei
Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituierte 5- bis 7-gliedrige
Cycloalkyleniminogruppe bedeutet, wobei die Ethenylengruppe nicht
direkt an ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom gebunden ist und mit einer 5-
oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppe kondensiert sein kann,

15

20

R¹ ein Wasserstoff- oder Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C₁₋₃-Alkyl-
oder C₁₋₃-Alkoxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₃-Alkyl- oder
C₁₋₃-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome
ersetzt sein können, eine Nitril-, Nitro- oder Aminogruppe bedeutet,

25

R² ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

30

R³ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet,

R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander

ein Wasserstoffatom, eine C₂₋₆-Alkenyl- oder C₂₋₆-Alkynylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten

C₁₋₆-Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch

Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch

eine C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, eine Gruppe R^{7a} oder R^{7b}, eine

C₁₋₄-Alkyloxygruppe, die durch eine Gruppe R^{7b} substituiert ist,

eine Mercapto-, C₁₋₅-Alkylsulfanyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe

substituiert sein kann,

eine Gruppe R^{7b},

eine Gruppe R^{7c} oder eine durch R^{7c} substituierte

C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder

Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe,

in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil eine

Methylengruppe gegebenenfalls durch eine -N(R^{8c})-Gruppe, ein

Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -S(O)- oder -S(O)₂-

Gruppe ersetzt sein kann, oder

in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil zwei

benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch

eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann,

oder

in der bei 6- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil drei

benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch

eine substituierte -OC(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder

-N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann,

5 wobei eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe an einer oder zwei -CH₂-Gruppen durch jeweils eine oder zwei Gruppen R^{8a} substituiert sein kann,

10 mit der Maßgabe, dass eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe, in der zwei Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen ist,

bedeutet, oder

15 R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bilden,

20 wobei eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe an einem einzelnen Kohlenstoffatom durch eine C₂₋₅-Alkylengruppe oder gleichzeitig an zwei unterschiedlichen Kohlenstoffatomen durch eine C₁₋₄-Alkylengruppe unter Bildung eines entsprechenden Spirocyclus bzw. eines verbrückten Bicyclus substituiert sein kann,

25 wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkyl- oder C₅₋₈-Cycloalkenylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom
30 oder eine -N(R^{8c})-, oder eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und/oder

zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer

C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})-, -C(O)O- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, und/oder

5 drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₆₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -OC(O)N(R^{8b})-, -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können,

10 wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome oder ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche C₁₋₅-Alkylgruppen oder Gruppen R^{7a} oder R^{7b} oder Carboxy-C₁₋₅-alkyl-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₅-alkyl-, C₁₋₅-Alkylsulfanyl- oder 15 C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein können,

20 wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils eine C₁₋₅-Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7b} substituiert sein können,

25 und 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

30 mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵ gebildete C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bzw. ein wie oben beschriebener, entsprechender Spirocyclus bzw. ein entsprechender verbrückter Bicyclus,

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff

und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte
-CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

5 in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt
mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste
R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der
Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind,
und/oder

10 in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent,
der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der
Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Halogenatom
direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem
anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und
15 Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine,
gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist,
und/oder

20 in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden
sind, und/oder

in der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff
und Schwefel direkt mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist,
das durch eine Doppelbindung mit einem weiteren
25 Kohlenstoffatom verbunden ist, und/oder

die einen Cyclus mit drei Ringgliedern enthält, von denen
eines oder mehrere der Gruppe Sauerstoff- oder
Schwefelatom oder -N(R^{8c})-Gruppe entspricht,

30

ausgeschlossen ist,

R⁶ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Nitrilgruppe, eine

C₁₋₃-Alkylgruppe, oder eine C₁₋₃-Alkoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

5 R^{7a} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₄-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Allyloxy-, Benzyloxy-, Propargyloxy-, C₁₋₄-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, C₃₋₆-Cycloalkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl)-amino-, Arylamino-, Heteroarylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-C₁₋₃-Alkyl-
10 N-(C₃₋₆-cycloalkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Morpholin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, N-C₁₋₃-Alkyl-piperidin-4-yl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-, N-C₁₋₃-Alkylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-C₁₋₃-Alkylcarbonyl-piperazin-1-yl-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-,
15 C₃₋₆-Cycloalkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₅-Alkylsulfonyl)-C₁₋₅-alkylamino-, C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylaminogruppe bedeutet,

20 R^{7b} jeweils unabhängig voneinander eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-, Nitril-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonylgruppe bedeutet,

25 R^{7c} jeweils unabhängig voneinander eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,

30 R^{8a} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkyl-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₃₋₆-Cycloalkylenimino-,

Carboxy-, Nitril-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

5 R^{8b} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe bedeutet,

R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₅-Cycloalkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-, Formyl-, C₁₋₅-Alkylcarbonyl-,
10 C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl- oder C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Arylgruppe“ bevorzugt eine Phenylgruppe zu
15 verstehen ist,

welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituiert sein kann,

20 und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Arylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und
30 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, eine C₃₋₆-Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Reste R^{8a} substituiert sein können,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxygruppe, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminogruppe substituierter Phenylring ankondensiert sein kann

und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten

Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten
5 Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

10

Eine 10. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

15

A eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

20

eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils unabhängig voneinander durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen oder Gruppen R^{7b} oder R^{7c} und/oder eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratomer oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein können und/oder

25

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

30

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonylgruppe oder eine –
 NR^{8c} -Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten – NR^{8c} -Gruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

mit der Maßgabe, daß bei einer Cycloalkyleniminogruppe, bei der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bzw. eine -NR^{8c} -Gruppe ersetzt wurde, die benachbarten Methylengruppen nicht durch einen Substituenten aus der Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7b} oder R^{7c} und/oder bei den nicht der Iminogruppe benachbarten Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe bedeutet, wobei die Ethenylengruppe nicht direkt an ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom gebunden ist und mit einer 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppe kondensiert sein kann,

R^1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R^2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^4 eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkynylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Gruppe R^{7a} oder R^{7b} , eine

C₁₋₄-Alkyloxygruppe, die durch eine Gruppe R^{7b} substituiert ist, eine Mercapto-, C₁₋₅-Alkylsulfanyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

5 eine Gruppe R^{7b},

eine Gruppe R^{7c} oder eine durch R^{7c} substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

10 eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe,

in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil eine Methylengruppe gegebenenfalls durch eine -N(R^{8c})-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -S(O)- oder -S(O)₂-Gruppe ersetzt sein kann, oder

15

in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil zwei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann, oder

20

in der bei 6- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil drei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine substituierte -OC(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann,

25

wobei eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe an einer oder zwei -CH₂-Gruppen durch jeweils eine oder zwei Gruppen R^{8a} substituiert sein kann,

30

mit der Maßgabe, dass eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe, in der zwei Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls

substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind,
ausgeschlossen ist,
bedeutet,

5 R⁵ ein Wasserstoffatom, eine C₂₋₆-Alkenyl- oder C₂₋₆-Alkynylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten

C₁₋₆-Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome

10 ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine

C₁₋₅-Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der

C₁₋₅-Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch

Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein kann,

bedeutet, oder

15

R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind,
eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bilden,

wobei eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe an

20

einem einzelnen Kohlenstoffatom durch eine C₂₋₅-Alkylengruppe

oder gleichzeitig an zwei unterschiedlichen Kohlenstoffatomen

durch eine C₁₋₄-Alkylengruppe unter Bildung eines

entsprechenden Spirocyclus bzw. eines verbrückten Bicyclus

substituiert sein kann,

25

wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkyl- oder C₅₋₈-

Cycloalkenylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen,

entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden

verbrückten Bicyclus durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom

30

oder eine -N(R^{8c})-, oder eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder

Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und/oder

zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer

C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})-, -C(O)O- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, und/oder

5

drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₆₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -OC(O)N(R^{8b})-, -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können,

10

wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome oder ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche C₁₋₅-Alkylgruppen oder Gruppen R^{7a} oder R^{7b} oder Carboxy-C₁₋₅-alkyl-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₅-alkyl-, C₁₋₅-Alkylsulfanyl- oder C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein können,

15

20

wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils eine C₁₋₅-Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7b} substituiert sein können,

25

und 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

30

mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵ gebildete C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bzw. ein wie oben beschriebener, entsprechender Spirocyclus bzw. ein entsprechender verbrückter Bicyclus,

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff

und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

5 in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

10 in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent, der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und
15 Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder

20 in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, und/oder

25 in der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel direkt mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist, das durch eine Doppelbindung mit einem weiteren Kohlenstoffatom verbunden ist, und/oder

30 die einen Cyclus mit drei Ringgliedern enthält, von denen eines oder mehrere der Gruppe Sauerstoff- oder Schwefelatom oder -N(R^{8c})-Gruppe entspricht,

ausgeschlossen ist,

R⁶ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Nitrilgruppe, eine

C₁₋₃-Alkylgruppe, oder eine C₁₋₃-Alkoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

5 R^{7a} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₄-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Allyloxy-, Benzyloxy-, Propargyloxy-, C₁₋₄-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, C₃₋₆-Cycloalkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl)-amino-, Arylamino-, Heteroarylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-C₁₋₃-Alkyl-N-(C₃₋₆-cycloalkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-,
10 Morpholin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, N-C₁₋₃-Alkyl-piperidin-4-yl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-, N-C₁₋₃-Alkylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-C₁₋₃-Alkylcarbonyl-piperazin-1-yl-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-,
15 C₃₋₆-Cycloalkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₅-Alkylsulfonyl)-C₁₋₅-alkylamino-, C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylaminogruppe bedeutet,

20 R^{7b} jeweils unabhängig voneinander eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-, Nitril-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonylgruppe bedeutet,

25 R^{7c} jeweils unabhängig voneinander eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,

30 R^{8a} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkyl-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₃₋₆-Cycloalkylenimino-,

Carboxy-, Nitril-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

5 R^{8b} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe bedeutet,

R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₅-Cycloalkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-, Formyl-, C₁₋₅-Alkylcarbonyl-,
10 C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl- oder C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Arylgruppe“ bevorzugt eine Phenylgruppe zu
15 verstehen ist,

welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituiert sein kann,

20 und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Arylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und
30 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, eine C₃₋₆-Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein

Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

10

und die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Reste R^{8a} substituiert sein können,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxygruppe, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminogruppe substituierter Phenylring ankondensiert sein kann

20

und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten

30

Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten

5 Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

10

Eine 11. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

15

eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils unabhängig voneinander durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen oder Gruppen R^{7b} oder R^{7c} und/oder eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratomer oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein können und/oder

20

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

25

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonylgruppe oder eine R^{8c} -Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten $-NR^{8c}$ -Gruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

30

mit der Maßgabe, daß bei einer Cycloalkyleniminogruppe, bei der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bzw. eine NR^{8c} -Gruppe ersetzt wurde, die benachbarten Methylengruppen nicht durch einen Substituenten aus der Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7b} oder R^{7c} und/oder bei den nicht der Iminogruppe benachbarten Methylengruppen des Cycloalkenyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe bedeutet, wobei die Ethenylengruppe nicht direkt an ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom gebunden ist und mit einer 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppe kondensiert sein kann,

R^1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R^2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^4 eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkynylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Gruppe R^{7d} oder R^{7e} , eine

C₁₋₄-Alkyloxygruppe, die durch eine Gruppe R^{7e} substituiert ist, eine C₁₋₅-Alkylsulfanyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

eine Gruppe R^{7c} oder eine durch R^{7c} substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

5

R⁵ ein Wasserstoffatom, eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkynylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten

10

C₁₋₄-Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine

C₁₋₄-Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der

C₁₋₄-Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch

Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein kann,

15

bedeutet, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bilden,

20

wobei eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe an einem einzelnen Kohlenstoffatom durch eine C₂₋₅-Alkylengruppe oder gleichzeitig an zwei unterschiedlichen Kohlenstoffatomen durch eine C₁₋₄-Alkylengruppe unter Bildung eines entsprechenden Spirocyclus bzw. eines verbrückten Bicyclus substituiert sein kann,

25

wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkyl- oder C₅₋₈-Cycloalkenylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -N(R^{8c})-, oder eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und/oder

30

zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer
C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})-, -
C(O)O- oder oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können,
und/oder

5

drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₆₋₈-
Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -OC(O)N(R^{8b})-, -
N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder
-N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können,

10

wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe bzw.
eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw.
eines entsprechenden verbrückten Bicyclus gegebenenfalls
unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome
oder ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche C₁₋₅-Alkylgruppen
oder Gruppen R^{7d} oder R^{7e} oder C₁₋₅-Alkylsulfanyl- oder
C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein können,

15

wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe
gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils eine C₁₋₅-
Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7e} substituiert sein können,

20

und 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe, die
nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom
gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch
ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7d} substituiert sein
können,

25

mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵
gebildete C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bzw. ein
wie oben beschriebener, entsprechender Spirocyclus bzw. ein
entsprechender verbrückter Bicyclus,

30

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

5 in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

10 in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent, der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem
15 anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder

20 in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, und/oder

in der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel direkt mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist,
25 das durch eine Doppelbindung mit einem weiteren Kohlenstoffatom verbunden ist, und/oder

die einen Cyclus mit drei Ringgliedern enthält, von denen
eines oder mehrere der Gruppe Sauerstoff- oder
30 Schwefelatom oder -N(R^{8c})-Gruppe entspricht,

ausgeschlossen ist,

- R⁶ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Nitril-, Methyl- oder Methoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der Methyl- oder Methoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,
- 5 R^{7a} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₄-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Allyloxy-, Benzyloxy-, Propargyloxy-, C₁₋₄-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonyloxy-, Amino-,
- 10 C₁₋₃-Alkylamino-, C₃₋₆-Cycloalkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl)-amino-, Arylamino-, Heteroarylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-C₁₋₃-Alkyl-N-(C₃₋₆-cycloalkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Morpholin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, N-C₁₋₃-Alkyl-piperidin-4-yl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-, N-C₁₋₃-Alkylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-C₁₋₃-
- 15 Alkylcarbonyl-piperazin-1-yl-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₅-Alkylsulfonyl)-C₁₋₅-alkylamino-, C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-Gruppe bedeutet,
- 20 R^{7b} jeweils unabhängig voneinander eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-, Nitril-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl- oder
- 25 C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonylgruppe bedeutet,
- R^{7c} jeweils unabhängig voneinander eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,
- 30 R^{7d} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₄-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C₁₋₄-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino- oder

C₁₋₅-Alkoxy-carbonylaminogruppe bedeutet,

- 5 R^{7e} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Nitril-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonylgruppe bedeutet,
- 10 R^{8a} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkyl-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₃₋₆-Cycloalkylenimino-, Carboxy-, Nitril-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe
- 15 darstellt,
- R^{8b} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe bedeutet,
- 20 R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₅-Cycloalkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-, Formyl-, C₁₋₅-Alkylcarbonyl-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl- oder C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,
- 25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Arylgruppe“ bevorzugt eine Phenylgruppe zu verstehen ist,
- 30 welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituiert sein kann,
- und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Arylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein

Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den
5 Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

10 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl-, Amino- C_{2-3} -alkyl-,
15 C_{1-3} -Alkylamino- C_{2-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl-, eine C_{3-6} -Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

20 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Reste R^{8a} substituiert sein können,

25

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein
gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-,
Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxygruppe, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-
30 amino- oder C_{3-6} -Cycloalkyleniminogruppe substituierter Phenylring ankondensiert sein kann

und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

- 5 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

- wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-,
10 Alkenyl-, Alkynyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

- 15 und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

- 20 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine 12. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

- 25 A eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

- eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils
unabhängig voneinander durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls
30 durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen
oder Gruppen R^{7b} oder R^{7c} und/oder eine oder zwei nicht der
Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils
durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein

können und/oder

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

5

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonylgruppe oder eine –NR^{8c}-Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten –NR^{8c}-Gruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

10

mit der Maßgabe, daß bei einer Cycloalkyleniminogruppe, bei der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bzw. eine –NR^{8c}-Gruppe ersetzt wurde, die benachbarten Methylengruppen nicht durch einen Substituenten aus der Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

15

oder

20

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a}, R^{7b} oder R^{7c} substituierte C₁₋₄-Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7b} oder R^{7c} und/oder bei den nicht der Iminogruppe benachbarten Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe bedeutet, wobei die Ethenylengruppe nicht direkt an ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom gebunden ist und mit einer 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppe kondensiert sein kann,

25

30 R¹ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Methyl- oder Methoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der Methyl- oder Methoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

5

R^4 eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkynylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,

10

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Gruppe R^{7d} oder R^{7e} , eine C_{1-4} -Alkyloxygruppe, die durch eine Gruppe R^{7e} substituiert ist, eine C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

15

eine Gruppe R^{7c} oder eine durch R^{7c} substituierte C_{1-5} -Alkylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom, eine C_{2-4} -Alkenyl- oder C_{2-4} -Alkynylgruppe,

20

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-4} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein kann,

25

bedeutet, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-8} -Cycloalkyl- oder C_{3-8} -Cycloalkenylgruppe bilden,

30

wobei eine C_{3-8} -Cycloalkyl- oder C_{4-8} -Cycloalkenylgruppe an einem einzelnen Kohlenstoffatom durch eine C_{2-5} -Alkylengruppe

oder gleichzeitig an zwei unterschiedlichen Kohlenstoffatomen durch eine C₁₋₄-Alkylengruppe unter Bildung eines entsprechenden Spirocyclus bzw. eines verbrückten Bicyclus substituiert sein kann,

5

wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkyl- oder C₅₋₈-Cycloalkenylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -N(R^{8c})- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und/oder

10

zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})-, -C(O)O- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, und/oder

15

drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₆₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -OC(O)N(R^{8b})-, -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können,

20

wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome oder eine C₁₋₃-Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7d} oder R^{7e} substituiert sein können,

25

mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵ gebildete C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bzw. ein wie oben beschriebener, entsprechender Spirocyclus bzw. ein entsprechender verbrückter Bicyclus,

30

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

5 in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

10 in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent, der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem
15 anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder

20 in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, und/oder

in der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel direkt mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist,
25 das durch eine Doppelbindung mit einem weiteren Kohlenstoffatom verbunden ist, und/oder

30 die einen Cyclus mit drei Ringgliedern enthält, von denen eines oder mehrere der Gruppe Sauerstoff- oder Schwefelatom oder -N(R^{8c})-Gruppe entspricht,

ausgeschlossen ist,

- R^6 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Methyl- oder Methoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der Methyl- oder Methoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,
- 5 R^{7a} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C_{1-4} -Alkylcarbonyloxy-, C_{1-4} -Alkyloxycarbonyloxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, C_{3-6} -Cycloalkylamino-, N -(C_{1-3} -Alkyl)- N -(C_{3-6} -cycloalkyl)-amino-, Arylamino-, Heteroarylamino-,
10 Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, N - C_{1-3} -Alkyl- N -(C_{3-6} -cycloalkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Morpholin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, N - C_{1-3} -Alkyl-piperidin-4-yl-, 4- C_{1-3} -Alkyl-piperazin-1-yl-, N - C_{1-3} -Alkylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 4- C_{1-3} -Alkylcarbonyl-piperazin-1-yl-,
15 C_{1-5} -Alkylcarbonylamino-, C_{3-6} -Cycloalkylcarbonylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, N -(C_{1-5} -Alkylsulfonyl)- C_{1-5} -alkylamino-, C_{1-5} -Alkoxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonylamino- oder eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylaminogruppe bedeutet,
- 20 R^{7b} jeweils unabhängig voneinander eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-, Nitril-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminosulfonyl- oder C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonylgruppe bedeutet,
- 25 R^{7c} jeweils unabhängig voneinander eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,
- 30 R^{7d} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C_{1-4} -Alkylcarbonyloxy-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino- oder C_{1-5} -Alkoxy-carbonylaminogruppe bedeutet,

5 R^{7e} jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Nitril-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminosulfonylgruppe bedeutet,

10 R^{8a} jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-3} -Alkyl-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, C_{3-6} -Cycloalkylenimino-, Carboxy-, Nitril-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

15 R^{8b} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-5} -Alkylgruppe bedeutet,

20 R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, C_{1-5} -Alkyl-, C_{3-5} -Cycloalkyl-, C_{1-5} -Alkoxy-, Formyl-, C_{1-5} -Alkylcarbonyl-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl- oder C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,

25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Arylgruppe“ bevorzugt eine Phenylgruppe zu verstehen ist,

welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituiert sein kann,

30 und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Arylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein

Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den
5 Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

10 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl-, Amino- C_{2-3} -alkyl-,
15 C_{1-3} -Alkylamino- C_{2-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl-, eine C_{3-6} -Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

20 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Reste R^{8a} substituiert sein können,

25

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein
gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-,
Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxygruppe, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-
30 amino- oder C_{3-6} -Cycloalkyleniminogruppe substituierter Phenylring ankondensiert sein kann

und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

- 5 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

- wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-,
10 Alkynyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

- 15 und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

- deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische
20 und deren Salze.

Eine 13. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

- 25 A eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

- eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils
unabhängig voneinander durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls
durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen
30 oder Gruppen R^{7b} oder R^{7c} und/oder eine oder zwei nicht der
Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils
durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein
können und/oder

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

5 eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten $-NR^{8c}$ -Gruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe
10 ersetzt sein kann,

mit der Maßgabe, daß bei einer Cycloalkyleniminogruppe, bei der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bzw. eine $-NR^{8c}$ -Gruppe ersetzt wurde, die benachbarten
15 Methylengruppen nicht durch einen Substituenten aus der Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

oder

20 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7b} oder R^{7c} und/oder bei den nicht der Iminogruppe benachbarten Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratom
25 Cycloalkyleniminogruppe bedeutet, wobei die Ethenylengruppe nicht direkt an ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom gebunden ist,

R^1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Methyl- oder Methoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der Methyl- oder
30 Methoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können,

R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe,

5 wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-4} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Gruppe R^{7d} oder R^{7e} , eine C_{1-4} -Alkyloxygruppe, die durch eine Gruppe R^{7e} substituiert ist, eine
10 C_{1-4} -Alkylsulfanyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

eine Gruppe R^{7c} oder eine durch R^{7c} substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom,

15

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-4} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine
20 C_{1-4} -Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, substituiert sein kann,
bedeutet, oder

25 R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{4-7} -Cycloalkenylgruppe bilden,

wobei eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{4-7} -Cycloalkenylgruppe an einem einzelnen Kohlenstoffatom durch eine C_{2-5} -Alkylengruppe
30 oder gleichzeitig an zwei unterschiedlichen Kohlenstoffatomen durch eine C_{1-4} -Alkylengruppe unter Bildung eines entsprechenden Spirocyclus bzw. eines verbrückten Bicyclus substituiert sein kann,

5 wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₇-Cycloalkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkenylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -N(R^{8c})- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und/oder

10 zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₄₋₇-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -C(O)O-Gruppe ersetzt sein können,

15 wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome oder eine C₁₋₃-Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7d} oder R^{7e} substituiert sein können,

20 mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵ gebildete C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bzw. ein wie oben beschriebener, entsprechender Spirocyclus bzw. ein entsprechender verbrückter Bicyclus,

25 in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

30 in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

5 in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent, der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder

10 in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, und/oder

15 in der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel direkt mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist, das durch eine Doppelbindung mit einem weiteren Kohlenstoffatom verbunden ist, und/oder

20 die einen Cyclus mit drei Ringgliedern enthält, von denen eines oder mehrere der Gruppe Sauerstoff- oder Schwefelatom oder $-N(R^{8c})$ -Gruppe entspricht,

ausgeschlossen ist,

25 R^6 ein Chlor- oder Bromatom,

R^{7a} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C_{1-4} -Alkylcarbonyloxy-,
30 C_{1-4} -Alkyloxycarbonyloxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Phenylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Morpholin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, N - C_{1-3} -Alkyl-piperidin-4-yl-, 4- C_{1-3} -Alkyl-piperazin-1-yl-, N - C_{1-3} -Alkylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 4- C_{1-3} -

Alkylcarbonyl-piperazin-1-yl-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-,
C₃₋₆-Cycloalkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino-,
C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₅-Alkylsulfonyl)-C₁₋₅-alkylamino- oder
C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-gruppe bedeutet,

5

R^{7b} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-,
Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-,
eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-, Nitril-, Aminosulfonyl-,
C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl- oder
10 C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonylgruppe bedeutet,

R^{7c} jeweils unabhängig voneinander eine Aryl- oder Heteroarylgruppe
bedeutet,

15 R^{7d} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, wobei die
Wasserstoffatome der C₁₋₄-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder
teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C₁₋₄-Alkylcarbonyloxy-,
C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino- oder
C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-gruppe bedeutet,

20

R^{7e} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-,
Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-,
Nitril-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-
aminosulfonylgruppe bedeutet,

25

R^{8a} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkyl-, wobei die
Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome
ersetzt sein können, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, wobei die Wasserstoffatome
gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,
30 Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Nitril-, C₁₋₃-
Alkylaminocarbonyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe
darstellt,

R^{8b} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet,

5 R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₅-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₄-Alkyloxycarbonylgruppe bedeutet,

10 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Arylgruppe“ eine Phenylgruppe zu verstehen ist,

welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituiert sein kann,

15 wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen erwähnte „Heteroarylgruppe“ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Furanyl, Thiophenyl, Thiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl, und im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls ein- bis zweifach durch gleiche oder
20 unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen und R^{8a} substituiert sein kann, wobei die in 5-gliedrigen Heteroarylgruppen enthaltenen NH-Gruppen durch eine Gruppe R^{8b} substituiert sein können,

25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

30 wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

5

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine 14. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen
10 Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

15

eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils unabhängig voneinander durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen oder Gruppen R^{7b} oder R^{7c} und/oder eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein
20 können und/oder

20

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

25

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten $-NR^{8c}$ -Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

30

mit der Maßgabe, daß bei einer Cycloalkyleniminogruppe, bei der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bzw. eine $-NR^{8c}$ -Gruppe ersetzt wurde, die benachbarten

Methylengruppen nicht durch einen Substituenten aus der Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

oder

5

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7b} oder R^{7c} und/oder bei den nicht der Iminogruppe benachbarten Methylengruppen des Cycloalkenyliminoteils durch ein oder zwei
10 Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyliminogruppe bedeutet, wobei die Ethenylengruppe nicht direkt an ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom gebunden ist,

R^1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Bromatom oder eine Methyl- oder
15 Methoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der Methyl- oder Methoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet,
20

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-3} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Gruppe R^{7d} oder R^{7e} , eine
25 C_{1-2} -Alkyloxygruppe, eine C_{1-2} -Alkylsulfanyl-, C_{1-2} -Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

eine Gruppe R^{7c} oder eine durch R^{7c} substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe,

30 R^5 ein Wasserstoffatom, oder eine Methylgruppe bedeutet, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-6} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkenylgruppe bilden,

5 wobei eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkenylgruppe an einem einzelnen Kohlenstoffatom durch eine C₂₋₄-Alkylengruppe oder gleichzeitig an zwei unterschiedlichen Kohlenstoffatomen durch eine C₁₋₄-Alkylengruppe unter Bildung eines entsprechenden Spirocyclus bzw. eines verbrückten Bicyclus substituiert sein kann,

10 wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₆-Cycloalkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkenylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -N(R^{8c})- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

15 mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵ gebildete C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkenylgruppe bzw. ein wie oben beschriebener, entsprechender Spirocyclus bzw. ein entsprechender verbrückter Bicyclus,

20 in der eine Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

25 in der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel direkt mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist, das durch eine Doppelbindung mit einem weiteren Kohlenstoffatom verbunden ist, und/oder

30 die einen Cyclus mit drei Ringgliedern enthält, von denen eines der Gruppe Sauerstoff- oder Schwefelatom oder – N(R^{8c})-Gruppe entspricht,

ausgeschlossen ist,

R^6 ein Chlor- oder Bromatom,

- 5 R^{7a} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-,
 C_{1-4} -Alkylcarbonyloxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Phenylamino-,
Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-,
Morpholin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, N - C_{1-3} -Alkyl-piperidin-4-yl-,
4- C_{1-3} -Alkyl-piperazin-1-yl-, N - C_{1-3} -Alkylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 4- C_{1-3} -
10 Alkylcarbonyl-piperazin-1-yl-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino-,
 C_{3-6} -Cycloalkylcarbonylamino-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonylamino-,
 C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, N -(C_{1-5} -Alkylsulfonyl)- C_{1-5} -alkylamino- oder
 C_{1-5} -Alkoxy-carbonylamino-gruppe bedeutet,
- 15 R^{7b} jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-,
Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-,
eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-,
 C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminosulfonyl- oder
 C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonylgruppe bedeutet,
- 20 R^{7c} jeweils unabhängig voneinander eine Aryl- oder Heteroarylgruppe
bedeutet,
- R^{7d} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, wobei die
25 Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder
teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C_{1-4} -Alkylcarbonyloxy-,
 C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino- oder
 C_{1-5} -Alkoxy-carbonylamino-gruppe bedeutet,
- 30 R^{7e} jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-,
Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-,
Nitril-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-
aminosulfonylgruppe bedeutet,

- 5 R^{8a} jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-3} -Alkyl-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, wobei die Wasserstoffatome
10 R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{3-5} -Cycloalkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Formyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-4} -Alkyloxycarbonylgruppe bedeutet,

15 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Arylgruppe“ eine Phenylgruppe zu verstehen ist,

welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder einen Rest R^{8a} substituiert sein kann,

- 20 wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen erwähnte „Heteroarylgruppe“ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl, Furanyl, Oxazolyl, Tetrazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl, wobei ein oder zwei Kohlenstoffatome oder die in 5-gliedrigen Heteroarylgruppen
25 enthaltenen NH-Gruppe durch eine Gruppe R^{8b} substituiert sein können,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

- 30 wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkyl-

gruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten

5 Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

10

Eine 15. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

15

eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils unabhängig voneinander durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-3} -Alkylgruppen oder Gruppen R^{7b} oder R^{7c} und/oder eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein können und/oder

20

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

25

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten $-NR^{8c}$ -Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

30

mit der Maßgabe, daß bei einer Cycloalkyleniminogruppe, bei der

eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bzw. eine -NR^{8c} -Gruppe ersetzt wurde, die benachbarten Methylengruppen nicht durch einen Substituenten aus der Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

5

oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyliminogruppe bedeutet, wobei die Ethenylengruppe nicht direkt an ein Stickstoffatom gebunden ist,

10

R^1 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet,

15

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-3} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7d} substituiert sein kann,

20

eine Gruppe R^{7c} oder eine durch R^{7c} substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom, oder eine Methylgruppe bedeutet, oder

25

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe bilden,

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-6} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine $\text{-N(R}^{8c}\text{)}$ -Gruppe ersetzt sein kann,

30

mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5 gebildete C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

in der eine Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R^4 und R^5 angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff ersetzt sind,

5

ausgeschlossen ist,

R^6 ein Chlor- oder Bromatom,

10 R^{7a} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Phenylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, oder C_{1-4} -Alkylaminocarbonylaminogruppe bedeutet,

15 R^{7b} jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe bedeutet,

R^{7c} jeweils unabhängig voneinander eine Aryl- oder Heteroarylgruppe
20 bedeutet,

R^{7d} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe bedeutet,

25 R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Formyl-, oder C_{1-3} -Alkylcarbonylgruppe bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Arylgruppe“ eine Phenylgruppe zu verstehen
30 ist,

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen erwähnte „Heteroarylgruppe“ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl

und Pyridinyl,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe

5 Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkyl-

10 gruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes

15 erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20 Eine 16. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15, in denen R^4 und R^5 ungleich Wasserstoff ist.

Eine 17. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen

25 Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 oder 16, in denen R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine cyclische Gruppe bilden, die jeweils wie in der 9., 10., 11., 12., 13., 14. oder 15. Ausführungsform definiert ist.

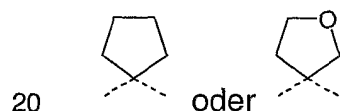
30

Eine 18. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 oder 17, in denen R^4 und R^5 zusammen mit dem

- Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine cyclische Gruppe bilden, die jeweils wie in der 9., 10., 11., 12., 13., 14. oder 15. Ausführungsform definiert ist, wobei bei der cyclischen Gruppe bzw. dem entsprechenden verbrückten Bicyclus bzw. dem Spirocyclus gemäß den erwähnten Maßgaben eine
- 5 Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine $N(R^{8c})$ -Gruppe ersetzt ist.

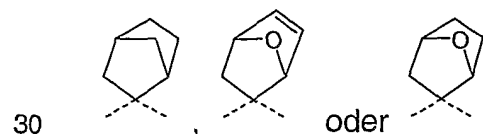
- Eine 19. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17 oder 18, in denen R^4 und R^5 zusammen mit dem
- 10 Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine cyclische Gruppe bilden, die wie in der 9., 10., 11., 12., 13. oder 14. Ausführungsform beschrieben durch entsprechende Substitution einen verbrückten Bicyclus oder eine spirocyclische Gruppe darstellt.

- 15 Eine 20. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 oder 18, in denen R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine cyclische Gruppe



darstellt.

- Eine 21. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen
- 25 Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18 oder 19, in denen R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine verbrückte bicyclische Gruppe



darstellt.

Eine 22. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen
5 Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen
9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 oder 21, in denen
A eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

10 eine Methylengruppe des Cycloalkyleniminoteils durch eine
gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-
amino-, eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkylenimino-,
C₁₋₃-Alkylcarbonylamino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-
substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

15 bedeutet.

Eine 23. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen
Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen
9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 oder 22, in denen
20 A eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen
Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine –
NR^{8c}-Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe
25 benachbart zu einer vorstehend erwähnten –NR^{8c}-Gruppe durch eine
Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeutet.

30 Eine 24. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen
Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen
9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 und 23, in denen R⁶ ein
Bromatom bedeutet.

Eine 25. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den Ausführungsformen 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 und 23, in denen R⁶ ein Chloratom bedeutet.

Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

- 10 (1) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (2) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid ,
- (3) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*S*)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 15 (4) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-methoxy-1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (5) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 20 (6) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (7) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (8) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 25 (9) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (10) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 30 (11) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (12) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,

- (13) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(thiazolidin-3-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (14) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-dimethylaminomethylpyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 5 (15) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (16) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methylpyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 10 (17) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (18) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (19) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-chlor-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 15 (20) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(1-methylpiperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (21) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(1-methyl-1,4-diazepan-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 20 (22) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (23) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*S*)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (24) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid,
- 25 (25) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-methylsulfanyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid,
- (26) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-butyl}-amid,
- 30 (27) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-methyloxycarbonyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid,
- (28) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-dimethylaminocarbonyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid,

- (29) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-phenyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (30) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-(thiophenyl-3-yl)-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid,
- 5 (31) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{5-dimethylamino-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-pentyl}-amid,
- (32) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclopentyl}-amid,
- (33) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclopentyl}-amid,
- 10 (34) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclohexyl}-amid,
- (35) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-chlor-4-(2-oxo-piperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 15 (36) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (37) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{4-[3-brom-4-(2-oxo-piperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydropyran-4-yl}-amid,
- (38) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{4-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydropyran-4-yl}-amid,
- 20 (39) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-4-[3-trifluormethyl-4-(2-oxo-piperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-piperazin-4-yl}-amid,
- (40) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-4-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-piperazin-4-yl}-amid,
- 25 (41) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methoxy-4-(2-oxo-piperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cycloheptyl}-amid,
- (42) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (43) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 30 (44) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-1-phenyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid,
- (45) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-

- carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclobut-1-yl}-amid,
- (46) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (47) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-[1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl]-1-
5 [3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (48) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-[pyridin-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (49) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-[pyridin-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 10 (50) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-[1*H*-imidazol-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (51) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (52) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
15 (53) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclopent-1-yl}-amid,
- (54) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[2-fluor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 20 (55) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (56) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (57) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-
25 {pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (58) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (59) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(5-oxo-
30 [1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (60) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (61) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-formyl-

- piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (62) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (63) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-
5 hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (64) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (65) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-
10 amid,
- (66) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (67) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 15 (68) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (69) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (70) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 20 (71) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{3-hydroxy-prop-1-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (72) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 25 (73) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*,4*R*)-2-methoxycarbonyl-4-hydroxy-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (74) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 30 (75) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-aminocarbonyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (76) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,

- (77) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (78) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-{3-butyl-ureido}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 5 (79) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{dimethylaminocarbonyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (80) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{methylaminocarbonyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 10 (81) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methoxycarbonyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (82) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*R*)-2-aminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 15 (83) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-{1-butyl-sulfonylamino}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (84) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-hydroxy-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (85) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 20 (86) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{pyridin-3-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (87) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{4-dimethylamino-but-1-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 25 (88) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*R*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (89) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(thiomorpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 30 (90) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methyl-morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (91) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*R*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,

- (92) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{2-diethylamino-eth-1-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (93) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-methyl-
5 [1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (94) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(thiazolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (95) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 10 (96) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(azepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (97) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3,3-dimethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (98) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-ethyl-
15 piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (99) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (100) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{*N*-ethyl-*N*-methyl-amino-methyl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-
20 amid,
- (101) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{3-dimethylamino-prop-1-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (102) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{piperidin-
25 1-yl-methyl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (103) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{methoxycarbonyl-methyl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (104) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-hydroxyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 30 (105) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-methoxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (106) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,

- (107) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*R*)-2-{phenylamino-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 5 (108) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (109) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (110) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 10 (111) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-aminocarbonyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (112) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-hydroxyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (113) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 15 (114) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methyl-4-phenyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (115) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 20 (116) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (117) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-{4-diethylamino-but-1-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 25 (118) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-{dimethylamino-methyl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (119) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{pyridin-2-yl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 30 (120) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{pyridin-4-yl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (121) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{phenylamino-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-

amid,

- (122) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(4-ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 5 (123) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (124) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 10 (125) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (126) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (127) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 15 (128) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (129) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 20 (130) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (131) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 25 (132) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (133) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (134) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 30 (135) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (136) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,

- (137) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-chlor-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
- (138) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-chlor-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (139) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
- (140) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
- (141) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
- (142) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-chlor-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
- deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, wobei die Verbindungen
- (1) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (2) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (3) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*S*)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (4) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-methoxy-1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (5) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*S*)-2-methoxy-1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (6) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (7) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (8) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,

- (9) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (10) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 5 (11) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (12) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-dimethylaminomethylpyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 10 (13) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methylpyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (14) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (15) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 15 (16) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-chlor-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (17) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(1-methylpiperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 20 (18) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(1-methyl-1,4-diazepan-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (19) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (20) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*S*)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 25 (21) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid,
- (22) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-butyl}-amid,
- 30 (23) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-methyloxycarbonyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid,
- (24) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-dimethylaminocarbonyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid,

- (25) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-phenyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (26) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-(thiophenyl-3-yl)-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid,
- 5 (27) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{5-dimethylamino-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-pentyl}-amid,
- (28) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclopentyl}-amid,
- (29) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclohexyl}-amid,
- 10 (30) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-chlor-4-(2-oxo-piperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (31) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 15 (32) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{4-[3-brom-4-(2-oxo-piperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydropyran-4-yl}-amid,
- (33) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{4-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydropyran-4-yl}-amid,
- (34) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-4-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-piperazin-4-yl}-amid,
- 20 (35) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (36) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 25 (37) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-1-phenyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid,
- (38) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclobut-1-yl}-amid,
- (39) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 30 (40) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-[1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (41) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-[pyridin-4-yl]-1-[3-methyl-4-

- (pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (42) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-[pyridin-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (43) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-[1*H*-imidazol-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 5 (44) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (45) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 10 (46) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclopent-1-yl}-amid,
- (47) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[2-fluor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (48) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 15 (49) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (50) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 20 (51) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (52) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 25 (53) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (54) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (55) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 30 (56) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (57) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-

- methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (58) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 5 (59) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (60) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (61) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-10 [1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (62) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (63) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 15 (64) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(thiomorpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (65) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(thiazolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (66) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3,6-dihydro-20 2*H*-pyridin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (67) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(azepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (68) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 25 (69) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (70) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (71) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{pyridin-4-yl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 30 (72) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{phenylamino-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,

- (73) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (74) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 5 (75) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (76) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 10 (77) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (78) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (79) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 15 (80) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (81) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 20 (82) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (83) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 25 (84) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (85) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (86) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 30 (87) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-chlor-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,

- (88) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-chlor-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
 (89) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
 5 (90) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
 (91) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
 (92) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-chlor-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
 10

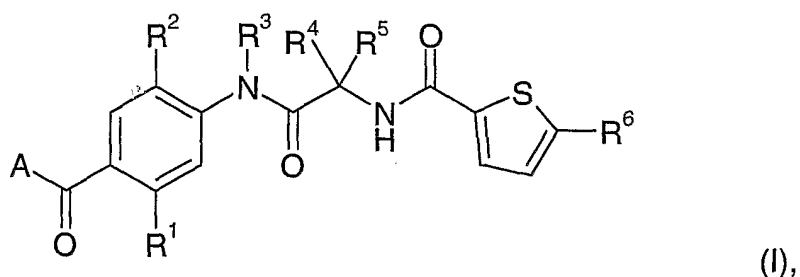
deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze besonders bevorzugt sind.

15

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- 1) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

20

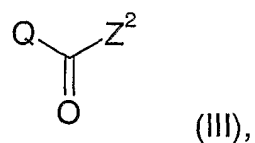


in der A und R¹ bis R⁶ wie eingangs erwähnt definiert sind bedeutet:

- 25 i) Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

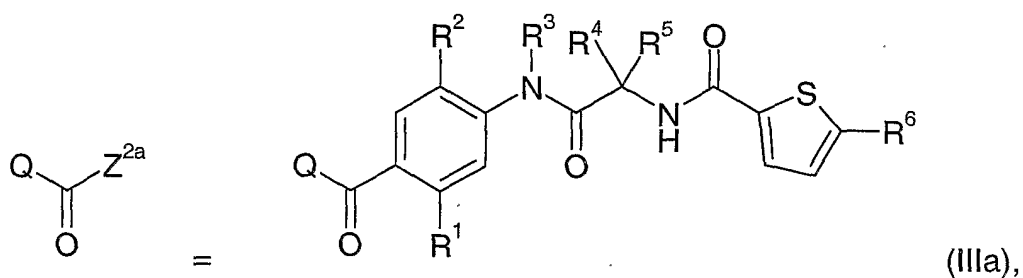
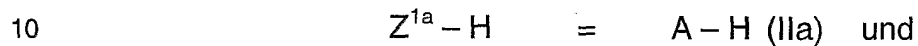


mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

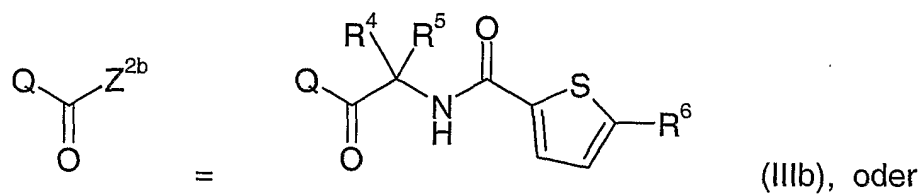


wobei folgende Kombinationen von Ausgestaltungen für die allgemeinen
 5 Formeln (II) und (III) zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen,
 woraus sich auch die Definition für Z^1 und Z^2 für die jeweiligen Kombinationen
 ergibt:

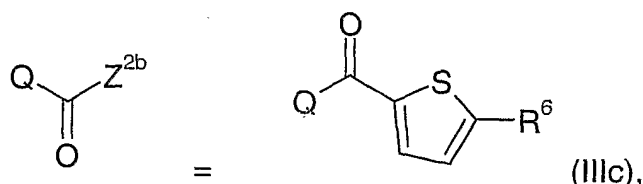
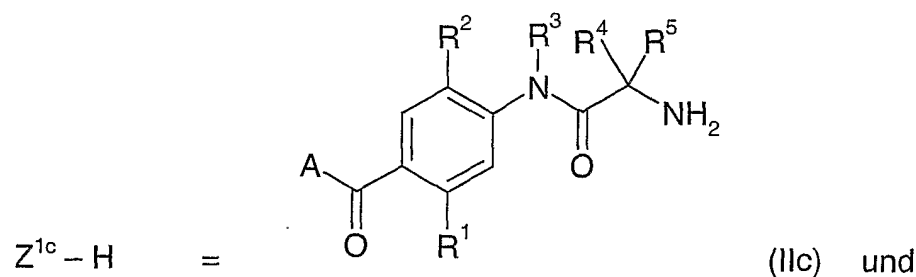
a)



b)



c)



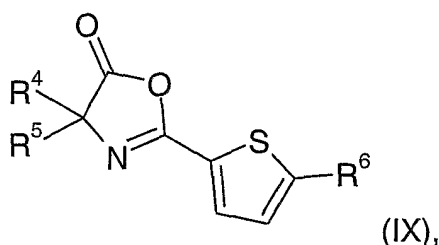
- 5 wobei in obigen allgemeinen Formeln A und R¹ bis R⁶ wie eingangs erwähnt definiert sind und Q eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe darstellt.

Die Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid
 10 oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril, Dimethylformamid, Natronlauge oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10
 15 und 160°C, durchgeführt.

Die Acylierung kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von
 20 Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid/*N*-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, *N,N*-Carbonyldiimidazol, *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyl-
 25 uroniumtetrafluorborat/*N*-Methylmorpholin, *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyl-uroniumtetrafluorborat/*N*-Ethyl-diisopropylamin, *O*-

Pentafluorophenyl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat/Triethylamin, *N,N*-Thionylidiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

- ii) Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IIb), in der A und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind, mit einem reaktiven Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel



in der R⁴ bis R⁶ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind.

- Die Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Hexamethyldisiloxan, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-C₁₋₅-Alkylmorpholin, *N*-C₁₋₅-Alkylpiperidin, *N*-C₁₋₅-Alkylpyrrolidin, Triethylamin, Pyridin, gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Aluminiumchlorid, Zinkiodid, Zinkchlorid, Bortrifluorid, Titan(IV)chlorid oder Trimethylaluminium bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, beispielsweise unter Verwendung eines Mikrowellenofens, durchgeführt.

- Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIII) können aus Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Hexamethyldisiloxan, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Pyridin, gegebenenfalls in

Gegenwart von *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid/*N*-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, *N,N*-Carbonyldiimidazol, *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyluroniumtetrafluorborat/*N*-Methylmorpholin, *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyl-uroniumtetrafluorborat/*N*-Ethyl-diisopropylamin, oder in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Hexamethyldisiloxan, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Ameisensäure, Essigsäure, Acetanhydrid oder Propionsäure, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, hergestellt werden.

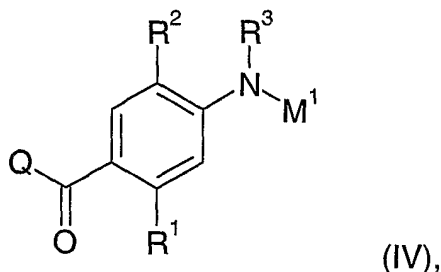
Weitere Verfahren zur Amidkupplung sind beispielsweise in P.D. Bailey, I.D. Collier, K.M. Morgan in "Comprehensive Functional Group Interconversions", Vol. 5, Seite 257ff., Pergamon 1995 beschrieben.

2) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb):

a) Acylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel

A – H (IIa)

mit Verbindungen der allgemeinen Formel

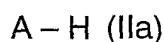


wobei A und R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, Q eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe, und M¹ eine Schutzgruppe, die gegebenenfalls

nachfolgend abgespalten wird, darstellt.

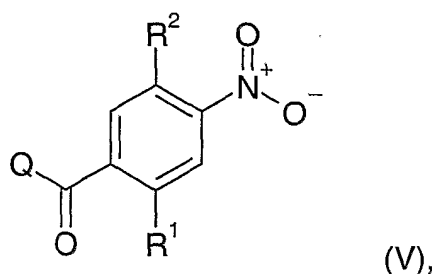
Die Acylierung wird wie für die unter 1)i) dargestellten Fälle durchgeführt.

- 5 b) Acylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel



mit Verbindungen der allgemeinen Formel

10



- 15 gefolgt von Reduktion der Nitrogruppe und gegebenenfalls reduktiver Aminierung zur Einführung einer Alkylgruppe für R^3 , wobei A und R^1 bis R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind, Q eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe, und M^1 eine Schutzgruppe, die nachfolgend abgespalten wird, darstellt.

- 20 Die Acylierung wird wie für die unter 1)i) dargestellten Fälle durchgeführt. Die Reduktion der Nitrogruppe wird beispielsweise zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Acetanhydrid mit unedlen Metallen wie Eisen, Zink, 25 Zinn oder Schwefelverbindungen wie Ammoniumsulfid, Natriumsulfid oder Natriumdithionit oder durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff, beispielsweise unter einem Druck zwischen 0.5 und 100 bar, vorzugsweise jedoch zwischen 1 und 50 bar, oder mit Hydrazin als Reduktionsmittel, zweckmäßigerweise in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise

Raney-Nickel, Palladiumkohle, Platinoxid, Platin auf Mineralfaser oder Rhodium, oder mit komplexen Hydriden wie Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie

5 Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Pentan, Hexan, Cyclohexan, Heptan, Benzol, Toluol, Xylol, Ethylacetat, Methylpropionat, Glykol, Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, *N*-Methylpyrrolidinon, oder aber *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-C₁₋₅-Alkylmorpholin, *N*-C₁₋₅-Alkylpiperidin, *N*-C₁₋₅-Alkylpyrrolidin, Triethylamin, Pyridin, beispielsweise bei Temperaturen

10 zwischen -30 und 250°C, vorzugsweise jedoch zwischen 0 und 150°C, durchgeführt.

Die reduktive Aminierung wird mit dem entsprechenden R³-Aldehyd (Formaldehyd bzw. Paraformaldehyd für R³ = Methyl, Acetaldehyd bzw. Paraldehyd für R³ = Ethyl, Propionaldehyd für R³ = Propyl) wird

15 zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, *tert*.-Butyl-methyl-ether, Ethylenglykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, *N*-Methylpyrrolidinon, Tetralin, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Chloroform oder

20 Tetrachlormethan, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C, vorzugsweise jedoch zwischen -10 und 150°C, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natrium-*tert*.-butylat, Kalium-*tert*.-butylat, Natrium-*tert*.-butyldimethyl-silanoat, Kaliumhexamethyldisilazan, Lithiumdiisopropylamid, Kaliumcarbonat, Rubidiumcarbonat,

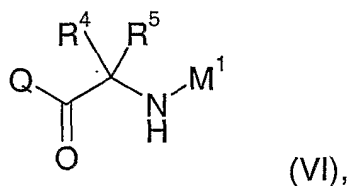
25 Cäsiumcarbonat, Kaliumphosphat, Natriumhydrid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Komplexbildners wie 18-Krone-6-Ether durchgeführt, gefolgt von Reduktion des dabei entstehenden Imids durch Hydrierung mit Wasserstoff, beispielsweise unter einem Druck zwischen 0.5 und 100 bar, vorzugsweise jedoch zwischen 1 und 50 bar, zweckmäßigerweise in Gegenwart eines

30 Katalysators wie beispielsweise Raney-Nickel, Palladiumkohle, Platinoxid, Platin auf Mineralfaser oder Rhodium, oder mit komplexen Hydriden wie Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und

250°C, vorzugsweise jedoch zwischen 0 und 150°C.

3) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc):

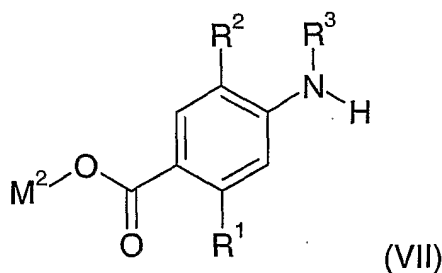
- 5 a) Acylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb) mit Verbindungen der allgemeinen Formel



- 10 wobei A und R¹ bis R⁵ wie eingangs erwähnt definiert sind, Q eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe, und M¹ eine Schutzgruppe, die nachfolgend gegebenenfalls abgespalten wird, darstellt.

- 15 Die Acylierung wird wie für die unter 1)i) dargestellten Fälle durchgeführt.

- b) Acylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel



20

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe M² und Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IIa) durch die so erhaltene Verbindung und gegebenenfalls abschließende Abspaltung der Schutzgruppe M¹,

25

wobei A und R¹ bis R⁵ wie eingangs erwähnt definiert sind, Q eine

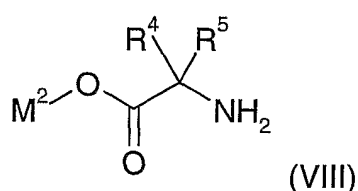
Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe, und M¹ sowie M² Schutzgruppen darstellen.

Die Acylierungen werden wie unter 1)i) beschrieben durchgeführt.

5

4) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIb):

Acylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel



10

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIc) und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe M² und Umwandlung in eine reaktives Carbonsäurederivat der Formel (IIIb),

15

wobei R⁴ bis R⁶ wie eingangs erwähnt definiert sind, Q eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe, und M² eine Schutzgruppe, die nachfolgend gegebenenfalls abgespalten wird, darstellt.

20 Die Acylierung wird wie unter 1)i) beschrieben durchgeführt.

5) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa):

a) Acylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIb), wobei R¹ bis R⁶ wie eingangs erwähnt definiert sind, Q eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe, und M² eine Schutzgruppe, die nachfolgend gegebenenfalls abgespalten wird, darstellt.

25

30 Die Acylierung wird wie für die unter 1)i) dargestellten Fälle durchgeführt.

- b) Acylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe M¹ und Acylierung der so erhaltenen Verbindung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IIIc) und gegebenenfalls abschließende Abspaltung der Schutzgruppe M², wobei R¹ bis R⁶ wie eingangs erwähnt definiert sind, Q jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe, und M¹ sowie M² Schutzgruppen darstellen.

Die Acylierungen werden wie unter 1)i) beschrieben durchgeführt.

- Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden. Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Methoxy-, Benzyloxy-, Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, *tert.*-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, *tert.*-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

- als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, *tert.*-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

- Weitere Schutzgruppen und deren Abspaltung sind in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure
5 oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z. B. in Gegenwart von Iodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

10 Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer
15 Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines
20 Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung einer Methoxygruppe erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart
25 Bortribromid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -35 und -25°C.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

30

Die Abspaltung eines *tert.*-Butyl- oder *tert.*-Butoxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie

Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder *n*-
5 Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in
10 einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem
15 Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

20 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der
25 allgemeinen Formel I mit mindestens zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

30 Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung

Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den
5 reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di- α -Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder
10 Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze,
15 insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder
20 Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gegebenenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die
25 pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

30 Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche

- vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und/oder auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Urokinase,
- 5 Faktor VIIa, Faktor IXa, Faktor XIa und Faktor XIIa.

Die im Experimentellen Teil angeführten Verbindungen wurden auf ihre Wirkung auf die Hemmung des Faktors Xa wie folgt untersucht:

10 Methodik:

- Enzymkinetische Messung mit chromogenem Substrat. Die durch humanen Faktor Xa aus dem farblosen chromogenen Substrat freigesetzte Menge an *p*-Nitroanilin (pNA) wird photometrisch bei 405 nm bestimmt. Sie ist proportional der Aktivität des eingesetzten Enzyms. Die Hemmung der Enzymaktivität durch
- 15 die Testsubstanz (bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle) wird bei verschiedenen Testsubstanz-Konzentrationen ermittelt und hieraus die IC_{50} berechnet als diejenige Konzentration, die den eingesetzten Faktor Xa um 50 % hemmt.

20 Material:

- Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer (100 mMol) und Natriumchlorid (150 mMol), pH 8.0 plus 1 mg/ml Human Albumin Fraction V, Proteasefrei

- Faktor Xa (Calbiochem), Spez. Aktivität: 217 IU/mg, Endkonzentration: 7 IU/ml
- 25 pro Reaktionsansatz

Substrat S 2765 (Chromogenix), Endkonzentration: 0.3 mM/l (1 KM) pro Reaktionsansatz

- 30 Testsubstanz: Endkonzentration 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 μ Mol/l

Durchführung: 10 μ l einer 23.5-fach konzentrierteren Ausgangslösung der

Testsubstanz bzw. Lösungsmittel (Kontrolle), 175 µl TRIS/HSA-Puffer und 25 µl Faktor Xa-Gebrauchslösung von 65.8 U/L werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 25 µl S 2765-Gebrauchslösung (2.82 mMol/L) wird die Probe im Photometer (SpectraMax 250) bei 405 nm für 600 Sekunden bei 5 37°C gemessen.

Auswertung:

1. Ermittlung der maximalen Zunahme (deltaOD/Minuten) über 21 Messpunkte.
- 10 2. Ermittlung der %-Hemmung bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle.
3. Erstellen einer Dosiswirkungskurve (%-Hemmung vs Substanzkonzentration).
- 15 4. Ermittlung der IC₅₀ durch Interpolation des X-Wertes (Substanzkonzentration) der Dosiswirkungskurve bei Y = 50 % Hemmung.
- 20 Alle getesteten Verbindungen zeigten IC₅₀-Werte, die kleiner als 100 µmol/L sind.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind im allgemeinen gut verträglich.

25 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Vorbeugung und Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, 30 der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen, sowie Vorbeugung und Behandlung von Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung und der schweren Sepsis, der

Verhinderung und Prophylaxe der DVT in Patienten mit Exacerbation der COPD, der Behandlung der ulcerativen Colitis, der Prophylaxe und Behandlung der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts.

5

Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, Staphylokinase oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Prophylaxe und
10 Behandlung von ischämischen Vorfällen in Patienten mit allen Formen der koronaren Herzerkrankung, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von Tumoren und von Entzündungsprozessen, z.B. bei der Behandlung der pulmonalen Fibrose, zur Prophylaxe und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, zur Verhütung oder Verhinderung von Fibrin-abhängigen
15 Gewebsadhäsionen und/oder Narbengewebebildung sowie zur Förderung von Wundheilungsprozessen geeignet.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich außerdem die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur
20 Behandlung der Alzheimer- und Parkinson'schen Krankheit. Eine Rationale dafür ergibt sich zum Beispiel aus folgende Befunden, aus denen man schließen kann, dass Thrombinhemmer bzw. Faktor Xa Hemmer, durch Hemmung der Thrombinbildung bzw. -aktivität, wertvolle Medikamente in der Behandlung der Alzheimer- und Parkinson'schen Krankheit darstellen könnten.
25 Klinische und experimentelle Studien legen nahe, dass neurotoxische Mechanismen, beispielsweise die mit der Aktivierung von Proteasen der Gerinnungskaskade einhergehende Entzündung, beteiligt ist am Absterben von Neuronen infolge von Hirntraumata. Verschiedene Studien deuten auf eine Beteiligung von Thrombin bei neurodegenerativen Prozessen hin,
30 beispielsweise infolge eines Schlaganfalls, wiederholter Bypassoperation oder traumatischen Hirnverletzungen. Eine erhöhte Thrombinaktivität konnte beispielsweise noch Tage nach peripherer Nervenverletzung nachgewiesen werden. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Thrombin eine

- Neuritenretraktion, sowie Glia-Proliferation, und Apoptose in Primärkulturen von Neuronen und Neuroblastomzellen hervorruft (zur Übersicht siehe: *Neurobiol. Aging* **2004**, 25(6), 783-793). Darüberhinaus deuten verschiedene in vitro Studien an Gehirnen von Patienten mit Alzheimer-Krankheit darauf hin, dass
- 5 Thrombin in der Pathogenese dieser Krankheit eine Rolle spielt (*Neurosci. Lett.* **1992**, 146, 152-54). Eine Anreicherung immunreaktiven Thrombins konnte in Neuriten-Plaques in Gehirnen von Alzheimer-Patienten nachgewiesen werden. In vitro wurde gezeigt, dass Thrombin ebenfalls eine Rolle bei der Regulation und Stimulation der Produktion des "Amyloid Precursor Proteins" (APP) spielt
- 10 sowie bei der Spaltung des APP in Fragmente, welche in den Amyloid-Plaques im Gehirn von Alzheimer-Patienten nachgewiesen werden können. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die thrombin-induzierte mikrogliale Aktivierung in vivo zur Degeneration von nigralen dopaminergen Neuronen führt. Diese Befunde lassen den Schluss zu, dass mikrogliale Aktivierung -ausgelöst durch
- 15 endogene Substanz(en) wie beispielsweise Thrombin- beteiligt sind am neuropathologischen Prozess des Zelltodes dopaminergere Neurone, wie er bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit vorkommt (*J. Neurosci.* **2003**, 23, 5877-86).
- 20 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0.01 bis 3 mg/kg, vorzugsweise 0.03 bis 1.0 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.03 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich.
- 25 Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon,
- 30 Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten,

Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

- Die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze können therapeutisch in Kombination mit Acetylsalicylsäure, mit Inhibitoren der
- 5 Plättchen-Aggregation wie Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (z.B. Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Roxifiban), mit physiologischen Aktivatoren und Inhibitoren des Gerinnungssystems und deren rekombinanter Analoga (z.B. Protein C, TFPI, Antithrombin), mit Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation (z.B. Clopidogrel, Ticlopidin), mit P_2T -Rezeptorantagonisten (z.B. Cangrelor)
- 10 oder mit kombinierten Thromboxan Rezeptorantagonisten/Synthetaseinhibitoren (z.B. Terbogrel) eingesetzt werden.
- 15 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne diese jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Experimenteller Teil

- 20 Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel Schmelzpunkte, IR-, UV-, ^1H -NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R_f -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f -Werte wurden unter Verwendung von
- 25 DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Reversed-Phase-8 (RP-8) ermittelten R_f -Werte wurden unter Verwendung von DC-Fertigplatten RP-8 F_{254s} (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.15684) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fließmitteln angegebenen
- 30 Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Zu chromatographischen Reinigungen wurde Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 μm) verwendet. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Stereoisomere oder um Enantiomeren-

/Diastereomerengemische handelt.

Die HPLC-MS 1-Daten wurden unter den folgenden Bedingungen erzeugt:

- 5 Waters Alliance 2690 HPLC, Waters 2700 Autosampler, Waters 996
Diodenarraydetector

Als mobile Phase wurde eingesetzt:

A: Wasser mit 0.13% TFA

B: Acetonitril mit 0.10% TFA

10

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
0.0	95	5	1.00
0.1	95	5	1.00
3.1	2	98	1.00
15 4.5	2	98	1.00
5.0	95	5	1.00

Als stationäre Phase diente eine Säule Waters, Xterra MS C₁₈ 2.5 µm, 4.6 mm x 30 mm, (Säulentemperatur: konstant bei 25°C).

20

Die Diodenarraydetektion erfolgte im Wellenlängenbereich 210-500 nm.

Die HPLC-MS 2-Daten wurden, soweit angegeben, unter den folgenden Bedingungen erzeugt:

- 25 HP 1100 mit quaternärer Pumpe, Gilson G215 Autosampler, HP Diodenarray-
detektor, Waters ZQ2000 Massenspektrometer.

Als mobile Phase wurde eingesetzt:

A: Wasser mit 0.1% TFA

B: Acetonitril mit 0.1% TFA

30

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
0.00	95	5	1.0
0.40	95	5	1.0

4.00	2	98	1.0
4.35	2	98	1.0
4.50	95	5	1.0

- 5 Als stationäre Phase diente eine Säule Waters X-Terra™ MS C₁₈ 3.5μm, 4.6 mm x 50 mm (Säulentemperatur konstant bei 40°C).

Die Diodenarraydetektion erfolgte in Wellenlängenbereich 210-550 nm Bereich der massenspektrometrischen Detektion: m/z 120 bis m/z 1000.

10

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

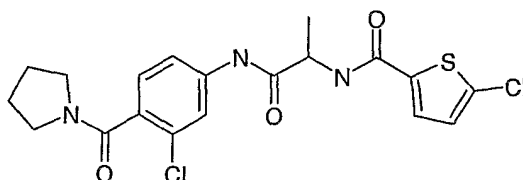
	Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
15	DIPEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin
	DMSO	Dimethylsulfoxid
	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
	ges.	gesättigt
	h	Stunde(n)
20	HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
	i. Vak.	im Vakuum
	konz.	Konzentriert
	min	Minute(n)
25	NMM	<i>N</i> -Methyl-morpholin
	NMP	<i>N</i> -Methyl-pyrrolidin-2-on
	<i>o</i>	ortho
	PfTU	<i>O</i> -Pentafluorophenyl- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
30	PPA	Propanphosphonsäurecycloanhydrid
	quant.	quantitativ
	R _f	Retentionsfaktor
	R _t	Retentionszeit

	<i>rac.</i>	Racemisch
	TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N,N</i> -tetramethyluroniumtetrafluorborat
	TEA	Triethylamin
	TFA	Trifluoressigsäure
5	THF	Tetrahydrofuran
	<i>tert.</i>	tertiär
	Σ	Ausbeute über alle analog durchgeführten beschriebenen Stufen

Beispiel 1

10

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-(1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbonyl]-ethyl)-amid



15

(a) 3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-1-nitro-benzol

9.92 g (49.2 mmol) 2-Chlor-4-nitro-benzoesäure werden in 200 ml THF unter Rühren bei Raumtemperatur mit 16.94 g (52.8 mmol) TBTU und 18.4 ml DIPEA versetzt und 15 min gerührt. Anschließend werden 4.0 ml (3.41 g, 48.0 mmol)

20 Pyrrolidin zugegeben und die Mischung für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, mit 2-molarer Salzsäure und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Ausbeute: 11.56 g (95 %)

25

R_f -Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{11}H_{11}ClN_2O_3$ (254.67)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 255/257 (Chlorisotope)

(b) 3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

30

10.10 g (40.0 mmol) 3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-1-nitro-benzol wird in 150 ml Methanol mit 5 ml (5.15 g, 100 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 2.00

g Raney-Nickel zugefügt. Unter Rühren bei Raumtemperatur werden über 36 Stunden portionsweise insgesamt 9 ml (9.29 g, 186 mmol) Hydrazinhydrat und 9.00 g Raney-Nickel zugegeben, dann filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in Aceton aufgenommen und erneut filtriert. Das Filtrat wird
5 i. Vak. eingengt, in Aceton gelöst und im Eisbad gekühlt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 6.20 g (69 %)

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₁₁H₁₃ClN₂O (224.69)

10 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 225/227 (Chlorisotope)

(c) 2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-propionsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure und 2-Aminopropionsäure-methylester mit TBTU und NMM in THF.

15 Ausbeute: 81%

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

C₉H₁₀ClNO₃S (247.70)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 248/250 (Chlorisotope)

20 (d) 2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-propionsäure

3.80 g (15.3 mmol) 2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-propionsäure-methylester werden in 15.5 ml (15.5 mmol) 1-molarer wäßriger Natronlauge suspendiert mit 15 ml Ethanol versetzt und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand mit
25 Eiswasser versetzt, mit Diethylether extrahiert, die wäßrige Phase in eine Eis/Essigsäure-Mischung gegossen und der entstehende Niederschlag abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser wird der Niederschlag bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 2.90 g (81%)

30 R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 1:2)

C₈H₈ClNO₃S (233.67)

(e) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl)-

carbonyl)-phenylcarbamoylethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-propionsäure und 3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin mit TBTU und NMM in DMF.

5 Ausbeute: 77 %

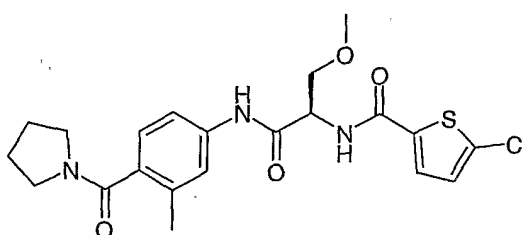
R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 1:2)

C₁₉H₁₉Cl₂N₃O₃S (440.34)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 440/442/444 (Chlorisotope)

10 Beispiel 2

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-[(1*R*)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoylethyl]-amid



15

(a) (2*R*)-2-Boc-Amino-3-methoxy-propionsäure

In eine Mischung aus 740 ml THF und 60 ml Methanol wird unter Kühlen im Isopropanol/Trockeneis-Bad portionsweise 20 g (ca. 0.5 mol) Natriumhydrid
 20 eingetragen und danach für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 20.52 g (100 mmol) *N*-Boc-*D*-Serin in 100 ml THF werden mit der Hälfte der so erhaltenen Natriummethanolat-Lösung versetzt und für eine Stunde bei Raumtemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt. Dann werden 10 ml (22.80 g, 0.16 mol) Iodmethan zugesetzt und nochmals eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.
 25 Anschließend wird die verbliebene Hälfte der Natriummethanolat-Lösung zugesetzt, nochmals eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, und dann 20 ml (45.60 g, 0.32 mol) Iodmethan zugesetzt. Daraufhin wird 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Diethylether
 30 extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Citronensäure-Lösung auf pH 4 gebracht

und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan und Wasser

aufgenommen, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen

- 5 Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird i. Vak. vollständig eingengt.

Ausbeute: 6.15 g (28 %)

R_f -Wert: 0.45 (RP-8; Methanol / 5%ige Natriumchlorid-Lösung = 7:3)

$C_9H_{17}NO_5$ (219.24)

- 10 Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 220

(b) N-Acetyl-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

25.0 g (124 mmol) N-Acetyl-4-amino-2-methyl-benzoesäure werden in 1000 ml Dichlormethan mit 3 Tropfen DMF versetzt und unter Rühren und Kühlen im

- 15 Eisbad eine Lösung von 21.0 ml (30.56 g, 241 mmol) Oxalylchlorid in 100 ml TEA zugetropft. Anschließend wird für 4.5 Stunden auf 50°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat i. Vak. vollständig eingengt. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan aufgenommen und diese Lösung einer Mischung aus 10.4 ml (8.86 g, 125 mmol) Pyrrolidin und 34.4 ml (25.0 g, 247
- 20 mmol) TEA in 500 ml Dichlormethan unter Rühren und Kühlen im Eisbad zugetropft. Die Mischung wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren wird das Filtrat mit 1-molarer Salzsäure und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Aktivkohle versetzt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel
- 25 gereinigt.

Ausbeute: 9.50 g (31 %)

R_f -Wert: 3.32 min

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246.31)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 247

30

(c) 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

2.00 g (7.31 mmol) N-Acetyl-2-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin wird in 50 ml 6-molarer Salzsäure für 25 min auf 105°C erhitzt. Die Reaktionsmischung

wird in Eiswasser eingegossen, filtriert und das Filtrat mit Natriumchlorid und konz. Ammoniak-Lösung versetzt, bis sich pH 9 einstellt. Anschließend wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbges. und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether versetzt und verrieben, der feste Niederschlag abgesaugt und an der Luft getrocknet. Durch Einengen der Mutterlauge wird restliches Produkt gewonnen.

Ausbeute: 1.20 g (70 %)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol = 9:1 + 1% konz. Ammoniak-Lösung)

C₁₂H₁₆N₂O (204.27)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 205

(d) (2R)-2-N-Boc-Amino-3-methoxy-propionsäure-N'-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus (2R)-2-N-Boc-Amino-3-methoxy-propionsäure und 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin mit TBTU und NMM in DMF mit anschließender Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel.

Ausbeute: 34 %

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₁H₃₁N₃O₅ (405.49)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 406

(e) (2R)-2-Amino-3-methoxy-propionsäure-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

200 mg (0.49 mmol) (2R)-2-N-Boc-Amino-3-methoxy-propionsäure-N'-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid werden in 10 ml Dichlormethan mit 0.5 ml Trifluoressigsäure versetzt und bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand jeweils in Dichlormethan und Diethylether aufgenommen und wieder i. Vak. vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird mit einem Gemisch Petrolether/Diethylether 1:1 verrührt und dann abgesaugt.

Ausbeute: 207 mg (99 %)

R_f-Wert: 0.55 (RP-8; 5%-ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 7:3)

C₁₆H₂₃N₃O₃ * CF₃COOH (419.40 / 305.38)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 306

5

(f) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-[(1R)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl]-amid

81.3 mg (0.50 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure werden in 5 ml Dichlormethan mit einem Tropfen DMF und 1 ml Thionylchlorid versetzt und 2
10 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird die Mischung i. Vak. vollständig eingeeengt, mit Dichlormethan versetzt und jeweils wieder vollständig eingeeengt. Zum Rückstand wird eine Mischung aus 200 mg (0.48 mmol) (2R)-2-Amino-3-methoxy-propionsäure-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid-Trifluoracetat mit 0.21 ml (152 mg, 1.50 mmol) TEA in 15 ml Dichlormethan
15 versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in ges. Natriumchlorid-Lösung und Ethylacetat aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. vollständig eingeeengt, der Rückstand mit Petrolether/Diethylether 1:1 verrührt, abgesaugt und an der Luft
20 getrocknet.

Ausbeute: 115 mg (51 %)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₁H₂₄ClN₃O₄S (449.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 450/452 (Chlorisotope)

25

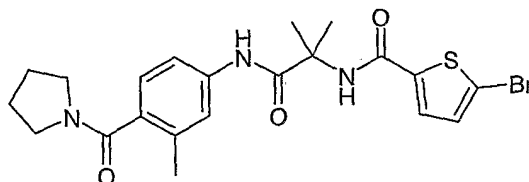
Analog können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-[(1S)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl]-amid,
30 (2) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-[(1R)-2-methoxy-1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl]-amid,
(3) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl]-amid,

- (4) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 (5) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*S*)-2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5 (6) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid,

Beispiel 3

- 10 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid



- 15 (a) 2-*N*-Boc-Amino-isobuttersäure-*N'*-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-*N*-Boc-Amino-isobuttersäure und 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin mit TBTU und TEA in DMF.

Ausbeute: 66 %

- 20 R_f -Wert: 0.62 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol = 9:1 + 1% konz. Ammoniak-Lösung)

$C_{21}H_{31}N_3O_4$ (389.49)

- 25 (b) 2-Amino-isobuttersäure-*N*-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

- 1.10 g (2.82 mmol) 2-*N*-Boc-Amino-isobuttersäure-*N'*-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid werden in 5 ml Dioxan mit 15 ml 6-molarer Salzsäure versetzt und bei Raumtemperatur für eine Stunden gerührt. Anschließend wird mit Diethylether extrahiert, die wäßrige Phase in Eiswasser eingegossen und
 30 mit konz. Ammoniak auf ca. pH 9 eingestellt. Dann wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat

getrocknet und i. Vak. vollständig eingeeengt.

Ausbeute: 680 mg (79 %)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol = 9:1 + 1% konz. Ammoniak-Lösung)

5 C₁₆H₂₃N₃O₂ (289.37)

(c) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure und 2-

10 Amino-isobuttersäure-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid mit TBTU und NMM in THF.

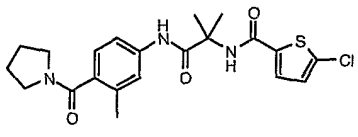
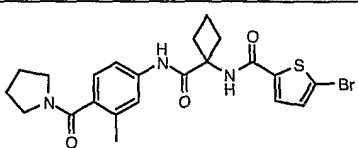
Ausbeute: 50 %

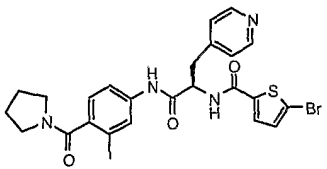
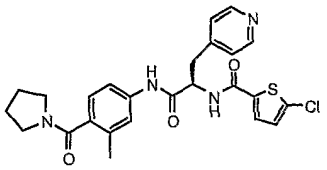
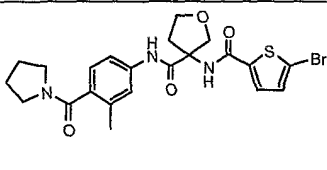
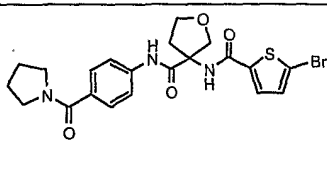
R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol = 9:1 + 1% konz. Ammoniak-Lösung)

15 C₂₁H₂₄BrN₃O₃S (478.40)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 479/481 (Bromisotope)

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Nr.	Strukturformel	Ausbeute	Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
4		Σ: 29 %	(M+H) ⁺ = 434/436 (Chlorisotope)	0.52 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 9:1 + 1% Ammoniak)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
11		Σ: 57 %	(M+H) ⁺ = 490/492 (Bromisotope)	0.55 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol = 9:1)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			

Nr.	Strukturformel	Ausbeute	Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
	carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclobut-1-yl)-amid			
14		Σ: 16 %	(M+H) ⁺ = 541/543 (Bromisotope)	2.43 min (HPLC-MS 1)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-[(1R)-2-[pyridin-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl]-amid			
15		Σ: 21 %	(M+H) ⁺ = 497/499 (Chlorisotope)	2.41 min (HPLC-MS 1)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-[(1R)-2-[pyridin-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl]-amid			
17		Σ: 44 %	(M+H) ⁺ = 506/508 (Bromisotope)	0.58 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 9:1+ 1% Ammoniak)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-[3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl]-amid			
18		Σ: 23 %	(M+H) ⁺ = 492/494 (Bromisotope)	0.40 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 9:1+ 1% Ammoniak)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-[3-[4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl]-amid			

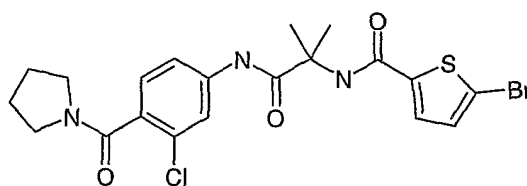
Analog können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-[3-methylsulfanyl-1-[3-methyl-4-

- (pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid,
- (2) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-methyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-butyl}-amid,
- (3) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-methyloxycarbonyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid,
- (4) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-dimethylaminocarbonyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid,
- (5) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-phenyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (6) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-(thiophenyl-3-yl)-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid,
- (7) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{5-dimethylamino-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-pentyl}-amid,
- (8) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclohexyl}-amid,

Beispiel 5

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-amid



- (a) 2-[(5-Brom-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-isobuttersäure-*tert.*-butylester
- 2.63 g (12.3 mmol) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure werden in 15 ml Dichlormethan zusammen mit 7.0 ml Thionylchlorid für 2 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Danach wird die Mischung i. Vak. eingengt und der Rückstand 2 mal in Toluol aufgenommen und i. Vak. vollständig eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Dichlormethan unter Rühren bei Raumtemperatur in eine Mischung von 2.41 g (12.3 mmol) 2-Amino-isobuttersäure-*tert.*-butylester – Hydrochlorid in 20 ml Dichlormethan mit 5.14 ml (36.9 mmol) TEA

getropft und für 16 h gerührt. Das Gemisch wird in Wasser eingegossen und mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen it Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 3.83 g (89 %)

5 $C_{13}H_{18}BrNO_3S$ (348.26)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 348/350 (Bromisotope)

(b) 2-[(5-Brom-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-isobuttersäure

Hergestellt analog Beispiel 2e aus 2-[(5-Brom-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-
10 isobuttersäure-*tert.*-butylester mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 88 %

R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

$C_9H_{10}BrNO_3S$ (292.15)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 292/294 (Bromisotope)

15

(c) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-amid

350 mg (1.20 mmol) 2-[(5-Brom-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-isobuttersäure
werden zusammen mit 450 mg (1.18 mmol) HATU und 100 μ l (0.91 mmol)
20 NMM in 12 ml THF für 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend
werden 250 mg (1.11 mmol) 3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin und
weitere 250 μ l (2.27 mmol) NMM zugefügt und für 4 h bei 120°C und 300W
Einstrahlenergie in einem Mikrowellenofen gerührt. Nach Stehen für 11 h bei
Raumtemperatur wird die Mischung weitere 2.5 h bei 120°C und 300W
25 Einstrahlenergie im Mikrowellenofen gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird ges.
Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugefügt und mit Ethylacetat extrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen werden mit halbges. Natriumchlorid-Lösung
gewaschen, mit 0.5-normaler Kaliumhydrogensulfat-Lösung extrahiert und mit
halbges. und ges. Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über
30 Natriumsulfat und Einengen i. Vak. wird der Rückstand durch Chromatographie
an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 235 mg (42 %)

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol = 9:1)

$C_{20}H_{21}BrClN_3O_3S$ (498.82)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 498/500/502 (Brom- und Chlorisotope)

Analog kann folgende Verbindung hergestellt werden:

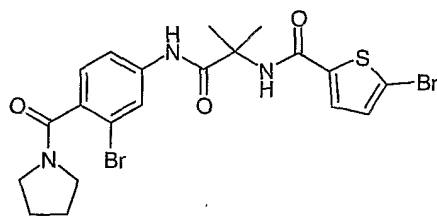
5

(1) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,

Beispiel 6

10

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-amid



15

(a) 3-Brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-1-nitro-benzol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-Brom-4-nitro-benzoesäure und Pyrrolidin mit TBTU und NMM in DMF.

Ausbeute: (77 %)

20 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

$C_{11}H_{11}BrN_2O_3$ (299.12)

Massenspektrum: $(M+Na)^+$ = 321/323 (Bromisotope)

(b) 3-Brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

25 27.50 g (73.55 mmol) 3-Brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-1-nitro-benzol werden in 100 ml Ethylacetat gelöst und mit 2.5 g Pd/C 10% versetzt. Man hydriert in einer Parr-Apparatur bei Raumtemperatur bei 5 bar Wasserstoff-Druck für zwei Stunden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird mit Petrolether versetzt, der Niederschlag
30 abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 5.60 g (28 %)

R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel; Ethylacetat/Petrolether = 9:1 + 1% konz. Ammoniak-Lösung)

C₁₁H₁₃BrN₂O (269.14)

5 Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 291/293 (Bromisotope)

(c) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-amid

165.0 mg (0.57 mmol) 2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propionsäure werden in 6 ml THF unter Rühren bei Raumtemperatur mit 215.0 mg (0.57 mmol) HATU und 60.0 µl (0.54 mmol) NMM versetzt und 45 min gerührt. Anschließend werden 150.0 mg (0.50 mmol) 3-Brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin und 100.0 µl (0.91 mmol) NMM zugegeben und die Mischung für 5 Stunden bei 120°C und 150W Einstrahlenergie und in einem Mikrowellenofen gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird 0.5-normale Kaliumhydrogensulfat-Lösung zugefügt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbges. und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen i. Vak. wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluens-Gradient: Ethylacetat/Ethanol = 100:0 -> 95:5).

Ausbeute: 53.0 mg (19 %)

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol = 9:1)

C₂₀H₂₁Br₂N₃O₃S (543.27)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 542/544/546 (Bromisotope)

Analog können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (2) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (3) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(thiazolidin-3-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (4) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-

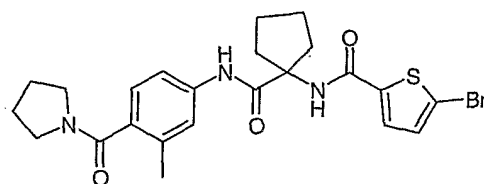
- dimethylaminomethylpyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (5) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 5 (6) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methylpyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (7) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (8) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 10 (9) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-chlor-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (10) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(1-methylpiperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- 15 (11) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(1-methyl-1,4-diazepan-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
- (12) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclopentyl}-amid,
- (13) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-chlor-4-(2-oxo-piperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 20 (14) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (15) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{4-[3-brom-4-(2-oxo-piperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydropyran-4-yl}-amid,
- 25 (16) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{4-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydropyran-4-yl}-amid,
- (17) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-4-[3-trifluormethyl-4-(2-oxo-piperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-piperazin-4-yl}-amid,
- (18) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-4-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-piperazin-4-yl}-amid,
- 30 (19) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methoxy-4-(2-oxo-piperazin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cycloheptyl}-amid,
- (20) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-

- pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (21) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 5 (22) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (23) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (24) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 10 (25) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (26) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 15 (27) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (28) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 20 (29) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (30) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (31) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 25 (32) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (33) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- 30 (34) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-chlor-4-((2*S*)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
- (35) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{3-[3-chlor-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-

- carbonyl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
- (36) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
- (37) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
- (38) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,
- (39) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{2-[3-chlor-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}-amid,

Beispiel 7

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclopentyl}-amid



- (a) 1-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-cyclopentancarbonsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 2f aus 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure und 1-Amino-cyclopentancarbonsäuremethylester mit Thionylchlorid und TEA in Dichlormethan.

Ausbeute: 87 %

R_f -Wert: 0.91 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

$C_{12}H_{14}BrNO_3S$ (332.22)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 332/334 (Bromisotope)

- (b) 1-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-cyclopentancarbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 1-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-

cyclopentancarbonsäuremethylester mit 1-molarer wässriger Natronlauge in Methanol bei 55°C.

Ausbeute: 52 %

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

5 C₁₁H₁₂BrNO₃S (318.19)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 318/320 (Bromisotope)

(c) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)]-phenylcarbamoyl]-cyclopentyl}-amid

10 257.0 mg (0.81 mmol) 1-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-cyclopentancarbonsäure werden in 2 ml DMF unter Rühren bei Raumtemperatur mit 307.0 mg (0.81 mmol) HATU und 202.0 µl (1.84 mmol) NMM versetzt und 30 min gerührt. Anschließend werden 150.0 mg (0.73 mmol) (3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin zugegeben und die Mischung über
15 Nacht bei 85°C gerührt. Der Reaktionsmischung wird Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugefügt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.5-molarer Kaliumhydrogensulfat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über
20 Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluens-Gradient: Dichlormethan / Methanol = 98:2 -> 90:10).

Ausbeute: 205.0 mg (55 %)

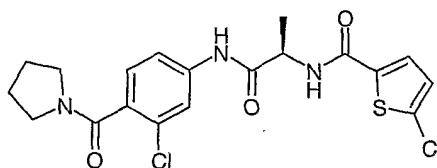
R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C₂₃H₂₆BrN₃O₃S (504.44)

25 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 504/506 (Bromisotope)

Beispiel 8

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-((1*R*)-1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl)-amid
30



(a) (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-propionsäure-tert.-butylester

5 Hergestellt analog Beispiel 1a aus 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure und (R)-2-Amino-propionsäure-tert.-butylester mit TBTU und NMM in THF.

Ausbeute: 98 %

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

C₁₂H₁₆ClNO₃S (289.78)

10

(b) (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 2e aus (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-propionsäure-tert.-butylester mit TFA in Dichlormethan.

Ausbeute: 69 %

15 R_f-Wert: 0.0-0.3 (Kieselgel; Ethylacetat/Petrolether = 4:1)

C₈H₈ClNO₃S (233.67)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 234/236 (Chlorisotope)

(c) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-[(R)-1-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl]-amid

20

Hergestellt analog Beispiel 1a aus (R)-2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-propionsäure und 3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin mit TBTU und NMM in DMF.

Ausbeute: 23 %

25 R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Ethylacetat+ 1% konz. Ammoniak-Lösung)

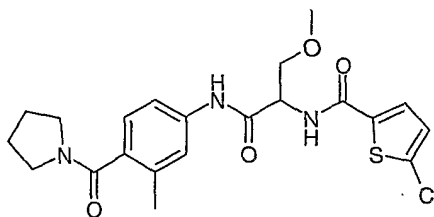
C₁₉H₁₉Cl₂N₃O₃S (440.34)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 438/440/442 (Chlorisotope)

Beispiel 9

30

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid



(a) 2-tert.-Butoxycarbonylamino-3-methoxy-propionsäure

- 5 1.90 g (16.0 mmol) 2-Amino-3-methoxy-propionsäure werden in 30 ml Dioxan und 12.5 ml Wasser mit der Lösung von 7.10 g (32.5 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat in 20 ml 1,4-Dioxan versetzt und 4.5 Stunden bei 40°C gerührt. Bei Raumtemperatur wird 20 ml 2-molare wässrige Natronlauge zugefügt und über Nacht gerührt. Nach Filtrieren wird das Filtrat mit Ethylacetat extrahiert.
- 10 Die wässrige Phase wird mit Essigsäure auf pH 3.5 gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbges. und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 2.10 g (60 %)

- 15 $C_9H_{17}NO_5$ (219.24)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 218$

(b) 2-Boc-Amino-3-methoxy-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-propionsäure-amid

- 20 Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-tert.-Butoxycarbonylamino-3-methoxy-propionsäure und 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin mit TBTU und NMM in DMF.

Ausbeute: quant.

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol = 9:1)

- 25 $C_{21}H_{31}N_3O_5$ (405.49)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 406$

(c) 2-Amino-3-methoxy-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-propionsäure-amid

- 30 Hergestellt analog Beispiel 3b aus 2-Boc-Amino-3-methoxy-N-[3-methyl-4-

(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-propionsäure-amid und 6-molarer Salzsäure in Dioxan.

Ausbeute: 74 %

R_F-Wert: 0.1 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol = 9:1)

5 C₁₆H₂₃N₃O₃ (305.37)

(d) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure und 2-

10 Amino-3-

methoxy-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-propionamid mit TBTU und

TEA in DMF.

Ausbeute: (60%)

15 R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol = 9:1)

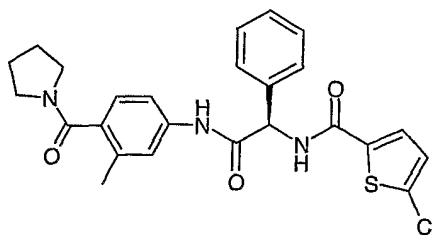
C₂₁H₂₄ClN₃O₅S (449.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 450/452 (Chlorisotope)

Beispiel 10

20

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-[(1*R*)-1-phenyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl]-amid



25

(a) (*R*)-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-phenyl-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure und (*R*)-

Amino-

30 phenyl-essigsäureethylester mit TBTU und NMM in THF.

Ausbeute: 96%

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 98:2)

C₁₅H₁₄ClNO₃S (323.80)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 324/326 (Chlorisotope)

(b) (R)-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-phenyl-essigsäure

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus (R)-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-phenyl-essigsäure-ethylester mit 1-molarer wässriger Natronlauge in Ethanol. Ausbeute: 96%

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₁₃H₁₀ClNO₃S (295.74)

- 10 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 296/298 (Chlorisotope)

(c) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{(1R)-1-phenyl-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid

- 300.0 mg (1.01 mmol) (R)-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-phenyl-
15 essigsäure, 207.0 mg (1.01 mmol) (3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin und 335.0 µl (3.04 mmol) NMM in 60 ml Dichlormethan werden bei 0°C mit 1.19 ml (2.03 mmol) PPA (50 % in Ethylacetat) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluens-Gradient: Dichlormethan /
20 Ethanol = 100:0 -> 94:6).

Ausbeute: 180.0 mg (37 %)

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

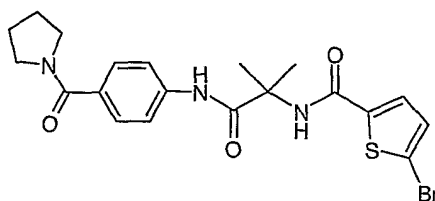
C₂₅H₂₄ClN₃O₃S (482.00)

- Massenspektrum: (M+H)⁺ = 482/484 (Chlorisotope)
25

Beispiel 12

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

30



(a) 4-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitro-benzol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 4-Nitrobenzoesäure und Pyrrolidin mit TBTU und

5 TEA in THF.

Ausbeute: quant.

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

C₁₁H₁₂N₂O₃ (220.23)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 221

10

(b) 4-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 6b aus 4-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitro-benzol durch Hydrieren mit Wasserstoff mit Pd/C 10 % in Methanol.

Ausbeute: quant.

15 R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

C₁₁H₁₄N₂O (190.24)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 191

(c) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

20

Hergestellt analog Beispiel 10c aus 2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propionsäure und 4-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin mit PPA und NMM in Dichlormethan.

Ausbeute: 65%

25 R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

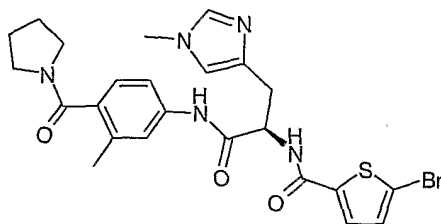
C₂₀H₂₂BrN₃O₃S (464.38)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 464/466 (Bromisotope)

Beispiel 13

30

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{(1*R*)-2-[1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid



(a) (2R)-2-Boc-Amino-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionsäure-amid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus (*R*)-2-*tert.*-Butoxycarbonylamino-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure und 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin mit TBTU

und DIPEA in THF.

Ausbeute: quant.

R_f -Wert: 0.66 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 8:2)

$C_{24}H_{33}N_5O_4$ (455.55)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 456

(b) (2R)-2-Amino-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid-triflat

Hergestellt analog Beispiel 2e aus (2*R*)-2-Boc-Amino-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionsäure-amid mit

TFA in Dichlormethan.

Ausbeute: 57%

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 8:2)

$C_{19}H_{25}N_5O_2 \cdot CF_3COOH$ (469.46 / 355.44)

Massenspektrum: $(M+CF_3COO)^-$ = 468

(c) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-[(1R)-2-[1-methyl-1H-imidazol-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]carbamoyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 10c aus 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure und (2*R*)-2-

Amino-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-

propionamid-triflat mit PPA und NMM in THF.

Ausbeute: 52%

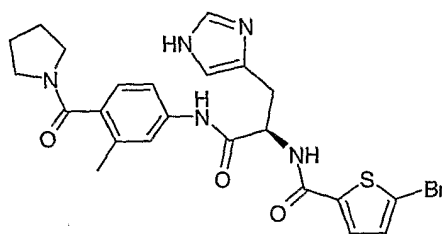
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₄H₂₆BrN₅O₃S (544.47)

5 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 544/546 (Bromisotope)

Beispiel 16

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{(1*R*)-2-[1*H*-imidazol-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid



15 (a) (*R*)-2-Boc-Amino-3-(1-benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionsäure-amid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus (*R*)-3-(1-Benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure und 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

20 mit TBTU und DIPEA in THF.

Ausbeute: quant.

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₃₀H₃₇N₅O₄ (531.65)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 532

25

(b) (*R*)-2-Amino-3-(1-benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid

Hergestellt analog Beispiel 2e aus (*R*)-2-Boc-Amino-3-(1-benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionsäure-amid mit TFA in Dichlormethan.

30

Ausbeute: 88%

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₅H₂₉N₅O₂ (431.53)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 432

5

(c) (R)-2-Amino-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid

350.0 mg (0.81 mmol) (R)-2-Amino-3-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid werden in 10.0 ml Essigsäure
10 gelöst und mit 150.0 mg Pd(OH)₂ versetzt. Man hydriert in einer Parr-Apparatur bei Raumtemperatur bei 3 bar Wasserstoff-Druck für acht Stunden.

Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 210 mg (76 %)

C₁₈H₂₃N₅O₂ (341.41)

15 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 342

(d) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-[(1R)-2-[1H-imidazol-4-yl]-1-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]carbamoyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 10c aus 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure und (R)-2-Amino-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propionamid mit PPA und NMM in THF.
20

Ausbeute: 4%

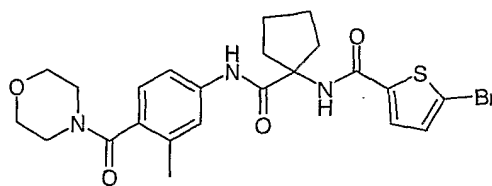
R_t-Wert: 5.5 min (HPLC-MS 2)

C₂₃H₂₄BrN₅O₃S (530.44)

25 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 530/532 (Bromisotope)

Beispiel 19

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]carbamoyl}-cyclopent-1-yl}-amid
30



(a) N-[3-Methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1a aus 4-Acetylamino-2-methyl-benzoesäure und Morpholin mit TBTU und TEA in THF.

Ausbeute: 66%

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C₁₄H₁₈N₂O₃ (262.30)

- 10 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 263

(b) 3-Methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-anilin

700.0 mg (2.67 mmol) N-[3-Methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenyl]-acetamid

- 15 werden mit 7 ml 4-molarer Natronlauge versetzt und über Nacht bei 65°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat

extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak.

- 20 eingeengt.

Ausbeute: 580.0 mg (99%)

C₁₂H₁₆N₂O₂ (220.27)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 221

- 25 (c) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-cyclopent-1-yl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 7c aus 1-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-cyclopentancarbonsäure und 3-Methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-anilin mit HATU

- 30 und NMM in DMF.

Ausbeute: 49%

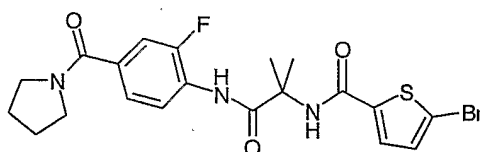
R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C₂₃H₂₆BrN₃O₄S (520.44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 520/522 (Bromisotope)

5 Beispiel 20

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[2-fluor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid



10

(a) 2-Fluor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 4-Amino-3-fluor-benzoesäure und Pyrrolidin mit TBTU und TEA in DMF.

15

Ausbeute: 58%

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Ethylacetat)

C₁₁H₁₃FN₂O (208.23)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 209

20

(b) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[2-fluor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 7c aus 2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propionsäure und 2-Fluor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin mit HATU und NMM in DMF.

25

Ausbeute: 4%

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel; Ethylacetat)

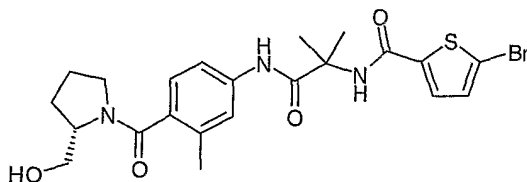
C₂₀H₂₁BrFN₃O₃S (482.37)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 482/484 (Bromisotope)

30

Beispiel 21

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbonyl]-ethyl}-amid



5

(a) 4-Amino-2-methyl-benzoesäure-methylester

20.0 g (0.10 mol) 4-Acetylamino-2-methyl-benzoesäure in 200 ml Methanol werden mit 15 ml (0.28 mol) konz. Schwefelsäure versetzt und 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand auf Eiswasser gegossen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH 9 gestellt. Der Niederschlag wird

abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C getrocknet.

15 Ausbeute: 15.1 g (88%)

R_f -Wert: 0.81 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 9:1)

$C_9H_{11}NO_2$ (165.19)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 166

20 (b) 4-{2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propionylamino}-2-methyl-benzoesäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 7c aus 2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-

propionsäure und 4-Amino-2-methyl-benzoesäure-methylester mit HATU

25 und NMM in DMF.

Ausbeute: 80%

R_f -Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 9:1)

$C_{18}H_{19}BrN_2O_4S$ (439.33)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 439/441 (Bromisotope)

30

(c) 4-{2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propionylamino}-2-

methyl-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-{2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-2-

methyl-propionylamino}-2-methyl-benzoesäure-methylester mit 1-molarer

5 Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 69%

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 9:1)

C₁₇H₁₇BrN₂O₄S (425.30)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 425/427 (Bromisotope)

10

(d) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 4-{2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propionylamino}-2-methyl-benzoesäure und (S)-2-Hydroxymethyl-

15 pyrrolidin mit TBTU und TEA in DMF.

Ausbeute: 46%

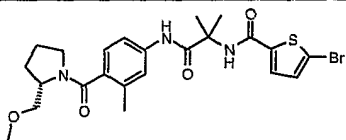
R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol 8:2+ 1% Essigsäure)

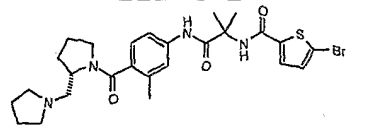
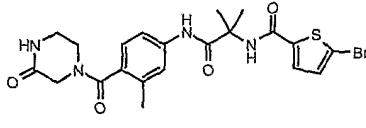
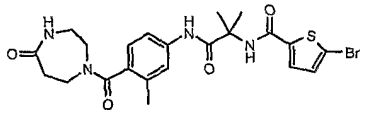
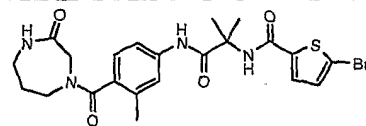
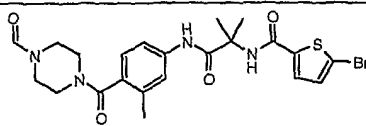
C₂₂H₂₆BrN₃O₄S (508.43)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 508/510 (Bromisotope)

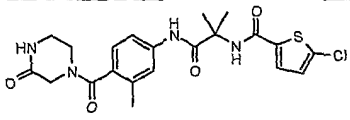
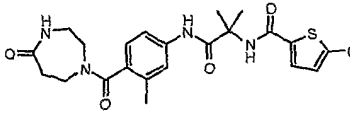
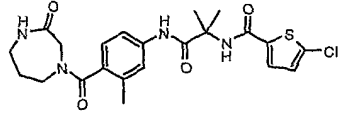
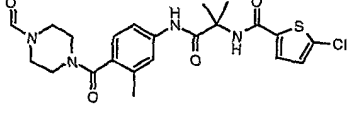
20

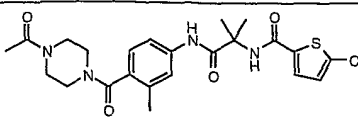
Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Nr.	Strukturformel	Ausbeute	Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
22		Σ : 18 %	(M+H) ⁺ = 522/524 (Bromisotope)	0.52 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 8:2 + 1% Essigsäure)
5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid				

Nr.	Strukturformel	Ausbeute	Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
23		Σ: 11 %	(M+H) ⁺ = 561/563 (Bromisotope)	0.38 (RP-(C18);5% NaCl-Lösung / Methanol =2:3)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2S)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
24		Σ: 18 %	(M+H) ⁺ = 507/509 (Bromisotope)	0.42 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 8:2 + 1% Essigsäure)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
25		Σ: 12 %	(M+H) ⁺ = 521/523 (Bromisotope)	0.33 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 8:2 + 1% Essigsäure)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
26		Σ: 15 %	(M+H) ⁺ = 521/523 (Bromisotope)	0.32 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 9:1+ 1% Ammoniak)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
27		Σ: 16 %	(M+H) ⁺ = 521/523	0.41 (Kieselgel; Ethylacetat /

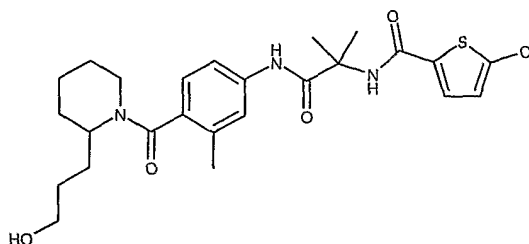
Nr.	Strukturformel	Ausbeute	Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
			(Bromisotope)	Ethanol = 9:1+ 1% Ammoniak)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
28		Σ: 16 %	(M+H) ⁺ = 535/537 (Bromisotope)	0.39 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 9:1+ 1% Ammoniak)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,			
29		Σ: 22 %	(M+H) ⁺ = 464/466 (Chlorisotope)	0.59 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 8:2+ 1% Ammoniak)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,			
30		Σ: 30 %	(M+H) ⁺ = 478/480 (Chlorisotope)	0.58 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 8:2+ 1% Ammoniak)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,			
31		Σ: 16 %	(M+H) ⁺ = 517/519 (Chlorisotope)	0.39 (RP-(C18);5% NaCl-Lösung / Methanol =2:3)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2S)-2-{pyrrolidin-1-yl-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,			

Nr.	Strukturformel	Ausbeute	Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
	amid,			
32		Σ: 1 %	(M+H) ⁺ = 463/465 (Chlorisotope)	0.36 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 8:2+ 1% Ammoniak)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,			
33		Σ: 32 %	(M+H) ⁺ = 477/479 (Chlorisotope)	0.34 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 8:2+ 1% Ammoniak)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,			
34		Σ: 32 %	(M+H) ⁺ = 477/479 (Chlorisotope)	0.32 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 8:2+ 1% Ammoniak)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
35		Σ: 30 %	(M+H) ⁺ = 477/479 (Chlorisotope)	0.35 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 8:2+ 1% Ammoniak)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-formyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			

Nr.	Strukturformel	Ausbeute	Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
36		Σ : 32 %	$(M+H)^+ =$ 491/493 (Chlorisotope)	0.34 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol = 8:2+ 1% Ammoniak)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbonyl]-ethyl}-amid			

Beispiel 37

- 5 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{3-hydroxy-prop-1-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbonyl]-ethyl}-amid



10

200 μ l einer 0.05-molaren Lösung von 4-{2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propionylamino}-2-methyl-benzoesäure, die zusätzlich 0.05 mol/l DIPEA enthält, in DMF werden auf einer Mikrotiterplatte mit 100 μ l einer 0.1-molaren Lösung von TBTU in DMF versetzt und auf einem Schüttler für 10

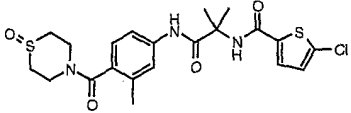
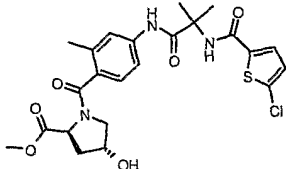
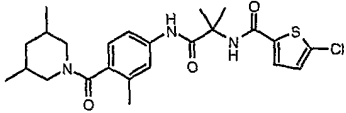
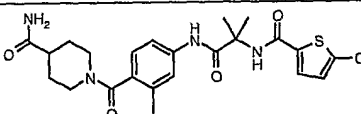
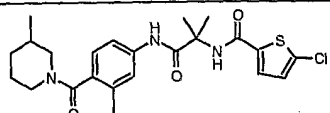
15 min gemischt. Danach werden 200 μ l einer 0.05-molaren Lösung von (3-Hydroxy-prop-1-yl)-piperidin, die zusätzlich 0.05 mol/l DIPEA enthält, zupipettiert und wiederum durch Schütteln gemischt. Nach 16 h bei Raumtemperatur wird über basisches Aluminiumoxid filtriert und mit DMF/Methanol = 9:1 nachgewaschen. Danach wird i. Vak. eingedampft.

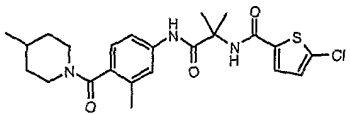
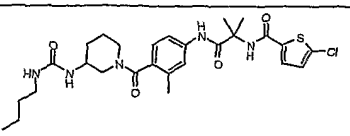
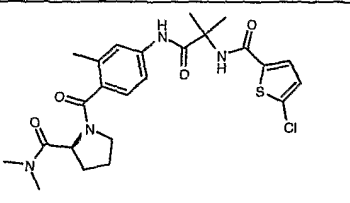
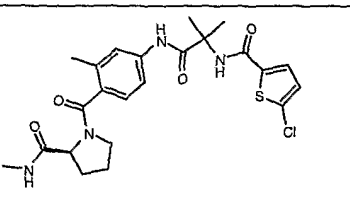
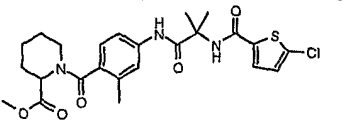
20 R_t-Wert: 3.77 min (HPLC-MS 2)

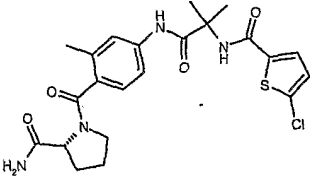
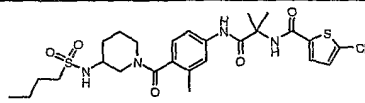
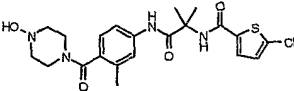
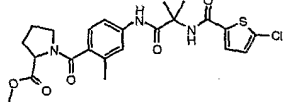
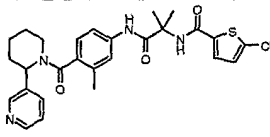
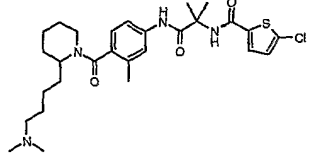
C₂₅H₃₂ClN₃O₄S (506.06)

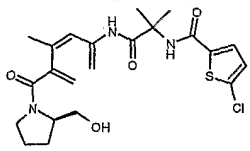
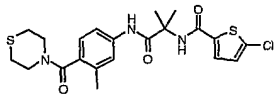
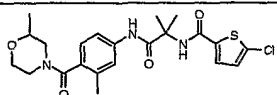
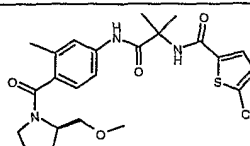
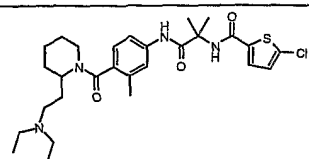
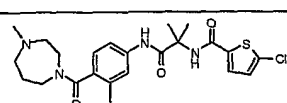
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 507.07

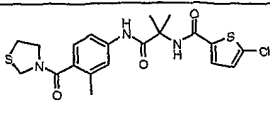
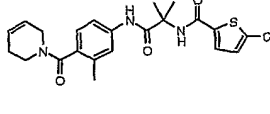
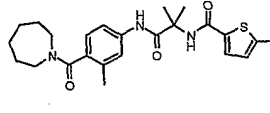
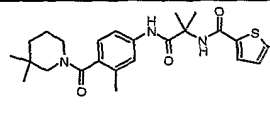
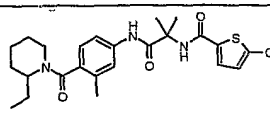
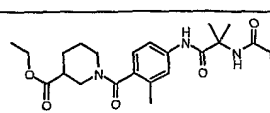
Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

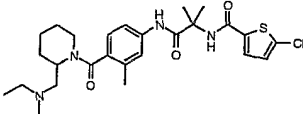
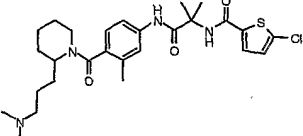
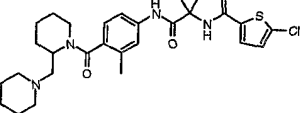
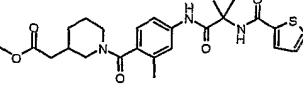
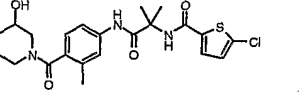
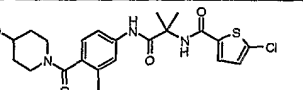
Nr.	Strukturformel	Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name		
38		$(M+H)^+$ = 483.03	3.35 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(1-oxo-thiomorpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
39		$(M+H)^+$ = 509.00	3.51 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-methoxycarbonyl-4-hydroxy-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
40		$(M+H)^+$ = 477.05	4.35 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
41		$(M+H)^+$ = 492.02	3.36 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-aminocarbonyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
42		$(M+H)^+$ = 463.02	4.17 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		

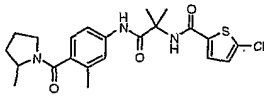
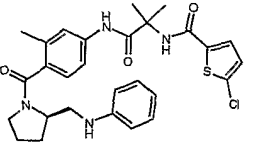
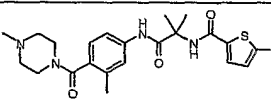
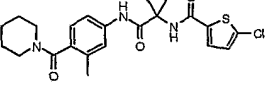
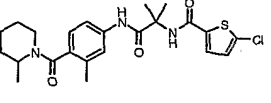
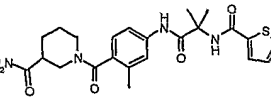
Nr.	Strukturformel		Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
43			(M+H) ⁺ = 463.02	4.19 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
44			(M+H) ⁺ = 563.14	3.83 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-{3-butyl-ureido}piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
45			(M+H) ⁺ = 506.05	3.56 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2 <i>S</i>)-2-{dimethylaminocarbonyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
46			(M+H) ⁺ = 492.02	3.46 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2 <i>S</i>)-2-{methylaminocarbonyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
47			(M+H) ⁺ = 507.03	4.09 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methoxycarbonyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			

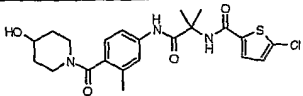
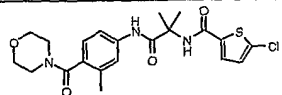
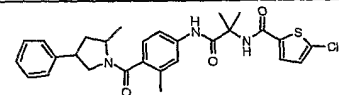
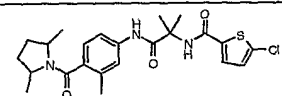
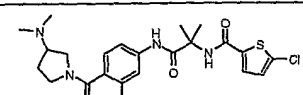
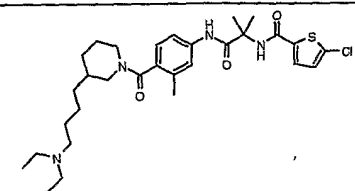
Nr.	Strukturformel	Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name		
48		(M+H) ⁺ = 477.99	3.42 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2 <i>R</i>)-2-aminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
49		(M+H) ⁺ = 584.18	3.94 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-{1-butyl-sulfonylamino}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
50		(M+H) ⁺ = 465.98	3.20 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-hydroxy-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
51		(M+H) ⁺ = 493.00	3.86 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
52		(M+H) ⁺ = 526.08	3.35 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{pyridin-3-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
53		(M+H) ⁺ = 548.17	3.44 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{4-dimethylamino-but-1-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-		

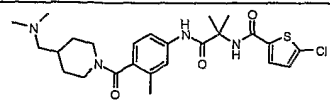
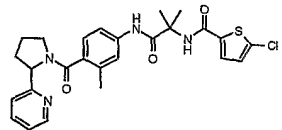
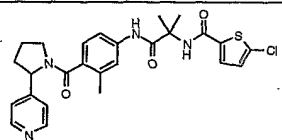
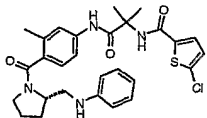
Nr.	Strukturformel		Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
	amid			
54			(M+H) ⁺ = 464.99	3.58 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2R)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
55			(M+H) ⁺ = 467.03	3.95 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(thiomorpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
56			(M+H) ⁺ = 464.99	3.78 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methyl-morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
57			(M+H) ⁺ = 479.02	3.89 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2R)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
58			(M+H) ⁺ = 548.17	3.43 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{2-diethylamino-eth-1-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,			
59			(M+H) ⁺ = 478.04	3.14 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-methyl-			

Nr.	Strukturformel		Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
	[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl)-amid			
60			(M+H) ⁺ = 453.01	3.90 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(thiazolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
61			(M+H) ⁺ = 446.98	3.97 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyridin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
62			(M+H) ⁺ = 463.02	4.11 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(azepan-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
63			(M+H) ⁺ = 477.05	4.29 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3,3-dimethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
64			(M+H) ⁺ = 477.05	4.27 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-ethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
65			(M+H) ⁺ = 521.06	4.07 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure- <i>N</i> -{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-ethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			

Nr.	Strukturformel		Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
66			(M+H) ⁺ = 520.12	3.36 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
67			(M+H) ⁺ = 534.14	3.38 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{3-dimethylamino-prop-1-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
68			(M+H) ⁺ = 546.15	3.42 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{piperidin-1-yl-methyl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
69			(M+H) ⁺ = 521.06	3.97 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{methoxycarbonyl-methyl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
70			(M+H) ⁺ = 464.99	3.52 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-hydroxyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
71			(M+H) ⁺ = 479.02	3.79 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-methoxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			

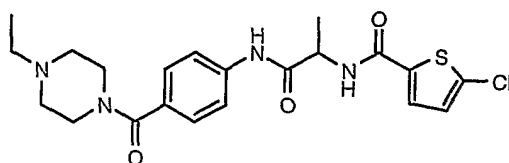
Nr.	Strukturformel		Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
72			(M+H) ⁺ = 448.99	3.94 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
73			(M+H) ⁺ = 540.11	3.82 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2R)-2-{phenylamino-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
74			(M+H) ⁺ = 464.01	3.12 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
75			(M+H) ⁺ = 448.99	4.01 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
76			(M+H) ⁺ = 463.02	4.13 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
77			(M+H) ⁺ = 492.02	3.44 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-aminocarbonyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			

Nr.	Strukturformel	Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name		
78		(M+H) ⁺ = 464.99	3.43 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-hydroxyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
79		(M+H) ⁺ = 450.97	3.64 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
80		(M+H) ⁺ = 525.09	4.41 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-methyl-4-phenyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
81		(M+H) ⁺ = 463.02	4.09 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
82		(M+H) ⁺ = 478.04	3.12 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
83		(M+H) ⁺ = 576.22	3.50 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-{4-diethylamino-but-1-yl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid		

Nr.	Strukturformel		Massenpeak(s)	R _f -Wert bzw. R _t
	Name			
84			(M+H) ⁺ = 506.09	3.16 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4-{dimethylamino-methyl}-piperidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
85			(M+H) ⁺ = 512.05	3.30 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{pyridin-2-yl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
86			(M+H) ⁺ = 512.05	3.26 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-{pyridin-4-yl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
87			(M+H) ⁺ = 540.11	3.82 min (HPLC-MS 2)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-((2S)-2-{phenylamino-methyl}-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid			

Beispiel 88

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(4-ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid



200 μ l einer 0.05-molaren Lösung von 2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-propionsäure, die zusätzlich 0.05 mol/l DIPEA enthält, in DMF werden auf einer
5 Mikrotiterplatte mit 100 μ l einer 0.1-molaren Lösung von HATU in DMF versetzt und auf einem Schüttler für 10 min gemischt. Danach werden 200 μ l einer 0.05-molaren Lösung von 4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin, die zusätzlich 0.05 mol/l DIPEA enthält, zupipettiert und wiederum durch Schütteln gemischt. Nach 16 h bei 80°C wird über basisches Aluminiumoxid filtriert und mit
10 DMF/Methanol = 9:1 nachgewaschen. Danach wird i. Vak. eingedampft.

R_t -Wert: 3.10 min (HPLC-MS 2)

$C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$ (448.98)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 449

15

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten:

20 Beispiel I

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

25

Wirkstoff 75.0 mg

Mannitol 50.0 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 10.0 ml

30 Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel IITrockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

5 Zusammensetzung:

Wirkstoff 35.0 mg

Mannitol 100.0 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 2.0 ml

10

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

15

Beispiel IIITablette mit 50 mg Wirkstoff

20

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff 50.0 mg

(2) Milchzucker 98.0 mg

25 (3) Maisstärke 50.0 mg

(4) Polyvinylpyrrolidon 15.0 mg

(5) Magnesiumstearat 2.0 mg

215.0 mg

30 Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und

einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel IV

5

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

10	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Milchzucker	136.0 mg
	(3) Maisstärke	80.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
15		600.0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser
20 Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel V

25

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

30	(1) Wirkstoff	50.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	50.0 mg
	(4) Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>

160.0 mg

Herstellung:

- (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4)
5 unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-
Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

10 Beispiel VI

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

15

(1) Wirkstoff	350.0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30.0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
20	430.0 mg

Herstellung:

- (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4)
unter intensiver Mischung zugegeben.

25

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-
Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel VII

30

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	100.0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg
	Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840.0 mg</u>
5		2000.0 mg

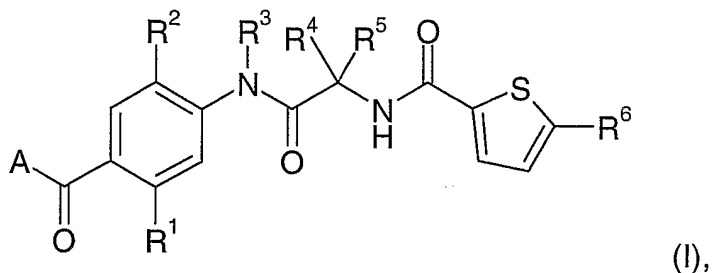
Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze
10 homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel

5



in denen

- 10 A eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils
unabhängig voneinander durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls
durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen
15 oder Gruppen R^{7b} oder R^{7c} und/oder eine oder zwei nicht der
Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils
durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein
können und/oder

- 20 eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkylen-
iminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen
Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,
25 durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonylgruppe oder eine –
 NR^{8c} -Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe
benachbart zu einer vorstehend erwähnten NR^{8c} -Gruppe durch eine
Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

mit der Maßgabe, daß bei einer Cycloalkyleniminogruppe, bei der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bzw. eine $-NR^{8c}$ -Gruppe ersetzt wurde, die benachbarten Methylengruppen nicht durch einen Substituenten aus der Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7b} oder R^{7c} und/oder bei den nicht der Iminogruppe benachbarten Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe bedeutet, wobei die Ethenylengruppe nicht direkt an ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom gebunden ist und mit einer 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppe kondensiert sein kann,

R^1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C_{2-3} -Alkenyl-, C_{2-3} -Alkynyl-, Nitril-, Nitro- oder Aminogruppe bedeutet,

R^2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet,

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander

ein Wasserstoffatom, eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkynylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,
wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten

5 C₁₋₆-Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, eine Gruppe R^{7a} oder R^{7b}, eine C₁₋₄-Alkyloxygruppe, die durch eine Gruppe R^{7b} substituiert ist, eine Mercapto-, C₁₋₅-Alkylsulfanyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

eine Gruppe R^{7b},

10 eine Gruppe R^{7c} oder eine durch R^{7c} substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe,

15 in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil eine Methylengruppe gegebenenfalls durch eine -N(R^{8c})-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -S(O)- oder -S(O)₂-Gruppe ersetzt sein kann, oder

20 in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil zwei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann, oder

25 in der bei 6- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil drei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine substituierte -OC(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann,

30 wobei eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe an einer oder zwei -CH₂-Gruppen durch jeweils eine oder zwei Gruppen R^{8a} substituiert

sein kann,

mit der Maßgabe, dass eine wie oben definierte 3- bis 7-
gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl-
oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe, in der zwei
Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch
genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe
voneinander getrennt sind, ausgeschlossen ist,

bedeutet, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind,
eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bilden,

wobei eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe an
einem einzelnen Kohlenstoffatom durch eine C₂₋₅-Alkylengruppe
oder gleichzeitig an zwei unterschiedlichen Kohlenstoffatomen
durch eine C₁₋₄-Alkylengruppe unter Bildung eines
entsprechenden Spirocyclus bzw. eines verbrückten Bicyclus
substituiert sein kann,

wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkyl- oder C₅₋₈-
Cycloalkenylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen,
entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden
verbrückten Bicyclus durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom
oder eine -N(R^{8c})-, oder eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder
Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und/oder

zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer
C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})-, -
C(O)O- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, und/oder

drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₆₋₈-

Cycloalkylgruppe zusammen durch eine $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8b})-$, $-\text{N}(\text{R}^{8b})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8b})-$ oder $-\text{N}(\text{R}^{8b})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein können,

5 wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C_{3-8} -Cycloalkylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome oder ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche C_{1-5} -Alkylgruppen
10 oder Gruppen R^{7a} oder R^{7b} oder Carboxy- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl- oder C_{1-5} -Alkylsulfonylgruppen substituiert sein können,

15 wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-8} -Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils eine C_{1-5} -Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7b} substituiert sein können,

20 und 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{4-8} -Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

25 mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5 gebildete C_{3-8} -Cycloalkyl- oder C_{3-8} -Cycloalkenylgruppe bzw. ein wie oben beschriebener, entsprechender Spirocyclus bzw. ein entsprechender verbrückter Bicyclus,

30 in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte $-\text{CH}_2$ -Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt

mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R^4 und R^5 angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

5

in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent, der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder

10

15

in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, und/oder

20

in der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel direkt mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist, das durch eine Doppelbindung mit einem weiteren Kohlenstoffatom verbunden ist, und/oder

25

die einen Cyclus mit drei Ringgliedern enthält, von denen eines oder mehrere der Gruppe Sauerstoff- oder Schwefelatom oder $-N(R^{8c})$ -Gruppe entspricht,

ausgeschlossen ist,

30

R^6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Nitrilgruppe, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, oder eine C_{1-3} -Alkoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

- 5 R^{7a} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Allyloxy-, Benzyloxy-, Propargyloxy-, C_{1-4} -Alkylcarbonyloxy-, C_{1-4} -Alkyloxycarbonyloxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, C_{3-6} -Cycloalkylamino-, N -(C_{1-3} -Alkyl)- N -(C_{3-6} -cycloalkyl)-amino-, Arylamino-, Heteroarylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, N - C_{1-3} -Alkyl- N -(C_{3-6} -cycloalkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Morpholin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, N - C_{1-3} -Alkyl-piperidin-4-yl-, 4- C_{1-3} -Alkyl-piperazin-1-yl-, N - C_{1-3} -Alkylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 4- C_{1-3} -Alkylcarbonyl-piperazin-1-yl-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino-, C_{3-6} -Cycloalkylcarbonylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, N -(C_{1-5} -Alkylsulfonyl)- C_{1-5} -alkylamino-, C_{1-5} -Alkoxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonylamino- oder eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylaminogruppe bedeutet,
- 15 R^{7b} jeweils unabhängig voneinander eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-, Nitril-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminosulfonyl- oder C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonylgruppe bedeutet,
- 20 R^{7c} jeweils unabhängig voneinander eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,
- 25 R^{8a} jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-3} -Alkyl-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, wobei die Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, C_{3-6} -Cycloalkylenimino-, 30 Carboxy-, Nitril-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

R^{8b} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe bedeutet,

5 R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₅-Cycloalkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-, Formyl-, C₁₋₅-Alkylcarbonyl-, C₁₋₅-Alkyloxycarbonyl- oder C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,

10 welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituiert sein kann,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Arylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^{8a} substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

15

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

20 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

25

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, eine C₃₋₆-Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

30

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

5 und die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Reste R^{8a} substituiert sein können,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein
10 gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxygruppe, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminogruppe substituierter Phenylring ankondensiert sein kann

15 und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe
20 Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt
25 sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten
30 Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische

und deren Salze.

2. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

5

A eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

10

eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils unabhängig voneinander durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen oder Gruppen R^{7b} oder R^{7c} und/oder eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein können und/oder

15

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

20

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten $-NR^{8c}$ -Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

25

mit der Maßgabe, daß bei einer Cycloalkyleniminogruppe, bei der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bzw. eine $-NR^{8c}$ -Gruppe ersetzt wurde, die benachbarten Methylengruppen nicht durch einen Substituenten aus der Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

30

oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei gegebenenfalls durch eine

Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-4} -Alkylgruppen oder eine Gruppe R^{7b} oder R^{7c} und/oder bei den nicht der Iminogruppe benachbarten Methylengruppen des Cycloalkenyliminoteils durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyliminogruppe bedeutet, wobei die Ethenylengruppe nicht direkt an ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom gebunden ist,

R^1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Bromatom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der Methyl- oder Methoxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-3} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Gruppe R^{7d} oder R^{7e} , eine C_{1-2} -Alkyloxygruppe, eine C_{1-2} -Alkylsulfanyl-, C_{1-2} -Alkylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

eine Gruppe R^{7c} oder eine durch R^{7c} substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom, oder eine Methylgruppe bedeutet, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-6} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkenylgruppe bilden,

wobei eine C_{3-6} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkenylgruppe an einem einzelnen Kohlenstoffatom durch eine C_{2-4} -Alkylengruppe oder gleichzeitig an zwei unterschiedlichen Kohlenstoffatomen durch eine C_{1-4} -Alkylengruppe unter Bildung eines entsprechenden Spirocyclus bzw. eines verbrückten Bicyclus

substituiert sein kann,

wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₆-Cycloalkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkenylgruppe bzw. eines wie oben beschriebenen, entsprechenden Spirocyclus bzw. eines entsprechenden verbrückten Bicyclus durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -N(R^{8c})- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵ gebildete C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkenylgruppe bzw. ein wie oben beschriebener, entsprechender Spirocyclus bzw. ein entsprechender verbrückter Bicyclus,

in der eine Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

in der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel direkt mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist, das durch eine Doppelbindung mit einem weiteren Kohlenstoffatom verbunden ist, und/oder

die einen Cyclus mit drei Ringgliedern enthält, von denen eines der Gruppe Sauerstoff- oder Schwefelatom oder – N(R^{8c})-Gruppe entspricht,

ausgeschlossen ist,

R⁶ ein Chlor- oder Bromatom,

R^{7a} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkylcarbonyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Phenylamino-,

Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-,
Morpholin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, N-C₁₋₃-Alkyl-piperidin-4-yl-,
4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-, N-C₁₋₃-Alkylcarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-C₁₋₃-
Alkylcarbonyl-piperazin-1-yl-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-,
5 C₃₋₆-Cycloalkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino-,
C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₅-Alkylsulfonyl)-C₁₋₅-alkylamino- oder
C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-gruppe bedeutet,

10 R^{7b} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-,
Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-,
eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-,
C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminosulfonyl- oder
C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonylgruppe bedeutet,

15 R^{7c} jeweils unabhängig voneinander eine Aryl- oder Heteroarylgruppe
bedeutet,

20 R^{7d} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, wobei die
Wasserstoffatome der C₁₋₄-Alkoxygruppe gegebenenfalls ganz oder
teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C₁₋₄-Alkylcarbonyloxy-,
C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino- oder
C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-gruppe bedeutet,

25 R^{7e} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-,
Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-,
Nitril-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-
aminosulfonylgruppe bedeutet,

30 R^{8a} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkyl-, wobei die
Wasserstoffatome gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome
ersetzt sein können, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, wobei die Wasserstoffatome
gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,
Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Nitril-, C₁₋₃-

Alkylaminocarbonyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

- 5 R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₅-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₄-Alkyloxycarbonylgruppe bedeutet,

10 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Arylgruppe“ eine Phenylgruppe zu verstehen ist,

welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder einen Rest R^{8a} substituiert sein kann,

- 15 wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen erwähnte „Heteroarylgruppe“ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl, Furanyl, Oxazolyl, Tetrazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl, wobei ein oder zwei Kohlenstoffatome oder die in 5-gliedrigen Heteroarylgruppen enthaltenen NH-Gruppe durch eine Gruppe R^{8b} substituiert sein können,

20 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

- 25 wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

30 und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

- 5 3. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

A eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

10 eine oder zwei Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils unabhängig voneinander durch jeweils eine oder zwei gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7a} , R^{7b} oder R^{7c} substituierte C_{1-3} -Alkylgruppen oder Gruppen R^{7b} oder R^{7c} und/oder eine oder zwei nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppen des Cycloalkyleniminoteils
15 durch ein oder zwei Fluoratome oder eine Gruppe R^{7a} substituiert sein können und/oder

 eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom ersetzt sein kann, oder

20 eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten $-NR^{8c}$ -Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
25

 mit der Maßgabe, daß bei einer Cycloalkyleniminogruppe, bei der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bzw. eine $-NR^{8c}$ -Gruppe ersetzt wurde, die benachbarten
30 Methylengruppen nicht durch einen Substituenten aus der Gruppe R^{7a} substituiert sein können,

oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyliminogruppe bedeutet, wobei die Ethenylengruppe nicht direkt an ein Stickstoffatom gebunden ist,

5 R^1 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

10

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-3} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{7d} substituiert sein kann,

eine Gruppe R^{7c} oder eine durch R^{7c} substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe,

15

R^5 ein Wasserstoffatom, oder eine Methylgruppe bedeutet, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe bilden,

20

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-6} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine $-N(R^{8c})$ -Gruppe ersetzt sein kann,

25

mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5 gebildete C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

30

in der eine Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R^4 und R^5 angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff ersetzt sind,

ausgeschlossen ist,

R⁶ ein Chlor- oder Bromatom,

5 R^{7a} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Phenylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylaminogruppe bedeutet,

10 R^{7b} jeweils unabhängig voneinander eine C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe bedeutet,

15 R^{7c} jeweils unabhängig voneinander eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,

R^{7d} jeweils unabhängig voneinander eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe bedeutet,

20 R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Formyl-, oder C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe bedeutet,

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen erwähnte „Heteroarylgruppe“ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl und Pyridinyl,

25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

30 wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkyl-

gruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten

- 5 Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

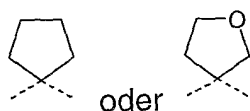
10

4. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 und R^5 ungleich Wasserstoff ist.

- 15 5. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine cyclische Gruppe bilden.

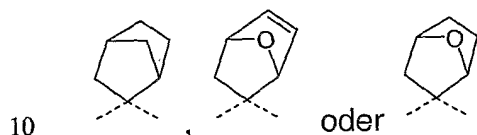
- 20 6. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine cyclische Gruppe bilden, wobei bei der cyclischen Gruppe bzw. dem entsprechenden verbrückten Bicyclus bzw. dem Spirocyclus gemäß den
25 erwähnten Maßgaben eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine $N(R^{8c})$ -Gruppe ersetzt ist.

7. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet,
30 dass R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine cyclische Gruppe



darstellt.

- 5 8. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine verbrückte bicyclische Gruppe



darstellt.

- 15 9. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

A eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

- 20 eine Methylengruppe des Cycloalkyleniminoteils durch eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkylenimino-, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

25

bedeutet.

- 30 10. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

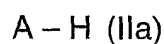
- A eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei
- 5 eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine –NR^{8c}-Gruppe ersetzt sein kann und zusätzlich eine Methylengruppe benachbart zu einer vorstehend erwähnten –NR^{8c}-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
- 10 bedeutet.
11. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass R⁶ ein Bromatom bedeutet.
- 15 12. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass R⁶ ein Chloratom bedeutet.
- 20 13. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 12.
14. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch
- 25 13 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
15. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß Anspruch 13 zur
- 30 Herstellung eines Arzneimittels mit einem inhibitorischen Effekt auf Faktor Xa und/oder einem inhibitorischen Effekt auf verwandte Serinproteasen.
16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 14,

dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 13 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

5

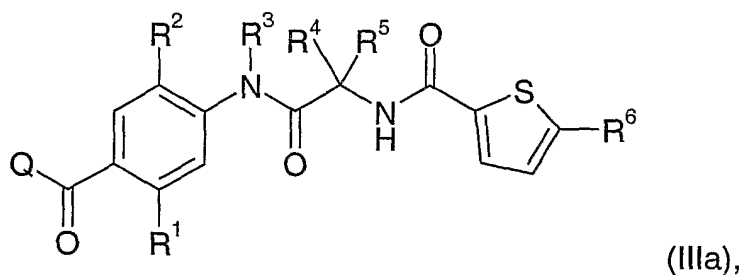
17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass

10 i) a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

15

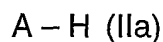


zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) acyliert wird, wobei in den allgemeinen Formeln (IIa) und (IIIa) A und R¹ bis R⁶ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und Q eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe darstellt, oder

20

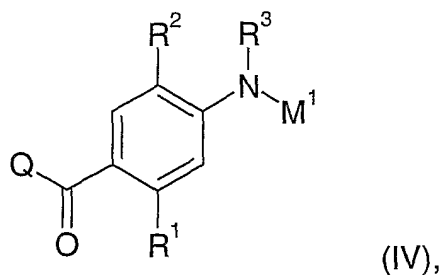
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



1) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

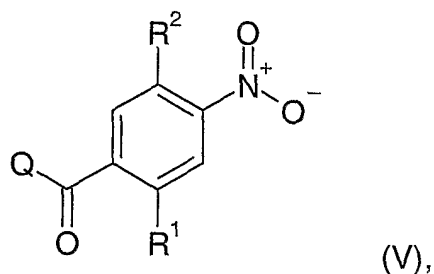
198



durch eine Acylierungsreaktion und anschließende Schutzgruppenabspaltung, oder

5

2) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

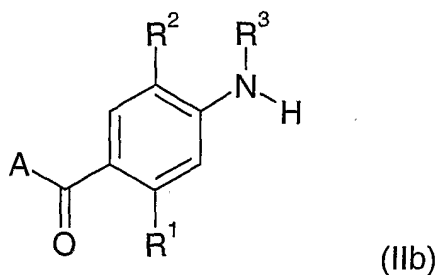


10

durch eine Acylierungsreaktion, gefolgt von Reduktion der Nitrogruppe und gegebenenfalls reduktiver Aminierung zur Einführung einer Alkylgruppe für R³,

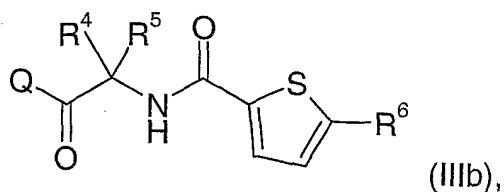
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

15



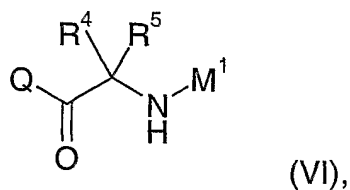
umgesetzt wird, und die Verbindung der allgemeinen Formel (IIb) anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

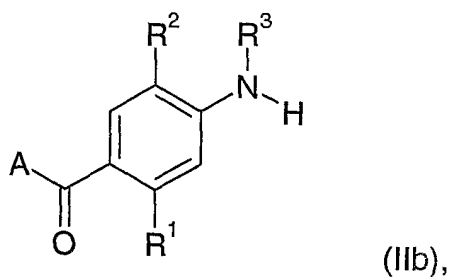


durch eine Acylierungsreaktion zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) umgesetzt wird, wobei in den allgemeinen Formeln (I), (IIa), (IIb), (IIIb), (IV) und (V) A und R¹ bis R⁶ wie in Anspruch 1 definiert sind, M¹ eine Schutzgruppe und Q eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe darstellt, oder

c) 1) eine Verbindung der allgemeinen Formel

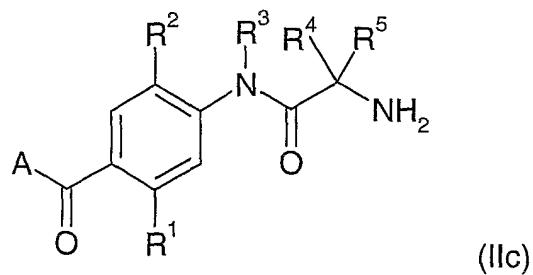


mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



durch eine Acylierungsreaktion und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe M¹, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

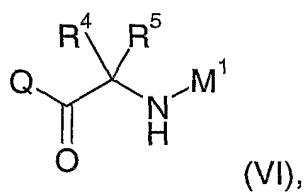
200



umgesetzt wird, oder

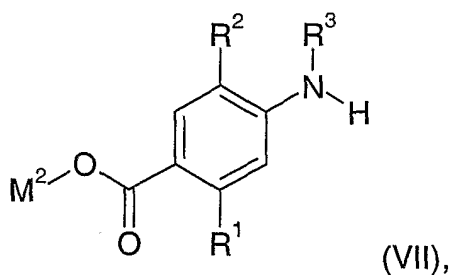
5

2) eine Verbindung der allgemeinen Formel



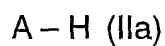
10

durch eine Acylierungsreaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



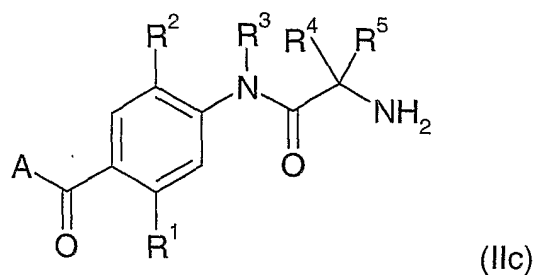
15

und gegebenenfalls anschließender Abspaltung der Schutzgruppe M² und weiterer Acylierung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



20

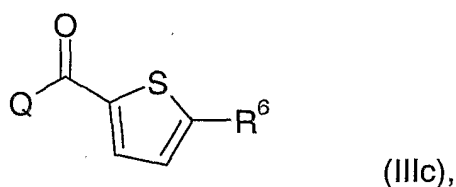
und gegebenenfalls anschließenden Abspaltung der Schutzgruppe M¹ zu einer Verbindung der allgemeinen Formel



umgesetzt wird,

5

und die aus den 1) oder 2) beschriebenen Reaktionen erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (IIc) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

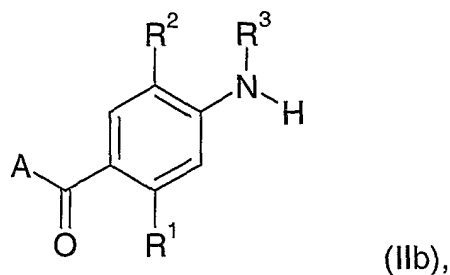


10

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) acyliert wird, wobei in den allgemeinen Formeln (I), (IIa), (IIb), (IIc), (VI) und (VII) A und R¹ bis R⁶ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind, Q eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe und M¹ und M² Schutzgruppen darstellen, oder

15

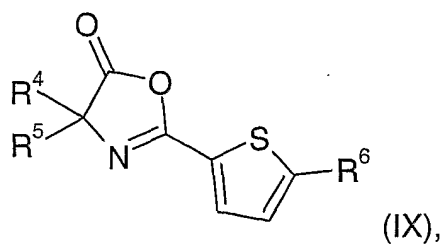
ii) eine Verbindung der allgemeinen Formel



20

in der A und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind, durch

eine Acylierungsreaktion mit einem reaktiven Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel



5

in der R^4 bis R^6 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind, umgesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004976

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D333/38 C07D409/12 C07D417/12 C07D409/14 A61K31/551
A61P7/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2004/046138 A (MERCK PATENT GMBH; VAN AMSTERDAM CHRISTOPH (DE); DORSCH DIETER (DE);) 3 June 2004 (2004-06-03) Zusammenfassung; Ansprüche 1-18; Beispiele; Seite 53, Pharmakologische Daten.	1-17
X	WO 2004/031145 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO; HAN WEI (US); QIAO JENNIFER X (US)) 15 April 2004 (2004-04-15) Zusammenfassung; Ansprüche 1 und 2 (Verbindungen mit G = Thienyl und A = C5-10Carbocyclus, X = CO), Beispiele 436 und 437.	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 August 2005

Date of mailing of the international search report

29/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/004976

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004046138	A	03-06-2004	DE 10254336 A1	03-06-2004
			AU 2003286145 A1	15-06-2004
			WO 2004046138 A1	03-06-2004
			EP 1562939 A1	17-08-2005
WO 2004031145	A	15-04-2004	AU 2003279735 A1	23-04-2004
			EP 1558606 A2	03-08-2005
			WO 2004031145 A2	15-04-2004
			US 2004077635 A1	22-04-2004

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D333/38 C07D409/12 C07D417/12 C07D409/14 A61K31/551
A61P7/02

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	WO 2004/046138 A (MERCK PATENT GMBH; VAN AMSTERDAM CHRISTOPH (DE); DORSCH DIETER (DE);) 3. Juni 2004 (2004-06-03) Zusammenfassung; Ansprüche 1-18; Beispiele; Seite 53, Pharmakologische Daten.	1-17
X	WO 2004/031145 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO; HAN WEI (US); QIAO JENNIFER X (US)) 15. April 2004 (2004-04-15) Zusammenfassung; Ansprüche 1 und 2 (Verbindungen mit G = Thienyl und A = C5-10Carbocyclus, X = CO), Beispiele 436 und 437.	1-17



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. August 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/08/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, T

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/004976

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004046138 A	03-06-2004	DE 10254336 A1	03-06-2004
		AU 2003286145 A1	15-06-2004
		WO 2004046138 A1	03-06-2004
		EP 1562939 A1	17-08-2005
WO 2004031145 A	15-04-2004	AU 2003279735 A1	23-04-2004
		EP 1558606 A2	03-08-2005
		WO 2004031145 A2	15-04-2004
		US 2004077635 A1	22-04-2004