Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización OSPAL Ltda.

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

SOLICITUD PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

21. **EXPEDIENTE No.** 07-136259

54. **TÍTULO** NUEVAS GLICINAMIDAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

A61K31/55 // A61P29/00
A61P35/00 // A61P9/00.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 26/12/2007

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-136259- -00000-0000
Fecha: 2007-12-26 17:09:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Henning PRIEPKE**
Birkenharderstrasse 11,
88447 Warthausen,
Alemania

2. **Georg DAHMANN**
Bahnhofstrasse 14,
88448 Attenweiler,
Alemania

3. **Kai GERLACH**
Mondstrasse 18/1,
88400 Biberach,
Alemania

4. **Roland PFAU**
Pfluggasse 15,
88400 Biberach,
Alemania

5. **Wolfgang WIENEN**
Kirschenweg 27,
88400 Biberach,
Alemania

6. **Annette SCHULER-METZ**
Holzgasse 7,
89081 Ulm,
Alemania

7. **Sandra HANDSCHUH**
Beim Fohrhaeldele 16,
88400 Biberach,
Alemania

8. **Herbert NAR**
Hexenweg 19,
88416 Ochsenhausen,
Alemania

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/063611 Fecha: 28 de junio de 2006
Publicación Internacional No. WO 2007/003536 A1 Fecha: 11 de enero de 2007

6 Título (54)

NUEVAS GLICINAMIDAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 409/014 A61K31/55 // A61P29/00 A61P35/00 // A61P9/00.

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	30 de junio de 2005	05014270.2

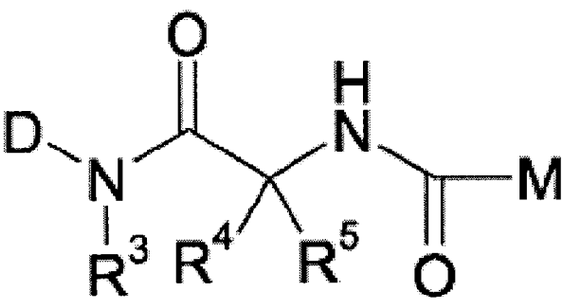
9 **Comprobante de pago No.:** 07-100,350 **Fecha:** 10 de diciembre de 2007

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 482.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/003536 A1
   Descripción:
   Páginas 150 en el idioma original
   Páginas 147 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 12
   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección de la inventora **Sandra HANDSCHUH.**

4. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

5

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha alli indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz. ----------

Que la firma **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen** ----------
está constituída y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que ~~los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER~~ ----------

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * MUNICH *

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

Derechos para la Nación US $ 6.-
Fondo Rotatorio US $ 100.-
Tasa consular US $ 1 x DM 1,60 = DM 169.60 **PAGADO**

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 OCT 2007
PABLO LENCE BACA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DOCUMENTOS

LEGALIZACIONES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1998 ENE -4 A 11:44

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

1-045133

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * HONORARIO *

COBO NOTARIA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. CERTIFICA QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE LE FUE PRESENTADO A LA VISTA

12 OCT 2000

PABLO MENDOZA BARAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER
EDIFICIO S.A.
CARRERA 4 No. 72-35
BOGOTA, D.E. - COLOMBIA

6

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein, GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM
in/en INTERNATIONAL GMBH

ppa. ppa.

Dr. Dieter Laudien — Dr. Gerhard Hub[illegible]
Signature — Firma

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCUITO
FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 OCT 2007
NOTARIO (E)

© CAVELIER ABOGADOS

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

COMO N[illegible] TEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, DACC CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 OCT 2007

PABLO MEJIA BARRAJAS
NOTARIO

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UR.Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.

2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim

Landgericht Mainz

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 OCT 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS

- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedrückten Dienst - ~~xxxxxxxx~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Landgericht Mainz

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861 20,-

, den 13. DEZ. 1995

Amtsinspektor

8

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

LUZ ANGELA TRADUCTORA

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,

2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 OCT 2007

NOTARIO

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringen Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:) El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos noventa y cinco

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 OCT 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 169 de 18 de diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.

Pagados derechos y Fondo Rotatorio US$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de énero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERRUER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución 2569 Ministerio

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 OCT 2007
PABLO [illegible]
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C.

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA) EN ESTA NOTARIA.

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA [illegible] DOCUMENTO [illegible] LAS FUNCIONES [illegible]

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 OCT 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

TELEFAX: (57) (1) 3[illegible]9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23)7407375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4º, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

11

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
2 OCT 2007
PABLO [illegible] BARAJAS
NOTARIO (E)

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C. 11 ENE 1996

Ante M, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA,

Compareció(eron) [illegible]

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. 28772824 938019

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 OCT 2001

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (E)

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

(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
11. Januar 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/003536 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 409/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/063611

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Juni 2006 (28.06.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
05014270.2 30. Juni 2005 (30.06.2005) EP

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **PRIEPKE, Henning** [DE/DE]; Birkenharderstr. 11, 88447 Warthausen (DE). **DAHMANN, Georg** [DE/DE]; Bahnhofstrasse 14, 88448 Attenweiler (DE). **GERLACH, Kai** [DE/DE]; Mondstrasse 18/1, 88400 Biberach (DE). **PFAU, Roland** [DE/DE]; Pfluggasse 15, 88400 Biberach (DE). **WIENEN, Wolfgang** [DE/DE]; Kirschenweg 27, 88400 Biberach (DE). **SCHULER-METZ, Annette** [DE/DE]; Holzgasse 7, 89081 Ulm (DE). **HANDSCHUH, Sandra** [DE/DE]; Schustergasse 3, 88447 Warthausen (DE). **NAR, Herbert** [DE/DE]; Hexenweg 19, 88416 Ochsenhausen (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** usw.; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

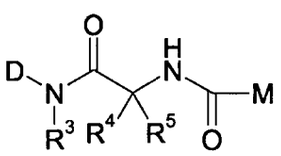
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

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.

(54) Title: SUBSTITUTED GLYCINAMIDES HAVING AN ANTITHROMBOTIC AND FACTOR XA-INHIBITING EFFECT

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE GLYCINAMIDE MIT ANTITHROMBOTISCHER UND FAKTOR XA-INHIBIERENDER WIRKUNG



(I)

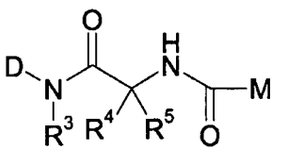
(57) Abstract: The invention relates to novel substituted glycinamides of general formula (I), wherein D, M, R^3, R^4, and R^5 are defined as indicated in the description, the tautomers, enantiomers, diastereomers, mixtures, and salts thereof, especially the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids or bases, which are provided with valuable characteristics.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Glycinamide der allgemeinen Formel (I), in denen D, M, R^3, R^4 und R^5 wie in der Beschreibung 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 2007/003536 A1

Neue substituierte Glycinamide, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Glycinamide der allgemeinen Formel (I)



(I),

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.

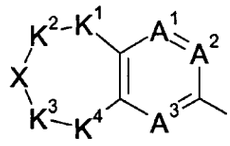
Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) sowie deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische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

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind neue Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung und Verwendung.

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

14

D ein substituiertes bicyclisches Ringsystem der Formel (II) darstellt,



(II)

in dem

K^1 und K^4

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$, $-CR^{7b}R^{7c}-$ oder eine -C(O)-Gruppe bedeuten, und wobei

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

jeweils unabhängig voneinander ein Fluoratom, eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Tetrahydrofuranyl-, Oxetanyl-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino, C_{3-5}-Cycloalkylenimino- oder C_{1-5}-Alkylcarbonylaminogruppe,
eine C_{1-5}-Alkylgruppe, die durch 1-3 Fluoratome substituiert sein kann, eine Hydroxy-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkyl-, Amino-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkylamino-C_{1-5}-alkyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-C_{1-5}-alkyl-, C_{4-7}-Cycloalkylenimino-C_{1-5}-alkyl-, Carboxy-C_{0-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-gruppe,
eine Phenylgruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die durch 1-2 Substituenten ausgewählt aus einer Nitro-, Amino-, Hydroxy- Methoxy-, Cyano-, C_{1-5}-alkyl-gruppe oder einem Fluor-, Chlor- oder Bromatom substituiert sein kann, bedeutet,
wobei nicht gleichzeitig beide Reste R^{7b}/R^{7c} über ein Heteroatom an das Ringkohlenstoffatom gebunden sein können, außer $-C(R^{7b}R^{7c})-$ entspricht einer $-CF_2$-Gruppe,
oder

zwei Reste R^{7b}/R^{7c} zusammen mit dem Ringkohlenstoffatom einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Carbocyclus oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Oxetan-, Azetidin-, Thietan-, Tetrahydrofuran-, Pyrrolidin-, Tetrahydrothiophen-, Tetrahydropyran-, Piperidin-, Pentamethylensulfid-, Hexamethylenimin-, 1,3-Dioxolan-, 1,4-Dioxan-, Hexahydropyridazin-, Piperazin-, Thiomorpholin-, Morpholin-, 2-Imidazolidinon-, 2-Oxazolidinon-, Tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-, [1,3]Oxazinan-2-on-ring bilden können,

wobei dessen Methylengruppen durch 1-2 C_{1-3}-Alkyl- oder CF_3-gruppen substituiert sein können, und/oder

dessen Methylengruppen, sofern sie nicht an ein Heteroatom gebunden sind, durch 1-2 Fluoratome substituiert sein können, und/oder

bei dem eine $-CH_2$-Gruppe neben einem N-Atom durch eine –CO-Gruppe ersetzt sein kann, und/oder

dessen Iminogruppen jeweils durch eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkylcarbonyl-gruppe substituiert sein können, und/oder

bei dem das Schwefelatom zu einer Sulfoxid oder Sulfongruppe oxidiert sein kann,

K^2 und K^3

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{8a}-$, $-CR^{8b}R^{8c}-$ oder eine -C(O)- Gruppe bedeuten, und wobei

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$

jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-5}-Alkylgruppe, die durch 1-3 Fluoratome substituiert sein kann, eine Hydroxy-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkyl-, Amino-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkylamino-C_{1-5}-alkyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-C_{1-5}-alkyl-, C_{4-7}-Cycloalkylenimino-C_{1-5}-alkyl-, Carboxy-C_{0-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, Di-

16

(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl- C_{0-5}-alkyl-gruppe bedeutet,

oder zwei Reste R^{8b}/R^{8c} zusammen mit dem Ringkohlenstoffatom einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Carbocyclus oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Oxetan-, Azetidin-, Thietan-, Tetrahydrofuran-, Pyrrolidin-, Tetrahydrothiophen-, Tetrahydropyran-, Piperidin-, Pentamethylensulfid-, Hexamethylenimin-, Hexahydropyridazin-, Tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-, [1,3]Oxazinan-2-on-ring bilden können,

wobei dessen Methylengruppen durch 1-2 C_{1-3}-Alkyl- oder CF_3-gruppen substituiert sein können, und/oder

dessen Methylengruppen, sofern sie nicht an ein Heteroatom gebunden sind, durch 1-2 Fluoratome substituiert sein können, und/oder

bei dem eine $-CH_2$-Gruppe neben einem Stickstoffatom durch eine –CO-Gruppe ersetzt sein kann, und/oder

dessen Iminogruppen jeweils durch eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkylcarbonyl-gruppe substituiert sein können, und/oder

bei dem das Schwefelatom zu einer Sulfoxid oder Sulfongruppe oxidiert sein kann,

mit der Massgabe, dass ein durch R^{8b} oder R^{8c} eingebrachtes Heteroatom nicht durch nur ein Kohlenstoffatom von X in Formel (I) entfernt sein darf, und

insgesamt in Formel (II) maximal vier Reste ausgewählt aus R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} und R^{8c} vorhanden sein dürfen, und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfen-, Sulfon-, oder eine NR^1-Gruppe bedeutet, in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Hydoxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-,

Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, eine C_{1-5}-Alkyl-, C_{2-5}-Alkenyl-CH_2-, C_{2-5}-Alkinyl-CH_2-, C_{3-6}-Cycloalkyl-, C_{4-6}-Cycloalkenyl-, Oxetan-3-yl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Benzyl-, C_{1-5}-Alkyl-carbonyl-, Trifluormethylcarbonyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-carbonyl-, C_{1-5}-Alkyl-sulfonyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-sulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-gruppe bedeutet,

wobei die in den voranstehend genannten Gruppen befindlichen Methylen- und Methylgruppen zusätzlich durch eine C_{1-3}-Alkyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkoxycarbonyl-gruppe substituiert sein können oder durch eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, C_{1-5}-Dialkylamino- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an ein Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S gebunden sind, und/oder

ein bis drei Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an ein Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S gebunden sind,

und in dem

A^1 entweder N oder CR^{10} bedeutet,

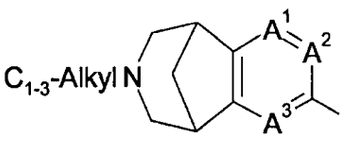
A^2 entweder N oder CR^{11} bedeutet,

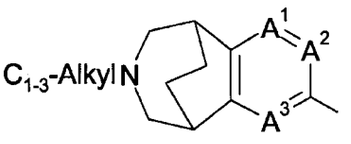
A^3 entweder N oder CR^{12} bedeutet,

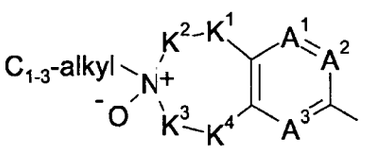
wobei R^{10}, R^{11} und R^{12} jeweils unabhängig voneinander

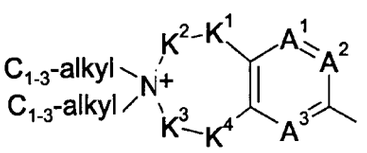
ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, oder eine C_{1-5}-Alkyl-, CF_3-, C_{2-5} -Alkenyl-, C_{2-5}-Alkinyl-, eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-, CF_3O-, CHF_2O-, CH_2FO-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-Alkyl)-amino- oder C_{4-7}-Cycloalkylenimino-gruppe bedeuten, oder

D eine der vier Gruppen (II-1), (II-2), (II-3) oder (II-4) darstellt


(II-1)


(II-2)


(II-3)

Anion 
(II-4)

in der die Reste A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 wie oben definiert sind, und Anion in (II-4) ein Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Benzoat, Salicylat, Succinat, Citrat oder Tartrat bedeutet,

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

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander

ein Wasserstoffatom,
eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder

C_{2-6}-Alkinylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome der Methylen- und/oder Methylfragmente der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und/oder

wobei ein oder zwei Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe in ihren Methylen- und/oder Methylfragmenten gegebenenfalls jeweils unabhängig voneinander durch eine C_{3-7}-Cycloalkylgruppe, eine Nitril-, Hydroxy-oder C_{1-5}-Alkyloxygruppe,

wobei die Wasserstoffatome der C_{1-5}-Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

eine Allyloxy-, Propargyloxy-, Phenylmethyloxy-, Phenethyloxy-, C_{1-5}-Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyloxy-, Carboxy-C_{1-5}-alkyloxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-5}-alkyloxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{2-5}-alkyloxy-, Mercapto-, C_{1-5}-Alkylsulfanyl-, C_{1-5}-Alkylsulfinyl-, C_{1-5}-Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkyl-aminocarbonyloxy-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyloxy-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminosulfonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-phosphoryl-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, Trifluoracetylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-carbonylamino-, Phenylmethyloxy-carbonylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{2-5}-alkyloxy-C_{1-2}-alkylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkylsulfonylamino-, *N*-(C_{1-5}-Alkylsulfonyl)-C_{1-5}-alkylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylcarbonyl-

aminogruppe, 4-Morpholinocarbonylamino-, oder eine Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranylgruppe ersetzt sein können,

wobei die vorgenannten Carbo- und Heterocyclen im Ring jeweils durch 1 bis 4 C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkylcarbonylgruppen oder jeweils durch 1 oder 2 Oxogruppen substituiert sein können, und/oder

wobei die vorgenannten Phenyl und Heteroarylreste durch 1 oder 2 Substituenten ausgewahlt aus Fluor-, Chlor-, Brom-, Methyl-, Methoxy-, Amino- oder Trifluormethyl ersetzt sein können oder zwei benachbarte Kohlenstoffatome eines Phenylrings durch eine $-CH_2-O-CH_2$-Gruppe substituiert sein können, und/oder

wobei die vorgenannten Alkylgruppen durch eine Cyano-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl- oder Carboxy-gruppe substituiert sein können,

wobei die vorgenannten Carbonsäure- oder Sulfonsäure-amide gegebenenfalls am Stickstoff zusätzlich durch eine C_{1-5}-Alkylgruppe substituiert sein können,

und/oder wobei die Wasserstoffatome der sp^2-hybridisierten Kohlenstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{2-6}-Alkenyl-gruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, C_{3-6}-Cycloalkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine Phenyl-, mono- oder bicyclische Heteroaryl-, Phenyl-C_{1-5}-alkyl- oder mono- oder bicyclische Heteroaryl-C_{1-5}-alkylgruppe,

die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis

dreifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome, und C_{1-5}-Alkyl-, Trifluormethyl-, Benzyl-, Amino-, Nitro-, C_{1-5}-alkyl-amino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Mono-, Di- oder Trifluormethoxy-, Carboxy- und C_{1-5}-Alkyloxycarbonylgruppe, substituiert sein kann, oder zwei benachbarte Kohlenstoffatome eines Phenylrings durch eine $-CH_2-O-CH_2-$Gruppe substituiert sein können,

bedeuten, oder

eine C_{3-7}Cycloalkyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranylgruppe bedeuten,

die gegebenenfalls durch ein bis zwei unabhängig voneinander ausgewählte Reste aus C_{1-3}-Alkyl-, Acetyl-, C_{1-5}Alkyloxycarbonyl-, und Hydroxycarbonyl- substituiert sein kann, oder

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

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -NH-, -N(C_{1-5}-Alkyl), -N(C_{1-4}-Alkylcarbonyl)-, -N(C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl)- oder eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und/oder

wobei zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)NH-, -C(O)N(C_{1-5}-Alkyl)-, $-S(O)_2NH-$, oder $-S(O)_2N(C_{1-5}$-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein können, und/oder

wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C_{3-7}-Cycloalkylgruppe

gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome oder eine oder zwei C_{1-5}-Alkyl-gruppen oder eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Formyloxy-, C_{1-5}-Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5}-Alkylsulfanyl-, C_{1-5}-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminosulfonyl-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkyl-sulfonylamino-, *N*-(C_{1-5}-Alkylsulfonyl)-C_{1-5}-alkylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylcarbonylamino-, Nitril-, Carboxy-C_{1-5}-alkyl, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-5}-alkyl, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert sein können, und/oder

wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{5-7}-Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils eine C_{1-5}-Alkyl-, Nitril-, Carboxy-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-5}-alkyl-, 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}-Cycloalkyleniminosulfonylgruppen oder 1-2 Fluoratome substituiert sein können, und/oder

1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{4-7}-Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, C_{1-5}-Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5}-Alkylsulfanyl-, C_{1-5}-Alkylsulfonyl-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkyl-sulfonylamino-, *N*-(C_{1-5}-Alkylsulfonyl)-C_{1-5}-alkylamino- oder C_{3-6}-Cycloalkylcarbonylaminogruppen substituiert sein können,

23

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

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte $-CH_2$-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

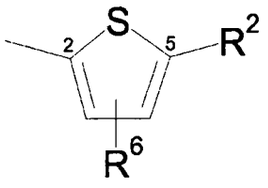
in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R^4 und R^5 angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent, der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Fluor 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 Atome im Ring eine –O-O- oder –S-O-Bindung bilden,

ausgeschlossen ist,

M einen Thiophenring gemäß Formel (III) darstellt,



(III)

der über die 2-Position an die Carbonylgruppe in Formel (I) gebunden ist und der in 5-Position durch R^2 und gegebenenfalls zusätzlich durch R^6 substituiert ist, wobei

R^2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine Methoxy-, C_{1-2}-Alkyl-, Formyl-, NH_2CO- oder Ethinyl-Gruppe bedeutet,

R^6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine C_{1-2}-Alkyl- oder Amino-Gruppe 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}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein oder zwei Stickstoffatome, oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und drei Stickstoffatome,

enthält,

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)-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,

und 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,

und wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Alkyloxygruppen, 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 wurde, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

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-, [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.

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-, Benzo[1,2,4]triazinyl-, Benzotriazolyl-, Cinnolinyl-, Chinolinyl-, *N*-Oxy-chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinazolinyl-, *N*-Oxy-chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Phthalazinyl-, Indolyl-, Isoindolyl- oder 1-Oxa-2,3-diaza-indenyl-Gruppe.

Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten C_{1-6}-Alkylgruppen 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 C_{1-5}-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.

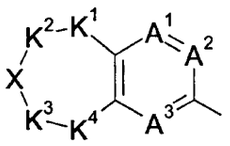
Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten C_{2-5}-Alkenylgruppen sind die Ethenyl-, 1-Propen-1-yl-, 2-Propen-1-yl-, 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 3-Buten-1-yl-, 1-Penten-1-yl-, 2-Penten-1-yl-, 3-Penten-1-yl-, 4-Penten-1-yl-, 1-Hexen-1-yl-, 2-Hexen-1-yl-, 3-Hexen-1-yl-, 4-Hexen-1-yl-, 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- oder 2-Ethyl-prop-2-en-1-yl -Gruppe,

Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten C_{2-5}-Alkinylgruppen 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- oder 3-Methyl-1-butin-3-yl-Gruppe.

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

D ein substituiertes bicyclisches Ringsystem der Formel (II) darstellt,



(II)

in dem

K^1 und K^4

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$, $-CR^{7b}R^{7c}-$ oder eine -C(O)-Gruppe bedeuten, wobei

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

jeweils unabhängig voneinander ein Fluoratom, eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxygruppe, eine C_{1-5}-Alkylgruppe, die durch 1-3 Fluoratome substituiert sein kann, eine Hydroxy-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkyl-gruppe bedeutet, oder eine Phenylgruppe, die durch 1-2 Substituenten ausgewählt aus einer Nitro-, Amino-, Hydroxy-Methoxy-, Cyano-, C_{1-5}-alkyl-gruppe oder einem Fluor-, Chlor-

oder Bromatom substituiert sein kann, oder eine 5- oder 6-gliedriger Heteroarylgruppe, bedeutet

wobei nicht gleichzeitig beide Reste R^{7b}/R^{7c} über ein Heteroatom an das Ringkohlenstoffatom gebunden sein können, außer $-C(R^{7b}R^{7c})-$ entspricht einer $-CF_2$-Gruppe, oder

zwei Reste R^{7b}/R^{7c} zusammen mit dem Ringkohlenstoffatom einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Carbocyclus oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Oxetan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyran-ring bilden können,

wobei dessen Methylengruppen durch 1-2 C_{1-3}-Alkyl- oder CF_3-gruppen substituiert sein können, und/oder

dessen Methylengruppen, sofern sie nicht an ein Heteroatom gebunden sind, durch 1-2 Fluoratome substituiert sein können, und

K^2 und K^3

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{8a}-$, $-CR^{8b}R^{8c}-$ oder eine -C(O)- Gruppe bedeuten, und wobei

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$

jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-5}-Alkylgruppe, die durch 1-3 Fluoratome substituiert sein kann, eine Hydroxy-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkyl-gruppe bedeutet,

oder zwei Reste R^{8b}/R^{8c} zusammen mit dem Ringkohlenstoffatom einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Carbocyclus oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Oxetan-, Tetrahydrofuran-, Tetrahydropyran-ring bilden können,

wobei dessen Methylengruppen durch 1-2 C_{1-3}-Alkyl- oder CF_3-gruppen substituiert sein können, und/oder

29

dessen Methylengruppen, sofern sie nicht an ein Heteroatom gebunden sind, durch 1-2 Fluoratome substituiert sein können,
mit der Massgabe, dass ein durch R^{8b} oder R^{8c} eingebrachtes Heteroatom nicht durch nur ein Kohlenstoffatom von X in Formel (I) entfernt sein darf, und

insgesamt in Formel (II) maximal vier Reste ausgewählt aus R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} und R^{8c} vorhanden sein dürfen, und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfen-, Sulfon- oder eine NR^1-Gruppe bedeutet, in der

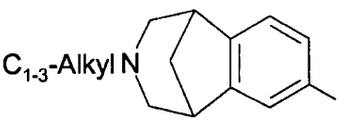
R^1 ein Wasserstoffatom oder
eine C_{1-5}-Alkyl-, C_{2-5}-Alkenyl-CH_2-, C_{2-5}-Alkinyl-CH_2, C_{3-6}-Cycloalkyl-, C_{4-6}-Cycloalkenyl-, Oxetan-3-yl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Benzyl-, C_{1-5}-Alkyl-carbonyl-, Trifluormethylcarbonyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-carbonyl-, C_{1-5}-Alkyl-sulfonyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-sulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-gruppe bedeutet,
wobei die in den voranstehend genannten Gruppen befindlichen Methylen- und Methylgruppen zusätzlich durch eine C_{1-3}Alkyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkoxycarbonyl-gruppe substituiert sein können oder durch eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, C_{1-5}-Dialkylamino- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an ein Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S gebunden sind, und/oder

ein bis drei Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an ein Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S gebunden sind,

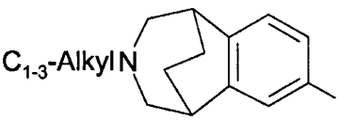
und in dem

A^1, A^2, und A^3 jeweils wie in der 1. Ausführungsform beschrieben definiert sind, oder

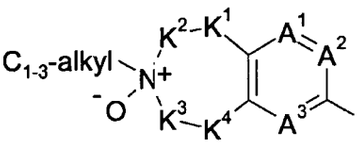
D eine der vier Gruppen (II-1a), (II-2a), (II-3) oder (II-4) darstellt



(II-1a)

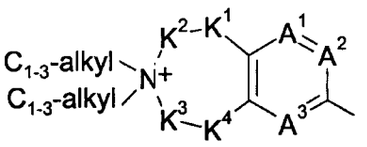


(II-2a)



(II-3)

Anion



(II-4)

in der die Reste A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 wie oben definiert sind, und Anion in (II-4) ein Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Benzoat, Salicylat, Succinat, Citrat oder Tartrat bedeutet,

und

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet, und

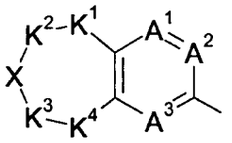
R^4, R^5 und M jeweils wie in der 1. Ausführungsform beschrieben definiert sind,

31

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

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

D ein substituiertes bicyclisches Ringsystem der Formel (II) darstellt,



(II)

in dem
K1, K2, K3 und K4 wie in der 1. oder 2. Ausführungsform beschrieben definiert sind, und wobei

X eine NR^1-Gruppe bedeutet, in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder
eine C_{1-5}-Alkyl-, C_{2-5}-Alkenyl-CH_2-, C_{2-5}-Alkinyl-CH_2, C_{3-6}-Cycloalkyl-, C_{4-6}-Cycloalkenylgruppe bedeutet,
wobei die in den voranstehend genannten Gruppen befindlichen Methylen- und Methylgruppen zusätzlich durch eine C_{1-3}-Alkyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkoxycarbonyl-gruppe substituiert sein können oder durch eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, C_{1-5}-Dialkylamino- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an ein Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S gebunden sind, und/oder

ein bis drei Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an das Stickstoff atom gebunden sind,

und in dem

A^1 entweder N oder CR^{10} bedeutet,

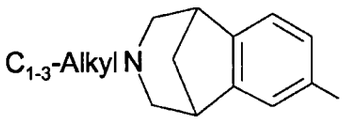
A^2 entweder N oder CR^{11} bedeutet,

A^3 entweder N oder CR^{12} bedeutet,

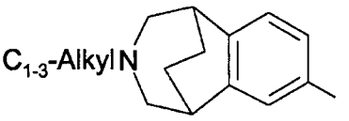
wobei R^{10}, R^{11} und R^{12} jeweils unabhängig voneinander

ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Bromatom oder eine C_{1-5}-Alkyl-, CF_3-, eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-, CF_3O-, CHF_2O-, CH_2FO-gruppe bedeuten, oder

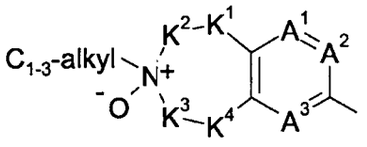
D eine der vier Gruppen (II-1a), (II-2a), (II-3) oder (II-4) darstellt



(II-1a)

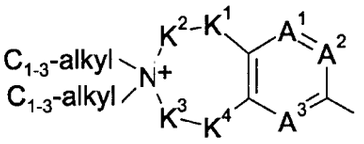


(II-2a)



(II-3)

Anion



(II-4)

33

in der die Reste A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 wie oben definiert sind, und
Anion in (II-4) aus der Gruppe Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Benzoat, Salicylat, Succinat, Citrat und Tartrat ausgewählt werden kann,und

R^3, R^4, R^5 und M jeweils wie in der 1. oder 2. Ausführungsform definiert sind, wobei R^6 ein Wasserstoffatom bedeutet,

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

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

D, R^3 und M jeweils wie in der 1., 2. oder 3. Ausführungsform beschrieben definiert sind, und

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{3-6}-Alkenyl- oder C_{3-6}-Alkinylgruppe,

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 bei der gegebenenfalls ein bis zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch eine C_{3-7}-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Phenylmethyloxy-, Phenethyloxy-, Carboxy-C_{1-5}-alkyloxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-5}-alkyloxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{2-5}-alkyloxy-, C_{1-5}-Alkylsulfanyl-, C_{1-5}-Alkylsulfinyl-, C_{1-5}-Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkyl-aminocarbonyloxy-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyloxy-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Amino-, C_{1-5}-

Alkylamino- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminogruppe C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, Trifluoracetylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-carbonylamino-, Phenylmethyloxy-carbonylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{2-5}-alkyloxy-C_{1-2}-alkylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkylsulfonylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylcarbonylaminogruppe, 4-Morpholinocarbonylamino-gruppe ersetzt sein können,

wobei die vorgenannten Carbo- und Heterocyclen im Ring jeweils durch 1 bis 4 C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkylcarbonylgruppen oder jeweils durch 1 oder 2 Oxogruppen substituiert sein können, und/oder

wobei die vorgenannten Phenyl und Heteroarylreste durch 1 bis 2 Substituenten ausgewahlt aus Fluor-, Chlor-, Brom-, Methyl-, Methoxy-, oder Trifluormethyl ersetzt sein können, oder zwei benachbarte Kohlenstoffatome eines Phenylrings durch eine $-CH_2-O-CH_2-$Gruppe substituiert sein können, und/oder

wobei die vorgenannten Alkylgruppen durch eine Cyano-C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl- oder Carboxy-gruppe substituiert sein können,

wobei die vorgenannten Carbonsäure- oder Sulfonsäure-amide gegebenenfalls am Stickstoff zusätzlich durch eine C_{1-5}-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine Phenyl-, Phenyl-C_{1-2}-alkyl-, Heteroaryl-C_{1-2}-alkyl- oder C-verknüpfte Heteroarylgruppe, wobei die Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Thiazolyl-, Pyrazolyl-, Tetrazolyl-, Benzimidazolyl-, Indolyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-Oxazolyl-, 1,2,4-Triazolyl- und Pyridinyl-, und die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis zweifach durch gleiche oder

35

unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus Chlor- oder Fluoratomen oder C_{1-3}-Alkyl-, Benzyl-, Hydroxy-, Amino-, CF_3-, CH_3O- oder CHF_2O-gruppen, substituiert sein kann,
bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4}-Alkylgruppe, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-4}-Alkylgruppen gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder eine Propargyl- oder C_{1-3}Alkyloxy-C_{1-3}-alkylgruppe, bedeutet, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{5-6}-Cycloalkenyl- oder C_{3-7}-Cycloalkylgruppe bilden,

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -NH-, -N(C_{1-5}-Alkyl), -N(C_{1-4}-Alkylcarbonyl)-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder eine Sulfonyl-Gruppe ersetzt sein kann, oder zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)NH-, -C(O)N(C_{1-5}-Alkyl)-, -$S(O)_2$NH-, oder -$S(O)_2$N(C_{1-5}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein können,

und/oder wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-7}-Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome oder eine oder zwei C_{1-5}-Alkyl-gruppen oder eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Formyloxy-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylcarbonylamino-, Nitril-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert sein können,

36

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

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte $-CH_2-$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

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

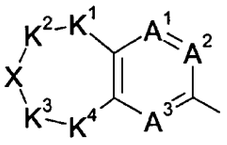
in der zwei Atome im Ring eine –O-O- oder –S-O-Bindung bilden,

ausgeschlossen ist,

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

Eine 5. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen

D ein substituiertes bicyclisches Ringsystem der Formel (II) darstellt,



(II)

in dem

K^1 und K^4

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$ oder eine $-CR^{7b}R^{7c}-$ Gruppe bedeuten, wobei

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-2}-Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus einer Nitro-, Amino-, Hydroxy- Methoxy-, Cyano-, C_{1-5}-alkyl-gruppe oder einem Fluor-, Chlor- oder Bromatom substituiert sein kann, bedeutet,

K^2 und K^3

jeweils eine $-CH_2-$Gruppe bedeutet

X eine NR^1-Gruppe bedeutet, in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-5}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-CH_2-, C_{2-4}-Alkinyl-CH_2- oder C_{3-6}-Cycloalkylgruppe bedeutet,

wobei die in den voranstehend genannten C_{2-5}-Alkyl-Gruppen befindlichen Methylen- und Methylgruppen durch ein bis drei Fluoratome substituiert sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an das Stickstoffatom gebunden sind,

und in dem

A^1 entweder N oder CR^{10} bedeutet,

A^2 entweder N oder CR^{11} bedeutet,

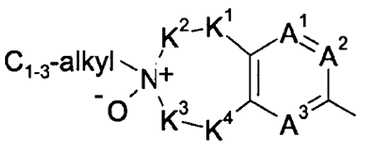
A^3 entweder N oder CR^{12} bedeutet,

wobei R^{10}, R^{11} und R^{12} jeweils unabhängig voneinander

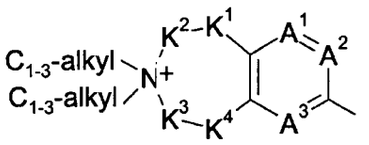
ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, oder eine C_{1-3}-Alkyl-, CF_3-, Hydroxy oder CH_3O-gruppe, bedeuten,

oder

D eine der Gruppen (II-3) oder (II-4) darstellt



(II-3)

Anion 

(II-4)

in der die Reste A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 wie oben definiert sind, und das Anion in (II-4) aus der Gruppe Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Benzoat, Salicylat, Succinat, Citrat oder Tartrat ausgewählt werden kann,und

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

39

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{3-6}-Alkenyl- oder C_{3-6}-Alkinylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4}-Alkylgruppe,
wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-4}-Alkylgruppe gegebenenfalls teilweise durch bis zu vier Fluoratome ersetzt sein können,
und bei der gegebenenfalls ein bis zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch eine C_{3-7}-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Phenylmethyloxy-, C_{1-5}-Alkylsulfanyl-, C_{1-5}-Alkylsulfinyl-, C_{1-5}-Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, Carboxy-C_{1-5}-alkylcarbonylamino- oder eine C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-5}-alkylcarbonylamino-gruppe ersetzt sein können,
wobei die vorgenannten Phenylreste durch 1 oder 2 Substituenten ausgewahlt aus Fluor-, Chlor-, Brom-, Methyl-, Methoxy-, oder Trifluormethyl- ersetzt sein können,
oder wobei die vorgenannten Carbonsäureamide gegebenenfalls am Stickstoff zusätzlich durch eine C_{1-5}-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine Phenyl-, Phenyl-C_{1-2}-alkyl-, Heteroaryl-C_{1-2}-alkyl- oder C-verknüpfte Heteroarylgruppe, wobei die Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Thiazolyl-, Pyrazolyl-, Tetrazolyl-, Benzimidazolyl-, Indolyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Oxazolyl-, und Pyridinyl-, und die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis zweifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus Chlor- oder Fluoratomen oder C_{1-3}-Alkyl-, CF_3-, HO-, CH_3O- oder CHF_2O-gruppen, substituiert sein kann,

bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4}-Alkylgruppe, eine Propargyl- oder C_{1-3}Alkyloxy- C_{1-3}-alkylgruppe, bedeutet, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{5-6}-Cycloalkenyl- oder C_{3-7}-Cycloalkylgruppe bilden,

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfonyl-Gruppe ersetzt sein kann, oder

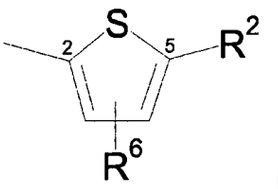
wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-7}-Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome, oder eine oder zwei C_{1-5}-Alkyl-gruppen, oder eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Formyloxy-, Nitril-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, substituiert sein können,

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

in der eine der Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden ist, an dem die Reste R^4 und R^5 angebunden sind, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt ist,

ausgeschlossen ist, und

M einen Thiophenring gemäß Formel (III) darstellt,



(III)

der über die 2-Position an die Carbonylgruppe in Formel (I) gebunden ist und der in 5-Position durch R^2 substituiert ist, wobei

R^2 ein Chlor- oder Bromatom oder eine Ethinyl-Gruppe bedeutet, und

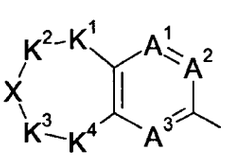
R^6 ein Wasserstoffatom bedeutet,

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Alkyloxygruppen, 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,

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

Eine 6. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), entsprechend den Ausführungsformen 1, 2, 3, 4 oder 5, in denen der Rest

D ein substituiertes bicyclisches Ringsystem der Formel (II) darstellt,



(II)

in dem

K^1 und K^4

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$ oder eine $-CR^{7b}R^{7c}-$ Gruppe bedeuten, wobei

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-2}-Alkylgruppe bedeutet,

K^2 und K^3

jeweils eine $-CH_2-$Gruppe bedeutet,

X eine NR^1-Gruppe bedeutet, in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder
eine C_{1-5}-Alkyl- oder C_{3-6}-Cycloalkylgruppe bedeutet,
wobei die in den voranstehend genannten Gruppen befindlichen Methylen- und Methylgruppen ein bis drei Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an das Stickstoffatom gebunden sind,

und in dem

A^1 CR^{10} bedeutet,

A^2 CR^{11} bedeutet,

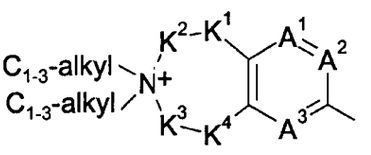
A^3 CR^{12} bedeutet,

wobei R^{10}, R^{11} und R^{12} jeweils unabhängig voneinander

ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, oder eine C_{1-3}-Alkyl-, CF_3-, HO-, CH_3O -gruppe, bedeuten,

oder

D die Gruppe (II-4) darstellt

Anion  (II-4)

in der die Reste A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 wie oben definiert sind, und das Anion in (II-4) aus der Gruppe Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Benzoat, Salicylat, Succinat, Citrat oder Tartrat ausgewählt werden kann,

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

Eine 7. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), entsprechend den Ausführungsformen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, in denen weder

R^4 noch R^5 ein Wasserstoffatom bedeuten dürfen,

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

Eine 8. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), entsprechend den Ausführungsformen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, in denen

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{5-6}-Cycloalkenyl- oder C_{3-7}-Cycloalkylgruppe bilden,

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann,

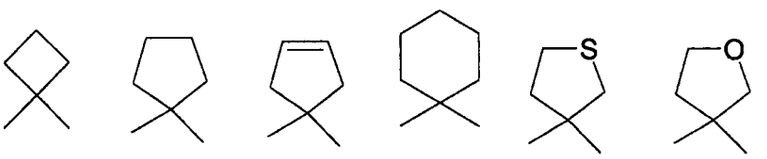
mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5 gebildete C_{3-7}-Cycloalkylgruppe,

in der eine der Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden ist, an dem die Reste R^4 und R^5 angebunden sind, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt ist,

ausgeschlossen ist,

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

Als besonders bevorzugte Beispiele für die cyclischen Gruppen, die aus R4/R5 und dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind, gebildet werden können, seien die folgenden Ringsysteme genannt:



Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erwähnt, sowohl als deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze:

3-[(5-Brom-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid,

3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid,

5-Ethinyl-N-[1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-thiophen-2-carbonsäureamid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid,

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-methoxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

1-[(5-Brom-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid,

1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid,

3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrothiophen-3-carbonsäureamid,

1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)carbonylamino]-N-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-cyclobutan-1-carbonsäureamid,

1-[(5-Brom-thiophen-2-yl)carbonylamino]-N-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-cyclopent-3-en-1-carbonsäureamid,

1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)carbonylamino]-N-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-cyclohexan-1-carbonsäureamid,

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-benzyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-benzyloxy-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-hydroxy-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N- [3-hydroxy-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-[1-methyl-3-dimethylaminocarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-5-(4-aminophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-ethoxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-

47

benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-methoxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-isopropyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-benzyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid,

1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-3,4-dimethoxy-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[C-(1-methyl-pyrazol-3-yl)-C-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid,

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-phenyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(furan-2-yl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(4-methoxyphenyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(4-hydroxy-3-nitro-phenyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(4-hydroxy-phenyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,
(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-cyclohexyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-

tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-aminocarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid,

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-acetylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

(R)-5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-benzoylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(4-methoxycarbonyl-butyl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3,3-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepinium-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid iodid,

3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid.

Gegenstand der Erfindung sind auch physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den vorhin definierten Ausführungsformen und Beispiele.

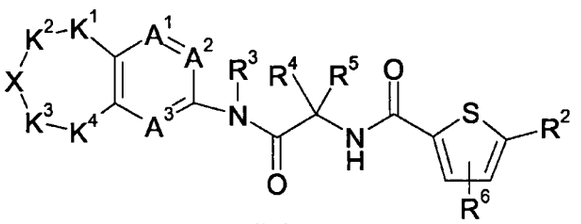
Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung oder ein physiologisch verträgliches Salz einer Verbindung gemäß den vorhin definierten Ausführungsformen und Beispiele, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer Verbindung oder ein physiologisch verträgliches Salz einer Verbindung gemäß den vorhin definierten Ausführungsformen und Beispiele, zur Herstellung eines Arzneimittels mit einem inhibitorischen Effekt auf Faktor Xa und/oder einem inhibitorischen Effekt auf verwandte Serinproteasen.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege eine Verbindung oder ein physiologisch verträgliches Salz einer Verbindung gemäß den vorhin definierten Ausführungsformen und Beispiele in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

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

(a) Die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia)

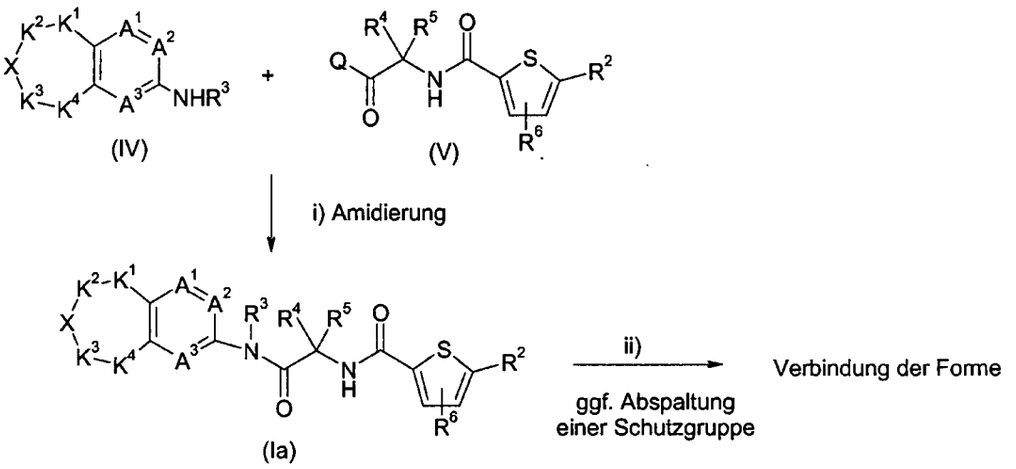
in der A^1bis A^3, K^1bis K^4, X und R^1 bis R^6 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind,

und die gegebenenfalls an vorhandenen Amino-, Hydroxy-,

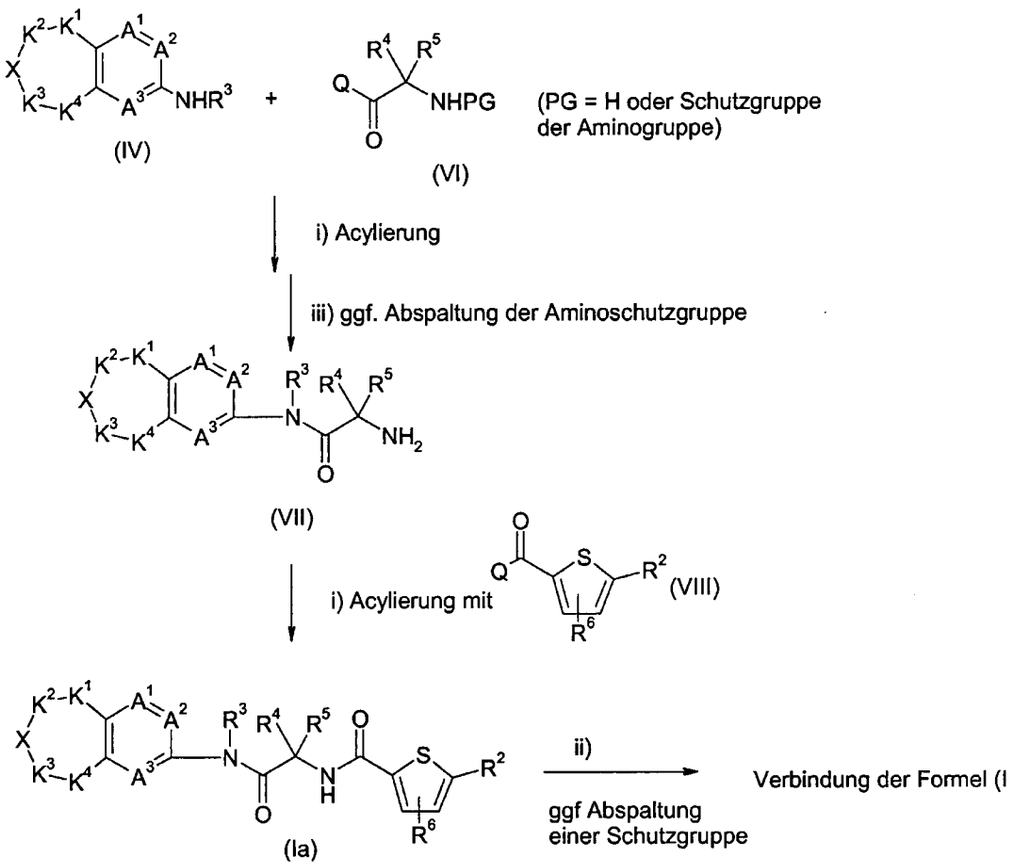
Carboxy- oder Thiolgruppen durch gängige Schutzgruppen wie beispielsweise denen in T.W. Greene, P.G.M. Wuts in „Protective Groups in Organic Synthesis" beschriebenen geschützt sein kann und deren Schutzgruppen in literaturbekannterweise abgespalten werden können.

wird in den Ausführungsbeispielen beschrieben oder kann beispielsweise nach einem der folgenden Formelschemata 1 und 2 durchgeführt werden:

Schema 1



Schema 2



wobei

Q eine Hydroxy- oder C_{1-4}-Alkyloxygruppe, ein Halogenatom oder eine Alkyloxycarbonyloxy- oder Acyloxygruppe darstellt und

PG ein Wasserstoffatom oder eine literaturbekannte Schutzgruppe der Aminofunktion wie beispielsweise eine tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder eine Trifluoracetylgruppe darstellt.

Die in Schema 1 und 2 beschriebenen Reaktionsstufen i) –iii) können auf die in den Beispielen beschriebene Weise oder nach literaturbekannten Bedingungen beispielsweise wie folgt durchgeführt werden:

i) Acylierung eines Amins (IV) oder (VII) mit einer gegebenenfalls aktivierten Carbonsäure (V) beziehungsweise (VI) oder (VIII)

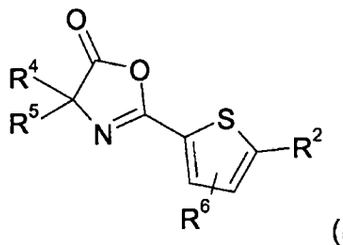
Die Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril, Dimethylformamid, Natronlauge oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 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, beispielsweise in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin (EEDQ), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid/Camphersulfonsäure, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid/*N*-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, *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*-Ethyldiisopropylamin, *O*-Pentafluorophenyl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat/Triethylamin, *N,N'*-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und

160°C, durchgeführt werden.

Die Acylierung kann auch mit einem Carbonsäureester (V) oder (VI) und dem Amin (IV) durch Aktivierung mit Trimethylaluminium durchgeführt werden.

Die Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV) kann aber auch mit einem reaktiven Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel (IX)



(IX),

in der R^4 bis R^6 und R^2 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind durchgeführt werden. Die Acylierung wird dann zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Toluol, Tetrahydofuran oder Dimethylformamid unter Zusatz einer Säure wie Essigsäure oder Camphersulfonsäure oder gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Zinkchloridoder Kupfer(II)chlorid und gegebenenfalls durch Zusatz von Aminbasen wie beispielsweise Diisopropylethylamin, Triethylamin oder N-Methylmorpholin bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C, beispielsweise unter Verwendung eines Mikrowellenofens oder wie in P.Wipf et al., Helvetica Chimica Acta, 69, 1986, 1153 beschrieben, durchgeführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) können aus Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

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*-Ethyldiisopropylamin, oder in Acetanhydrid bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 100°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 oder auch im Houben-Weyl Ergänzungsband 22, Thieme Verlag, 2003 und der dort zitierten Literatur beschrieben.

ii) bzw. iii) Abspaltung einer Schutzgruppe

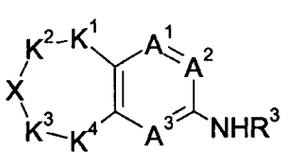
Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure 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.

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 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 ener Schutzgruppe kann aber auch nach den in T.W. Greene, P.G.M. Wuts in „Protective Groups in Organic Synthesis" beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

(b) Die Bausteine der allgemeinen Formel



(IV),

in denen A^1, A^2, A^3, K^1, K^2, K^3, K^4, X und R^3 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind, und

die gegebenenfalls an vorhandenen Amino-, Hydroxy-, Carboxy- oder Thiolgruppen durch gängige Schutzgruppen, wie beispielsweise denen in T.W. Greene, P.G.M. Wuts in „Protective Groups in Organic Synthesis" beschriebenen geschützt sein

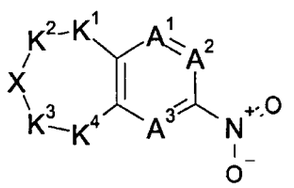
56

können, und deren Schutzgruppen in literaturbekannterweise im Verlauf der Synthesesequenz zu Verbindungen der Formel (I) abgespalten werden können,

sind literaturbekannt, oder deren Synthese wird in den Ausführungsbeispielen beschrieben, oder sie können beispielsweise nach literaturbekannten Syntheseverfahren oder in Analogie zu literaturbekannten Syntheseverfahren wie beispielsweise in DE4429079, US4490369, DE3515864, US5175157, DE1921861, WO85/00808 bzw. in G. Bobowski et al., J.Heterocyclic Chem. 16, 1525, 1979 oder in P.D. Johnson et al., Bioorg. Med. Chem. Lett 2003, 4197, beschrieben hergestellt werden. Im Azepinteil verbrückte Fragmente wie in Formel II-1 oder II-2 dargestellt können beispielsweise analog zu J.W. Coe et al. J. Med. Chem., 2005, 48, 3474 oder J.W. Coe et al. US Patent application US2005/0020616 hergestellt werden.

Die in Formel II-3 bzw. II-4 dargestellten Benzazepinmodifikationen können beispielsweise durch Oxidation mittels meta-Chlorperbenzoesäure bzw. Alkylierung mit einem Alkylhalogenid aus geeigneten Benzepinvorstufen wie im experimentellen Teil ausgeführt hergestellt werden

Beispielsweise kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV), in der R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet und A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 und X wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind durch Reduktion der Nitrogruppe einer Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

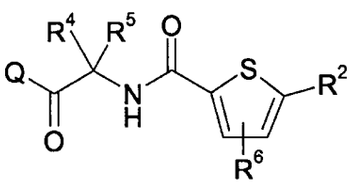


(III),

in der A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 und X wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind, wie folgt hergestellt werden.

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, 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 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*-C_{1-5}-Alkylmorpholin, *N*-C_{1-5}-Alkylpiperidin, *N*-C_{1-5}-Alkylpyrrolidin, Triethylamin, Pyridin, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C, vorzugsweise jedoch zwischen 0 und 150°C, durchgeführt.

(c) Die Bausteine der allgemeinen Formel



(V),

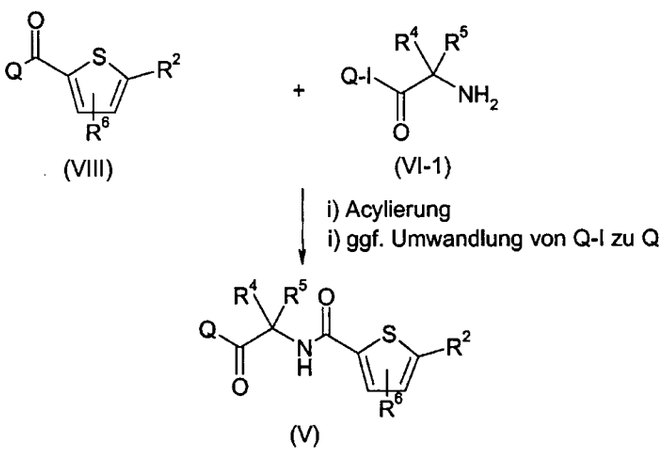
in denen R^4, R5, R^6 und R^2 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind, und wobei

Q eine Hydroxy- oder C_{1-4}-Alkyloxygruppe, ein Halogenatom oder eine Alkyloxycarbonyloxy- oder Acyloxygruppe darstellt

die gegebenenfalls an vorhandenen Amino-, Hydroxy-, Carboxy- oder Thiolgruppen durch gängige Schutzgruppen wie beispielsweise denen in T.W. Greene, P.G.M. Wuts in „Protective Groups in Organic Synthesis" beschriebenen geschützt sein können und deren Schutzgruppen in literaturbekannterweise im Verlauf der Synthesesequenz zu Verbindungen der Formel (I) abgespalten werden können,

sind literaturbekannt, oder deren Synthese wird in den Ausführungsbeispielen beschrieben, oder sie können nach literaturbekannten Syntheseverfahren oder in Analogie zu literaturbekannten Syntheseverfahren wie beispielsweise in WO04/46138 beschrieben, hergestellt werden.

Schema 3



Beispielsweise können sie auch nach Schema 3 durch Umsetzung einer Verbindung (VIII) mit einem Amin (VI-1) hergestellt werden, wobei Q eine Hydroxy- oder C_{1-4}-Alkyloxygruppe, ein Halogenatom oder eine Alkyloxycarbonyloxy- oder Acyloxygruppe darstellt und Q-I eine Hydroxy oder C_{1-4}-Alkyloxygruppe darstellt, die nach dem Acylierungsschritt gegebenenfalls durch Verseifung und Aktivierung wie oben beschrieben

in Q überführt werden kann. Die Acylierung kann nach den oben beschriebenen Acylierungsbedingungen durchgeführt werden.
Die Aminosäurederivate (VI-1) sind literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren wie sie beispielsweise in den Beispielen ausgeführt sind aus kommerziell erhältlichen Aminosäurederivaten hergestellt werden.

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 in Betracht.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, *tert.*-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe in Betracht.

Beispielsweise kommt 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.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Ethinylgruppe die Trimethylsilyl-, Diphenylmethylsilyl-, tert.Butyldimethylsilyl- oder eine 1-Hydroxy-1-methyl-ethylgruppe in Betracht.

Weitere Schutzgruppen die eingesetzt werden können und deren Abspaltung sind in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis",

60

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 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.

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 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 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 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.

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*-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 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 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.

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 allgemeinen Formel (I) mit mindestes 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.

62

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 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-*o*-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, 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 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 pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

63

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 auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Urokinase, Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

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

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 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.

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 pro Reaktionsansatz

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

64

Reaktionsansatz

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

Durchführung: 10 µl 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 37°C gemessen.

Auswertung:

1. Ermittlung der maximalen Zunahme (deltaOD/Minuten) über 21 Messpunkte.

2. Ermittlung der %-Hemmung bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle.

3. Erstellen einer Dosiswirkungskurve (%-Hemmung vs Substanzkonzentration).

4. Ermittlung der IC_{50} durch Interpolation des X-Wertes (Substanzkonzentration) der Dosiswirkungskurve bei Y = 50 % Hemmung.

Alle getesteten Verbindungen zeigten IC_{50}-Werte, die kleiner als 100 µmol/L sind.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind im allgemeinen gut verträglich.

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, 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.

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 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 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 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. 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, 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 daruf hin, dass 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 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 endogene Substanz(en) wie beispielsweise Thrombin- beteiligt sind am neuropathologischen Prozess des Zelltodes dopaminerger Neurone, wie er bei Patienten mit Parkinson´scher Krankheit vorkommt (*J. Neurosci.* 2003, *23*, 5877-86).

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.

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, 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 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) oder mit kombinierten Thromboxan Rezeptorantagonisten/Synthetaseinhibitoren (z.B. Terbogrel) eingesetzt werden.

Experimenteller Teil

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne diese jedoch in ihrem Umfang zu beschränken.

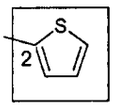
Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel Schmelzpunkte und/oder IR-, UV-, ^{1}H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f-Werte wurden unter

Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Reversed-Phase-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 Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Zu chromatographischen Reinigungen wurde Kieselgel der Firma Millipore (MATREX™, 35-70 µm) und RP-Material von der Firma Varian (Microsorb, 60-8µm;C18 Dynamax) verwendet. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Stereoisomere oder um Enantiomeren-/Diastereomerengemische handelt.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

BOC	tert.-Butoxycarbonyl
DIPEA	*N*-Ethyl-diisopropylamin
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HATU	*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorphosphat
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
i. Vak.	im Vakuum
konz.	konzentriert
min	Minute(n)
NMM	*N*-Methyl-morpholin
R_f	Retentionsfaktor
R_t	Retentionszeit
TBTU	*O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumtetrafluorborat
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran.

Unter dem Begriff „thiophen-2-yl" oder „thien-2-yl" ist der im Kasten gezeichnete Rest zu verstehen:



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

Methode 1:

Waters ZQ2000 Massen Spektrometer, Gilson 215 Autosampler, HP1100 HPLC und Diodenarraydetektor

Als mobile Phase wurde eingesetzt:

A: Wasser mit 0.10% TFA

B: Acetonitril mit 0.10% TFA

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
0.00	95	5	1.00
0.40	95	5	1.00
4.00	2	98	1.00
4.35	2	98	1.00
4.50	95	5	1.00

Als stationäre Phase diente eine Säule X-Terra MS C18, 3.5 µm, 4.6 mm x 50 mm.

Die Diodenarraydetektion erfolgte im Wellenlängenbereich 210-500 nm.

Methode 2:

Waters Alliance 2695, PDA Detektor 2996, ZQ 2002

Als mobile Phase wurde eingesetzt:

A: Wasser mit 0.10% TFA

B: Acetonitril mit 0.10% TFA

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
0.00	95	5	1.00
0.10	95	5	1.00
3.10	2	98	1.00
4.50	2	98	1.00
5.00	95	5	1.00

Als stationäre Phase diente eine Säule Waters X-Terra MS C18, 2.5 µm, 4.6 mm x 30 mm

Methode 3:

Waters Alliance 2695, PDA Detektor 2996

Als mobile Phase wurde eingesetzt:

A: Wasser mit 0.13% TFA

B: Acetonitril mit 0.10% TFA

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
0.00	95	5	1.00
0.75	95	5	1.00
5.25	2	98	1.00
5.75	2	98	1.00
6.05	95	5	1.00
6.55	95	5	1.00

Als stationäre Phase diente eine Säule Varian Microsorb 100 C18; 3,5µm; 4,6 mm x 50 mm

Methode 3a

Waters Alliance 2695, PDA Detektor 2996

Als mobile Phase wurde eingesetzt:

A: Wasser mit 0.1% TFA

B: Acetonitril mit 0.1% TFA

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
0.00	95	5	1.00
0.1	95	5	1.00
3.1	2	98	1.00
4.5	2	98	1.00
5.0	95	5	1.00

Als stationäre Phase diente eine Säule Varian Microsorb 100 C18; 2,5µm; 4,6 mm x 30 mm

Methode 4:

Agilent 1100

Als mobile Phase wurde eingesetzt:

A: Wasser mit 0.10% Ameisensäure

B: Acetonitril mit 0.10% Ameisensäure

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
0.00	95	5	1.60
4.50	10	90	1.60
5.00	10	90	1.60
5.50	90	10	1.60

Als stationäre Phase diente eine Säule Zorbax StableBond C18; 3,5µm ; 4,6 mm x 75 mm

Methode 5:

Waters Alliance 2695, PDA Detektor 2996

Als mobile Phase wurde eingesetzt:

A: Wasser mit 0.1% TFA

B: Acetonitril mit 0.1% TFA

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
0.00	95	5	5.00
0.20	95	5	5.00
1.35	2	98	5.00
1.55	2	98	5.00
1.65	95	5	5.00
1.85	95	5	5.00

Als stationäre Phase diente eine Säule Interchim HS Strategy 5 C18-2 ; 5µm ; 4,6 mm x 50 mm

Methode 6:

Waters Alliance 26905, PDA Detektor 996

Als mobile Phase wurde eingesetzt:

A: Wasser mit 0.1% TFA

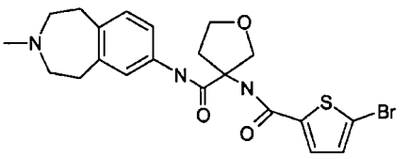
B: Acetonitril mit 0.1% TFA

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
0.00	95	5	2.00
0.10	95	5	2.00
2.10	2	98	2.00
3.00	2	98	2.00
3.25	95	5	2.00

Als stationäre Phase diente eine Säule MerckChromolith SpeedRod RP-18e; 4,6 mm x 50 mm

Beispiel 1

3-[(5-Brom-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid



(a) 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*][azepin

8.4 g (29.0 mmol) 3-Trifluoracetyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin werden unter Stickstoffatmosphäre in 80 ml Methanol suspendiert und mit 5 ml NaOH-Lösung (50%) versetzt und 2 h bei 70°C gerührt.
Das Methanol wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit *tert.*-Butylethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit NaOH-Lösung (50%) und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bis zur Trockene eingeengt.
Ausbeute: 5.1 g (91%)
R_f-Wert: 0.28 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192.22)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 193

(b) 3-Methyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

5.0 g (26.0 mmol) 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*][azepin werden in 9.8 ml (260.1 mol) Ameisensäure unter Rühren bei Raumtemperatur mit 15.5 ml (208.1 mmol) Formalin-Lösung in Wasser (37%) versetzt und bei 70°C über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter Eisbadkühlung mit NaOH-Lösung (50%) alkalisch gestellt und mit *tert.*-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak bis zur Trockene eingeengt.
Ausbeute: 4.8 g (90%)
R_f-Wert: 0.65 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206.24)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 207

(c) 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin

4.8 g (23.2 mmol) 3-Methyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin werden in 45 ml Methanol gelöst und mit 400 mg Pd/C 10% versetzt. Man hydriert in einer Parr-Apparatur bei Raumtemperatur bei 3 bar Wasserstoff-Druck für 5 Stunden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt.
Ausbeute: 3.9 g (96 %)
R_f-Wert: 0.36 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 98:2)
$C_{11}H_{16}N_2$ (176.26)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 177

(d) 3-Amino-tetrahydro-furan-3-carbonsäure-hydrochlorid

3.5 g (15.1 mmol) 3-*tert.*-Butoxycarbonylamino-tetrahydro-furan-3-carbonsäure werden in 150 ml 1-molarer Salzsäure gelöst und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend lyophilisiert man das Reaktionsgemisch.
Ausbeute: 2.5 g (100 %)
$C_5H_9NO_3$*HCl (167.59)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 132

(e) 3-[(5-Brom-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-tetrahydro-furan-3-carbonsäure

3.1 g (14.9 mmol) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure werden in 50 ml Dichlormethan unter Rühren bei Raumtemperatur mit 5.4 ml (74.6 mmol) Thionylchlorid versetzt und 3.5 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend engt man das Reaktionsgemisch bis zur Trockene ein.
2.5 g (14.9 mmol) 3-Amino-tetrahydro-furan-3-carbonsäure-hydrochlorid werden in 2.0 ml (14.9 mmol) TEA und 150 ml Acetonitril gelöst und unter Rühren mit 5.9 ml (22.4 mmol) *N,O*-bis-(trimethylsilyl)-trifluor-acetamid versetzt und 4 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 4.1 ml (29.8 mmol)

TEA und der Lösung des hergestellten Säurechlorides in 50 ml Acetonitril versetzt, 15 min unter Rückfluß gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wird i.Vak. bis zur Trockene eingeengt, der Rückstand mit Wasser und 2-molarer Natriumcarbonat-Lösung versetzt und mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 20 ml konz. Salzsäure auf pH 1 gestellt, der Niederschlag abgesaugt und bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 3.6 g (75 %)

$C_{10}H_{10}BrNO_4S$ (320.16)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 318/320 (Bromisotope)

(f) 3-[(5-Brom-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

700.0 mg (2.19 mmol) 3-[(5-Brom-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure werden in 10 ml DMF unter Rühren bei Raumtemperatur mit 890.0 mg (2.34 mmol) HATU und 601.0 µl (5.47 mmol) NMM versetzt und 10 min gerührt. Anschließend werden 385.0 mg (2.19 mmol) 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin zugegeben und die Mischung über Nacht bei 65°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, der Niederschlag abfiltriert und chromatographisch an Aluminiumoxid (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 100:0 bis 98:2) gereinigt.

Ausbeute: 850.0 mg (81 %)

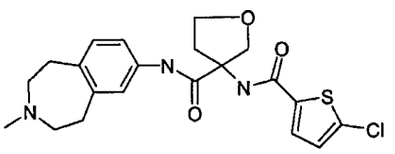
R_f-Wert: 0.62 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{21}H_{24}BrN_3O_3S$ (478.40)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 478/480 (Bromisotope)

Beispiel 2

3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid



(a) 3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-tetrahydro-furan-3-carbonsäure-benzylester

1.59 g (9.8 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure wird in 30 ml DMF gelöst und mit 3.61 g (10.7 mmol) 3-Amino-tetrahydro-furan-3-carbonsäure-benzylester und 3.46 g (10.8 mmol) TBTU und 4.3 ml (39 mmol) NMM bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Anschließend wird eingeengt und durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 100:0 bis 94:6) gereinigt.

Ausbeute: quantitativ

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{17}H_{16}ClNO_4S$ (365.83)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 366/368 (Chlorisotope)

(b) 3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-tetrahydro-furan-3-carbonsäure

3.6 g (9.8 mmol) 3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-tetrahydro-furan-3-carbonsäure-benzylester werden in 60 ml Ethanol gelöst und mit 39.1 ml (39.1 mmol) 1-molarer wässriger Natronlauge versetzt und bei Raumtemperatur für 6 h gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand unter Eisbadkühlung mit 1-molarer wässriger Salzsäure versetzt, der Niederschlag abgesaugt und bei 60°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 2.5 g (91 %)

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 9:1)

$C_{10}H_{10}ClNO_4S$ (275.71)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 274/276 (Chlorisotope)

(c) 3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-

1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 2(a) aus 3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-tetrahydro-furan-3-carbonsäure und 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin mit TBTU und TEA in THF bei Raumtemperatur mit anschließender Reinigung durch Chromatographie mit Aluminiumoxid (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 100:0 bis 97:3).

Ausbeute: 67 %

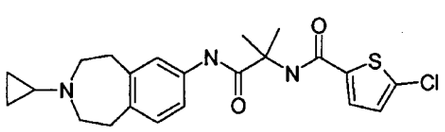
R_f-Wert: 0.63 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$ (433.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 434/436 (Chlorisotope)

Beispiel 3

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid



(a) 2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-4,4-dimethyl-4*H*-oxazol-5-on

1.0 g (4.0 mmol) 2-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure in 30 ml Essigsäureanhydrid werden 1 h bei 85°C gerührt. Anschließend engt man das Reaktionsgemisch bis zur Trockene ein.

Ausbeute: 927.3 mg (100 %)

$C_9H_8ClNO_2S$ (229.68)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 230

(b) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid

200.0 µl (10.0 µmol) einer 0.05 molaren 2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-4,4-dimethyl-4*H*-oxazol-5-on-Lösung in Toluol/Essigsäure 9:1 werden mit 200.0 µl (10.0 µmol) einer 0.05-molaren 3-Cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin-Lösung in DMF und 1.7 µl (10.0 µmol) DIPEA versetzt, über Nacht bei 80°C erwärmt und 2 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird über basisches Aluminiumoxid filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: quantitativ

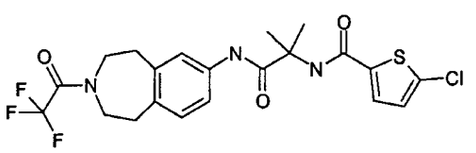
R_t-Wert: 3.31 min (HPLC-MS, Methode 1)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_2S$ (431.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 432/434 (Chlorisotope)

Beispiel 4

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-(2,2,2-trifluor-acetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid



(a) 2-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure

4.5 g (27.7 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure werden in 250 ml Dichlormethan unter Rühren bei Raumtemperatur mit 8.0 ml (110.7 mmol) Thionylchlorid versetzt und 3 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend engt man das Reaktionsgemisch bis zur Trockene ein.

2.9 g (27.7 mmol) 2-Amino-isobuttersäure werden in 300 ml Acetonitril unter Rühren mit 8.0 ml (30.4 mmol) *N,O*-bis-(trimethylsilyl)-trifluor-acetamid versetzt und 3.5 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 8.5 ml (60.9 mmol) TEA und der Lösung des hergestellten Säurechlorides in 75 ml Acetonitril versetzt, 15 min unter Rückfluß gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird i. Vak. bis zur

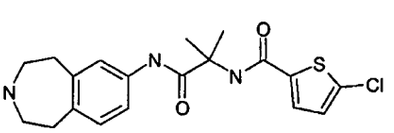
Trockene eingeengt, der Rückstand mit Wasser und 2-molarer Natriumcarbonat-Lösung versetzt und mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 20 ml konz. Salzsäure auf pH 1 gestellt, der Niederschlag abgesaugt und bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.
Ausbeute: 5.9 g (86 %)
$C_9H_{10}ClNO_3S$ (247.70)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 248/250 (Chlorisotope)

(b) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-(2,2,2-trifluor-acetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2-c aus 2-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure und 3-(2,2,2-Trifluoracetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-amin mit TBTU und NMM in DMF bei Raumtemperatur mit anschließender Filtration über Aluminiumoxid.
Ausbeute: (95 %)
R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
$C_{21}H_{21}ClF_3N_3O_3S$ (487.92)
Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 486/488 (Chlorisotope)

Beispiel 5

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid



500.0 mg (1.03 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-(2,2,2-trifluor-acetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid werden in 15 ml Methanol und 10 ml Wasser unter Rühren bei Raumtemperatur mit 637.0 mg (4.61 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3 h unter Rückfluß

gerührt. Die Reaktionsmischung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 340.0 mg (85 %)

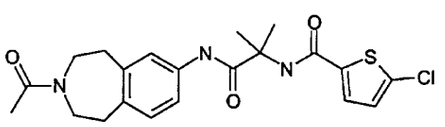
R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak-Lösung = 80:20:2)

$C_{19}H_{22}ClN_3O_2S$ (391.92)

Massenspektrum: $(M+H)^-$ = 390/392 (Chlorisotope)

Beispiel 6

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid



100.0 mg (0.26 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid werden in 5 ml THF unter Rühren bei Raumtemperatur mit 43.0 µl (0.31 mmol) TEA und 27.0 µl (0.29 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 80.0 mg (72 %)

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak-Lösung = 80:20:2)

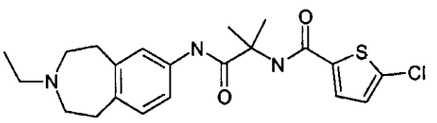
$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$ (433.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 434/436 (Chlorisotope)

Beispiel 7

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-

benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid



100.0 mg (0.26 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid in 5 ml Aceton werden unter Rühren bei Raumtemperatur mit 74.0 mg (0.54 mmol) Kaliumcarbonat und 21.0 µl (0.26 mmol) Iodethan versetzt und 3 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur mit Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 60.0 mg (56 %)

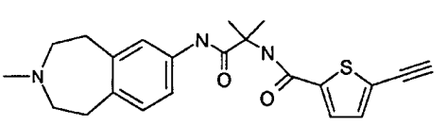
R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak-Lösung = 80:20:2)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (419.97)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 420/422 (Chlorisotope)

Beispiel 8

5-Ethinyl-N-[1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-thiophen-2-carbonsäureamid



(a) 5-Trimethylsilylethinyl-thiophen-2-carbonsäure-ethylester

Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung aus 32.5 g (138.0 mmol) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-ethylester in 320 ml Acetonitril und 640 ml THF unter Rühren mit 1.3 g (7.0 mmol) Kupfer-(I)-iodid und 39.0 g (276.0 mmol) Trimethyl-

82

silylacetylen versetzt, 5 min gerührt und anschließend werden 5.6 g (7.0 mmol) 1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen-dichlorpalladium(II))-$PdCl_2$ im Komplex mit CH_2Cl_2 1/1 und 57.4 ml (414.0 mmol) TEA zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Essigsäureethylester versetzt und mit Ammoniak-Lösung (5%) und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: quantitativ
R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 8:2)
$C_{12}H_{16}O_2SSi$ (252.41)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 253

(b) 5-Ethinyl-thiophen-2-carbonsäure

Die Lösung aus 36.2 g (114.0 mmol) 5-Trimethylsilanylethinyl-thiophen-2-carbonsäure-ethylester in 185 ml Ethanol wird mit 730.0 ml (1.46 mol) 2-molarer wässriger Natronlauge versetzt und über Nacht bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. bis zur Trockene eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan gewaschen. Die Wasser-Phase wird unter Eisbadkühlung mit 6-molarer wässriger Salzsäure sauer gestellt, der Niederschlag abfiltriert und bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.
Ausbeute: 8.9 g (41 %)
R_f-Wert: 0.64 (RP-8; Methanol/NaCl-Lösung (5%) = 6:4)
$C_7H_4O_2S$ (152.17)
Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 151

(c) 2-[(5-Ethinyl-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure-methylester

Eine Lösung aus 6.0 g (39.4 mmol) 5-Ethinyl-thiophen-2-carbonsäure in 180 ml THF wird unter Rühren mit 20.6 ml (118.3 mmol) DIPEA und 13.9 g (43.3 mmol) TBTU versetzt und 10 min gerührt. Anschließend wird 6.1 g (39.4 mmol) 2-

Amino-isobuttersäure-methylester-hydrochlorid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. bis zur Trockene eingeengt, mit Essigsäureethylester versetzt und mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%) gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt.

Ausbeute: 9.3 g (94 %)

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{12}H_{13}NO_3S$ (251.30)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 252

(d) 2-[(5-Ethinyl-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure

9.3 g (37.1 mmol) 2-[(5-Ethinyl-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure-methylester werden in 550 ml Wasser und 370 ml THF gelöst und mit 74.2 ml (74.2 mmol) 1-molarer wässriger Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Man destilliert i. Vak. THF ab und extrahiert mit Dichlormethan. Die Wasser-Phase wird mit 3-molarer wässriger Salzsäure sauer gestellt, der Niederschlag abfiltriert und bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 8.4 g (95 %)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{11}H_{11}NO_3S$ (237.28)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 238

e) 2-(5-Ethinyl-thiophen-2-yl)-4,4,-dimethyl-4*H*-oxazol-5-on

Hergestellt analog Beispiel 3-a aus 2-[(5-Ethinyl-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure in Essigsäureanhydrid bei 65°C mit anschließender Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittel (Petrolether/Essigsäureethylester = 2:1).

Ausbeute: 3.1 g (84%)

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 7:3)

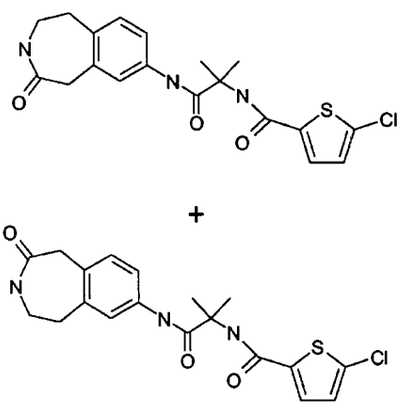
$C_{11}H_9NO_2S$ (219.26)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 220

f) 5-Ethinyl-N-[1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-thiophen-2-carbonsäureamid

Eine Lösung aus 150.0 mg (0.7 mmol) 2-(5-Ethinyl-thiophen-2-yl)-4,4,-dimethyl-4*H*-oxazol-5-on in 7.5 ml Toluol und 850.0 µl Essigsäure wird unter Rühren mit der Lösung aus 134.2 mg (0.8 mmol) 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin in 8.5 ml DMF versetzt und über Nacht bei 65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. bis zur Trockene eingeengt, in Dichlormethan und Ethanol gelöst und über Aluminiumoxid filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 55°C getrocknet.
Ausbeute: 260.0 mg (96 %)
R_f-Wert: 0.43 (RP-8; Methanol/NaCL-Lösung (5%) = 6:4)
$C_{22}H_{25}N_3O_2S$ (395.52)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 396

Beispiel 9

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid /
5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid



(a) 3-Trifluoracetyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

12.5 g (51.39 mmol) 3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin in 30 ml Essigsäureanhydrid werden in 18.9 ml (352.0 mmol) Schwefelsäure (konz.) gelöst und bei – 5°C bis 0°C langsam mit 3.6 ml (51.39 mmol) Salpetersäure (65%) versetzt und 1 h bei 0°C gerührt. Man gibt die Reaktionsmischung auf Wasser, extrahiert mit Essigsäureethylester, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt bis zur Trockene ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Ethanol um.

Ausbeute: 10.4 g (70 %)

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{12}H_{11}F_3N_2O_3$ (288.22)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 289

(b) 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-carbonsäure-*tert.*-butylester

5.0 g (17.34 mmol) 3-Trifluoracetyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin in 50 ml THF werden mit 10.4 ml (20.81 mmol) 2-molarer Natronlauge versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt die Reaktionslösung mit 1.88 g (17.69 mmol) Natriumcarbonat und 5.0 ml Wasser und dosiert unter Eisbadkühlung die Lösung aus 3.98 g (18.21 mmol) Di-*tert.*-butyl-dicarbonat in 15 ml THF zu und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend filtriert man vom

Unlöslichen ab, versetzt das Filtrat mit Essigsäureethylester und wäscht mit ges. Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat i. Vak. bis zur Trockene eingeengt.
Ausbeute: quantitativ
R_f-Wert: 0.81 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
$C_{15}H_{20}N_2O_4$ (292.33)
Massenspektrum: $(M\text{-Isobuten}+H)^+$ = 237

(c) 8-Nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-2-on / 7-Nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-2-on

5.1 g (17.3 mmol) 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-carbonsäure-*tert.*-butylester in 50 ml Essigsäureethylester und 70 ml Wasser werden unter starkem Rühren mit 8.9 g (41.63 mmol) Natriummetaperiodat, 0.54 g (2.60 mmol) Rutheniumchlorid*H_2O versetzt und 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend filtriert man vom Unlöslichen ab, versetzt das Filtrat mit Essigsäureethylester und wäscht mit Natriumdisulfit-Lösung (10%) und ges. Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat i. Vak. bis zur Trockene eingeengt. Den Rückstand löst man in 60 ml Dichlormethan, gibt 6.0 ml TFA zu und rührt über Nacht. Die Reaktionslösung wird i. Vak. bis zur Trockene eingeengt, mit Dichlormethan versetzt, mit Wasser und ges Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bis zur Trockene eingeengt.
Ausbeute: 2.3 g (65%)
R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
$C_{10}H_{10}N_2O_3$ (206.20)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 207

(d) 8-Amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-2-on / 7-Amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-2-on

2.3 g (11.2 mmol) 8-Nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-2-on / 7-Nitro-

1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-2-on werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 300 mg Pd/C 10% versetzt. Man hydriert in einer Parr-Apparatur bei Raumtemperatur bei 3 bar Wasserstoff-Druck für 17 Stunden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 1.51 g (77 %)

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{10}H_{12}N_2O$ (176.22)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 177

(e) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid / 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino-2-methyl-propionsäure mit HATU, NMM und 8-Amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-2-on/7-Amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-2-on in DMF mit anschließender Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittel (Dichlormethan/Ethanol 100:0 bis 92:8).

Ausbeute: quantitativ

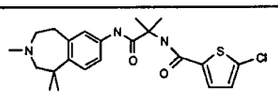
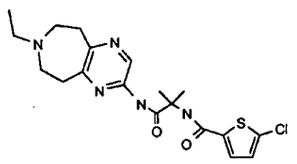
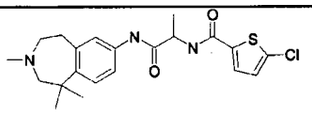
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

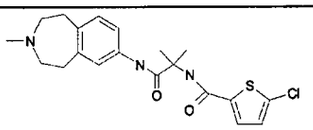
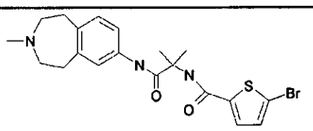
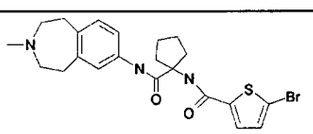
$C_{19}H_{20}ClN_3O_3S$ (405.90)

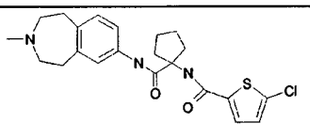
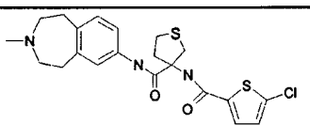
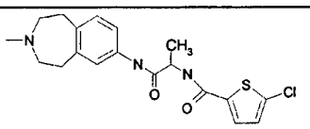
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 406/408 (Chlorisotope)

Analog Beispiel 1 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

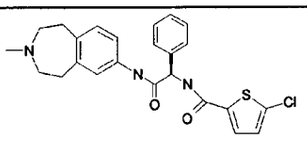
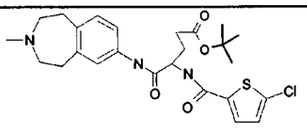
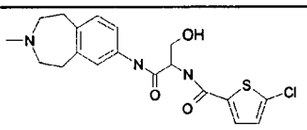
Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			

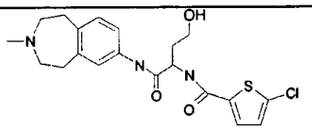
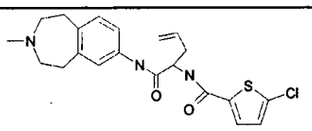
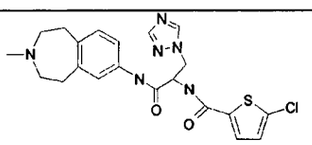
Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
10		68 %	$(M+H)^+$ = 434/436 (Chlorisotope)	0.33 (RP-8; Methanol: 5% NaCl-Lösung = 6:4)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(1,1,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
11		1 %	$(M+H)^+$ = 422/424 (Chlorisotope)	0.17 (RP-8; Methanol: 5% NaCl-Lösung = 6:4)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(7-ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrazino[2,3-*d*]azepin-2-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid			
12		100%	$(M+H)^+$ = 420/422 (Chlorisotope)	3.29 min (HPLC-MS) Methode 1
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(1,1,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid			

Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
13		64 %	$(M+H)^+$ = 406/408 (Chlorisotope)	0.40 (RP-8; Methanol: 5% NaCl-Lösung = 6:4)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
14		99 %	$(M+H)^+$ = 450/452 (Bromisotope)	0.40 (RP-8; Methanol: 5% NaCl-Lösung = 6:4)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
18		42 %	(M+H)+= 476/78 (Bromisotope)	0.61 (Aluminiumoxid;Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
	1-[(5-Brom-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid			

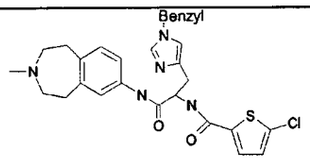
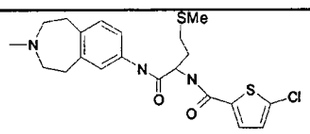
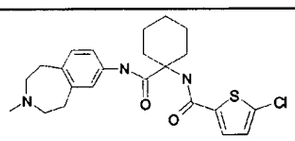
Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
19		75 %	(M+H)+= 432/34 (Chlorisotope)	0.32 (RP-8;Methanol/ 5%NaCl-Lösung = 6 :4)
	1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid			
20		62 %	(M+H)+= 450/52 (Chlorisotope)	
	3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrothiophen-3-carbonsäureamid			
21		48 %	(M+H)+= 392/94 (Chlorisotope)	
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid			

91

Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
22		26 %	(M-H)-= 452/4 (Chlorisotope)	0.45 (RP-8;Methanol/ 5%NaCl-Lösung = 6 :4)
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-1-phenyl-methyl}-amid			
23		57 %	(M+H)+= 506/08 (Chlorisotope)	
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-tert.-butoxycarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-propyl}-amid			
24		2 %	(M+H)+= 408/10 (Chlorisotope)	0.48 (RP-8;Methanol/ 5%NaCl-Lösung = 6 :4)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-hydroxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid			

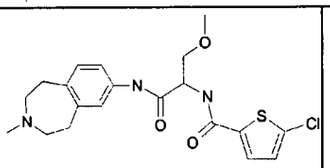
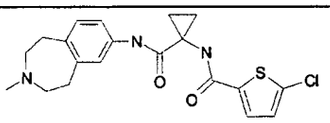
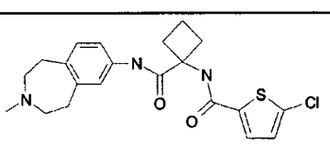
Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
25		20 %	(M+H)+= 422/24 (Chlorisotope)	0.51 (RP-8;Methanol/ 5%NaCl-Lösung = 6 :4)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-hydroxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-propyl}-amid			
26		71 %	(M+H)+= 418/20 (Chlorisotope)	
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-but-3-enyl}-amid			
27		55 %	(M+H)+= 459/61 (Chlorisotope) (M-H)-= 457/9 (Chlorisotope)	0.46 (RP-8;Methanol/ 5%NaCl-Lösung = 6 :4)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid			

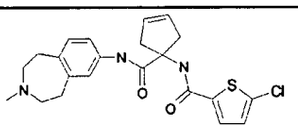
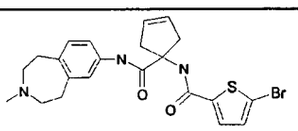
93

Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
28				
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid			
29		54 %	(M+H)+= 452/54 (Chlorisotope)	
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-methylsulfanyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-propyl}-amid			
34		8 %	(M+H)+= 446/8 (Chlorisotope)	0.79 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
	1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)carbonylamino]-N-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-cyclohexan-1-carbonsäureamid			

Analog Beispiel 2 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

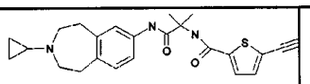
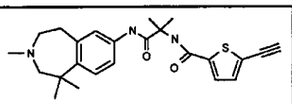
5

Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
15		86 %	$(M+H)^+$ = 422/424 Chlorisotope	0.52 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-methoxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid			
30		40 %	$(M+H)^+$ = 404/406 Chlorisotope	0.41 (RP-8;Methanol/ 5%NaCl-Lösung = 6 :4)
	1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)carbonylamino]-N-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-cyclopropan-1-carbonsäureamid			
31		60 %	$(M+H)^+$ = 418/420 Chlorisotope	0.62 (Kieselgel Dichlormethan/ Ethanol/ Ammoniak = 80:20:2)

Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
	1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)carbonylamino]-N-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-cyclobutan-1-carbonsäureamid			
32		70 %	(M+H)+= 430/32 (Chlorisotope) (M-H)-= 428/30 (Chlorisotope	0.34 (RP-8;Methanol/ 5%NaCl-Lösung = 6 :4)
	1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)carbonylamino]-N-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-cyclopent-3-en-1-carbonsäureamid			
33		85 %	(M+H)+= 474/6 (Bromisotope)	0.32 (RP-8;Methanol/ 5%NaCl-Lösung = 6 :4)
	1-[(5-Brom-thiophen-2-yl)carbonylamino]-N-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-cyclopent-3-en-1-carbonsäureamid			

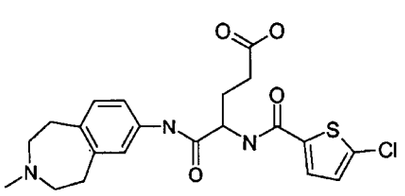
Analog Beispiel 8 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			

Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
16		quantitativ	$(M+H)^+$ = 422	3.27 min (HPLC-MS; Methode 2)
	5-Ethinyl-N-[1-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-4H-benzo[d]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-thiophen-2-carbonsäureamid			
17		quantitativ	$(M+H)^+$ = 424	3.29 min (HPLC-MS; Methode 2)
	5-Ethinyl-*N*-[1-methyl-1-(1,1,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-4*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-thiophen-2-carbonsäureamid			

Beispiel 35

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-hydroxycarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]propyl-amid

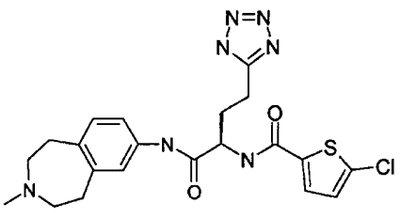


93 mg (0,15 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-tert.-butoxycarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-propyl}-amid werden in 1 ml Dichlormethan unter Rühren bei RT mit 1 ml Trifluoressigsäure

versetzt und 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt.
Ausbeute: 78.0 mg (92 %)
$C_{21}H_{24}ClN_3O_4S$ (449.959)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 450/52 (Chlorisotope)

Beispiel 36

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid



(a) (R)-2-tert.-Butoxycarbonylamino-4-cyano-buttersäure

5.0 g (20,3 mmol) (R)-N-α-(tert.-Butoxycarbonyl)-D-glutamin werden in 55 ml Pyridin unter Rühren bei Raumtemperatur mit 2,30 ml (24,3 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und 20 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Essigester versetzt und 3 mal mit 5%iger Zitronensäure und 3 mal mit ges. NaCL-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Anschließend wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 90:10) gereinigt.
Ausbeute: 3.16 g (68 %)
R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)
$C_{10}H_{16}N_2O_4$ (228.25)
Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 227

(b) (R)-[3-Cyano-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-

ylcarbamoyl)-propyl]-carbaminsäure tert.-butyl ester

1.0 g (4,0 mmol) (R)-2-tert.-Butoxycarbonylamino-4-cyano-buttersäure wird in 10 ml DMF gelöst und mit 1,29 g(4,03 mmol) TBTU und 2,79 ml (20,1 mmol) TEA bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Anschließend wird 1.0 g (4,01 mmol) 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ylamin zugegeben und über Nacht bei 35 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. bis zur Trockene eingeengt und mit Essigester extrahiert. Die Organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Anschließend wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 450 mg (29 %)

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 95:5)

$C_{21}H_{30}N_4O_3$ (386.49)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 387$

(c) (R)-[1-(3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-carbaminsäure tert.-butyl ester

200 mg (0,52mmol) (R)-[3-Cyano-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]carbaminsäure tert.-butyl ester werden in 1 ml DMF vorgelegt und mit 80 mg (1,23 mmol) Natriumazid und 66 mg (1,23 mmol) Ammoniumchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 100 °C gerührt, anschließend mit TFA sauer gestellt und über RP-Material (Laufmittel: Wasser/Acetonitril 95 :5=> 5:95) getrennt.

Ausbeute: 49.8 mg (18 %)

$C_{21}H_{31}N_7O_3$ (429.53)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 430$

(d) (R)-2-Amino-N-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-4-(1H-tetrazol-5-yl)-butyramide

99

49,8 mg (90 µmol) (R)-[1-(3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-carbaminsäure tert.-butyl ester werden in 1 ml 2 molarer wässriger Salzsäure bei 50 °C 2,5 h gerührt und anschließend zur Trockene eingeengt.

Ausbeute: 32.7 mg (89 %)

$C_{16}H_{23}N_7O$ (329.41)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 330

(e) (R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amide

13 mg (0,08 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure werden in 0,5 ml DMF gelöst, bei Raumtemperatur mit 26 mg (0,08 mmol) TBTU und 50 µl (0,45 mmol) NMM versetzt und 15 min gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird eine Lösung von 32 mg (0,08 mmol) (R)-2-Amino-N-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-4-(1H-tetrazol-5-yl)-butyramide in 1 ml DMF zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit TFA sauer gestellt, chromatographisch über RP-Material (Laufmittel: Wasser/Acetonitril 95:5=>5:95) getrennt und anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 18,8 mg (40 %)

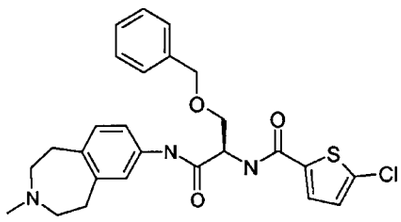
R_t-Wert: 2,29 min (HPLC-MS; Methode 2)

$C_{21}H_{24}ClN_7O_2S$ (473.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 474/6 (Chlorisotope)

Beispiel 37

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-benzyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid



(a) (R) 2-Amino-3-benzyloxy-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-propionamid

0,117 g (0,60 mmol) (R)-3-Benzyloxy-2-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäure werden analog Beispiel 2 (a) mit 0,116 g (0,66 mmol) 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin, TBTU, DIPEA in THF umgesetzt. Anschließend wird analog Beispiel 1 (d) die BOC-Schutzgruppe abgespalten, mit Natriumhydroxid basisch gestellt und mit Essigester extrahiert.
Ausbeute: quantitativ
R_f-Wert: 0,48 (RP-8;Methanol/ 5%NaCl-Lösung = 6 :4)
$C_{21}H_{27}N_3O_2$ (353.46)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 354

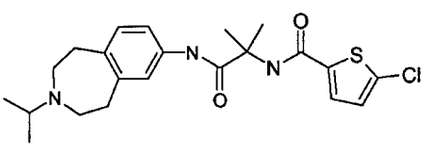
(b) (R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-benzyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid

0,117 g (0,72 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure werden in 15 ml Dichlormethan unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0,26 ml (3,60 mmol) Thionylchlorid und 0,01 ml DMF versetzt und 2 h am Rückfluß gerührt. Anschließend engt man das Reaktionsgemisch i.Vak. ein.
0,230 g (0,65 mmol) (R) 2-Amino-3-benzyloxy-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-propionamid werden in 10 ml THF unter Rühren mit 0,27 ml (1,95 mmol) TEA und der Lösung des hergestellten Säurechlorides in 10 ml THF bei Raumtemperatur versetzt und 15 h gerührt. Anschließend wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch über

Aluminiumoxid (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 100 :0=>98,5:1,5)
Ausbeute: 0,14 g (43 %)
R_f-Wert: 0.81 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
$C_{26}H_{28}ClN_3O_2S$ (498.04)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 498/00 (Chlorisotope)

Beispiel 38

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid



(a) 3-Isopropyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

0,96g (5,00 mmol) 7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin und 0,404 ml (5,50 mmol) Aceton werden in 20 ml THF gelöst, anschließend wird 0,414 ml (7,50 mmol) Essigsäure und 0,10 g p-Toluolsulfonsäure zugegeben und bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Bei Raumtemperatur werden 1,378 g (6,50 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und 23 h gerührt. Danach wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat- Lösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert, anschließend wird die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt.
Ausbeute: quantitativ
$C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234.29)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 235

(b) 3-Isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin

Hergestellt analog Beispiel 1 (c) aus 3-Isopropyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-

benzo[*d*]azepin in Methanol mit Pd/C 10 % bei Raumtemperatur. Anschließend wird das Produkt eingeengt.

Ausbeute: 0,920 g (89 %)

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{13}H_{20}N_2$ (204.31)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 205

(c) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1(f) aus 3-Isopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin und 2-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure mit HATU und NMM in DMF bei Raumtemperatur mit anschließender Chromatographie über Aluminiumoxid (Laufmittel: Dichlormethan/ Ethanol 98:2) und über RP-Material (Zorbax StableBond C18; 7µm 220g; Laufmittel: Wasser/Acetonitril/Ameisensäure = 95:5:0,1 => 10:90:0,1) und und Lyophilisation.

Ausbeute: 0,386 g (40 %)

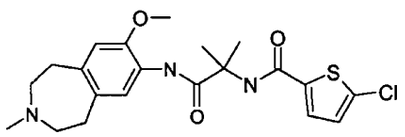
R_f-Wert: 0.70 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{22}H_{28}ClN_3O_2S$ (434.0)

Massenspektrum: (M+H)+ = 434/6 (Chlorisotope)

Beispiel 39

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid



(a) 2,2,2-Trifluor-1-(7-methoxy-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-

103

yl)-ethanon

1,30 g (4,27 mmol) 2,2,2-Trifluor-1-(7-hydroxy-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-yl)-ethanon werden in 20 ml DMF gelöst. Bei Raumtemperatur werden 0,59 g (4,27 mmol) Kaliumcarbonat und 0,26 ml (4,27 mmol) Methyliodid zugegeben und über Nacht gerührt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat i.Vak. eingeengt, der Rückstand wird mit Wasser verrieben und abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 45 °C getrocknet.
Ausbeute: 1,30 g (96 %)
R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 1:1)
$C_{13}H_{13}F_3N_2O_4$ (318.25)
Massenspektrum: (M+H)+ = 319

(b) 7-Methoxy-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

1,30 g (4,08 mmol) 2,2,2-Trifluor-1-(7-methoxy-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-yl)-ethanon und 3,06 ml (6,13 mmol) 2 molare Natronlauge werden bei Raumtemperatur in 20 ml THF gelöst und 3 h gerührt. Anschließend wird i.Vak. eingeengt, mit Wasser verdünnt und mit tert.-Butyl-methylether extrahiert. Die organische Phase wird mit 50 % iger Natronlauge und mit ges. NaCL-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt.
Ausbeute: 0,87 g (96 %)
R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 1:1)
$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222.24)
Massenspektrum: (M+H)+ = 223

(c) 7-Methoxy-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

Hergestellt analog Beispiel 1 (b) aus 7-Methoxy-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin und wässriger Formalin-Lösung in Ameisensäure.
Ausbeute: 0,80 g (86 %)

R_f-Wert: 0.59 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236.27)
Massenspektrum: (M+H)+ = 237

(d) 8-Methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin

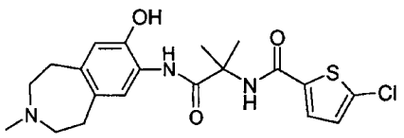
Hergestellt analog Beispiel 1 (c) aus 7-Methoxy-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin mit Pd/C 10 % in Methanol.
Ausbeute: 0,67 g (96 %)
R_f-Wert: 0.63 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
$C_{12}H_{18}N_2O$ (236.27)
Massenspektrum: (M+H)+ = 207

(e) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 (f) aus 8-Methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin und 2-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure mit HATU und NMM in DMF bei Raumtemperatur.
Anschließend wird i.Vak eingeengt und chromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/ Ethanol 100:0=>98:2) gereinigt.
Ausbeute: 0,55 g (63 %)
R_f-Wert: 0.61 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
$C_{21}H_{26}ClN_3O_3S$ (435.97)
Massenspektrum: (M+H)+ = 436/8 (Chlorisotope)

Beispiel 40

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(8-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid



(a) 1-(7-Benzyloxy-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-yl)-2,2,2-trifluor-ethanon

1,30 g (4,27 mmol) 2,2,2-Trifluor-1-(7-hydroxy-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-yl)-ethanon werden in 20 ml DMF vorgelegt und bei Raumtemperatur werden 0,65 g (4,70 mmol) Kaliumcarbonat und 0,508 ml (4,27 mmol) Benzylbromid zugegeben und 3 h gerührt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat i.Vak. eingeengt, der Rückstand wird mit Wasser verrieben, abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 45 °C getrocknet.
Ausbeute: 1,67 g (99 %)
R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 7:3)
$C_{19}H_{17}F_3N_2O_4$ (394.34)
Massenspektrum: $(M+NH_4)^+$ = 412

(b) 7-Benzyloxy-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

Hergestellt analog Beispiel 39 (b) aus 1-(7-Benzyloxy-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-yl)-2,2,2-trifluor-ethanon.
Ausbeute: 1,04 g (83 %)
R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 3:7)
$C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298.34)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 299

(c) 7-Benzyloxy-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin
Hergestellt analog Beispiel 1 (b) aus 7-Benzyloxy-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin und wässriger Formalin-Lösung in Ameisensäure.
Ausbeute: 1,08 g (99 %)
R_f-Wert: 0.8 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

106

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312.36)
Massenspektrum: (M+H)+ = 313

(d) 8-Amino-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol

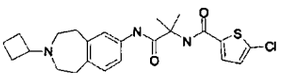
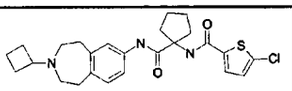
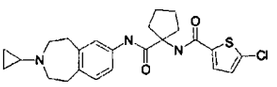
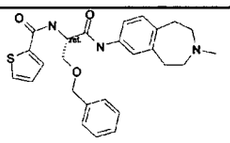
0,50 g (1,60 mmol) 7-Benzyloxy-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 100 mg Pd/C 10 % versetzt. Man hydriert in einer Parr- Apparatur bei Raumtemperatur bei 3 bar Wasserstoff- Druck für 2 h. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i.Vak. eingeengt.
Ausbeute: 0,26 g (84 %)
R_f-Wert: 0.1 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
$C_{11}H_{16}N_2O$ (192.26)
Massenspektrum: (M+H)+ = 193

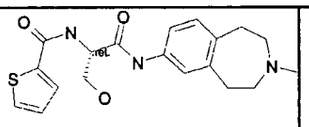
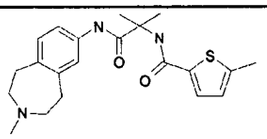
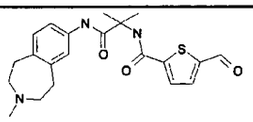
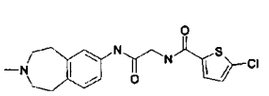
(e) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(8-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid

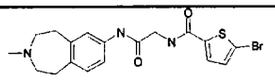
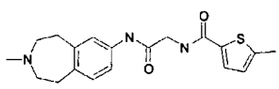
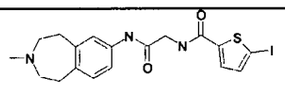
Hergestellt analog Beispiel 1 (f) aus 8-Amino-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol und 2-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure mit HATU und NMM in DMF bei Raumtemperatur. Anschließend wird i.Vak eingeengt und chromatographisch über RP-Material (Zorbax StableBond C18; 8µm; Laufmittel: Wasser mit 1,5% Ameisensäure/ Acetonitril = 95:5 => 5:95) gereinigt.
Ausbeute: 0,30 g (49 %)
R_f-Wert: 0.40 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)
$C_{20}H_{24}ClN_3O_3S$ (421.95)
Massenspektrum: (M+H)+ = 422/4 (Chlorisotope)

In Analogie zu den, in den obigen Beispielen beschriebenen Synthesewegen können die folgenden Verbindungen aus gegebenenfalls geschützten Aminosäurederivaten, Benzazepinderivaten und Thiophencarbonsäurederivaten

hergestellt werden:

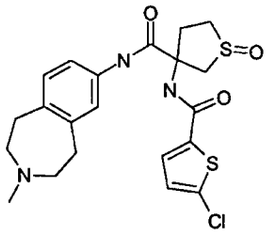
Nr.	Strukturformel	Ausbeute (letzte Stufe)	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
41		32%	$(M+H)^+$= 446/448 (Chlorisotope)	Rt = 2.50 min HPLC-Methode 3a
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid			
42		46%	$(M+H)^+$ = 472/474 (Chlorisotope)	Rt = 2.66 min HPLC-Methode 3a
	1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid			
43		49%	(M-H)+ = 458/460 (Chlorisotope)	Rt = 4.41 min HPLC-Methode 3
	1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid			
44		70 %	$(M+H)^+$ = 464	0,31 (RP-8;Methanol/ 5% NaCl-Lösung = 6:4)
	(S)-Thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-benzyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid			

Nr.	Strukturformel	Ausbeute (letzte Stufe)	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
45		11 %	$(M+H)^+$ = 374	0,60 (RP-8;Methanol/ 5% NaCl-Lösung = 6:4)
	(S)-Thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-hydroxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid			
46		54 %	(M-H)- = 386	0,63 (Aluminium oxid;Dichlor methan/ Ethanol= 95:5)
	5-Methyl-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid			
47		42 %	$(M+H)^+$ = 400	0,66 (Aluminium oxid;Dichlor methan/ Ethanol= 95:5)
	5-Formyl-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid			
48		38 %	$(M+H)^+$ = 378/380	0.86 min (HPLC-MS; Methode 5)

Nr.	Strukturformel	Ausbeute (letzte Stufe)	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid			
49		29 %	$(M+H)^+$ = 422/424 (Bromisotope)	0.88 min (HPLC-MS; Methode 5)
	5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid			
50		34 %	(M-H)- = 358	0.82 min (HPLC-MS; Methode 5)
	5-Methyl-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid			
51		29 %	$(M+H)^+$ = 470	0,89 min (HPLC-MS; Methode 5)
	5-Iod-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid			

Beispiel 52

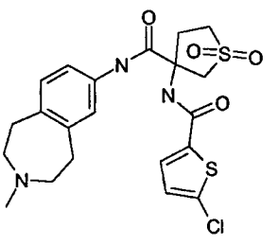
3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)carbonylamino]-*N*- (3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-1-oxo-tetrahydro-thiophen-3-carbonsäureamid



90 mg (0,16 mmol) 3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrothiophen-3-carbonsäureamid (Bsp. 20) werden in 3,4 ml Dichlormethan und 0,34 ml Eisessig gelöst und bei -5 °C werden 39,3 mg (0,16 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure zugegeben. Anschließend wird 1 h bei 0 °C gerührt dann auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h nachgerührt. Die Reaktion wird mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird mit RP-Material (Zorbax StableBond C18; 3,5µm; 4,6x75 mm Laufmittel: Wasser/Acetonitril/Ameisensäure = 95:5:0,1 =>10:90:0,1) gereinigt.
Ausbeute: 14,6 mg (18 %)
R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 8:2:0.2)
$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S_2$ (466.02)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 466/468 (Chlorisotope)

Beispiel 53

3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)carbonylamino]-*N*- (3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-1,1-dioxo-tetrahydro-thiophen-3-carbonsäureamid



wurde als Nebenprodukt bei der Herstellung von Beispiel 52 isoliert.

Ausbeute: 1,8 mg (2 %)

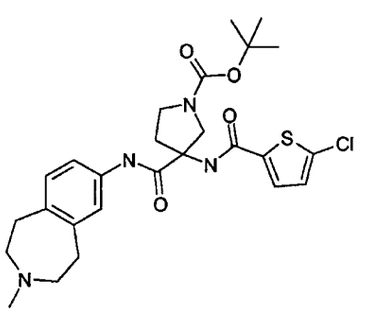
R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 8:2:0.2)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_4S_2$ (482.02)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 482/484 (Chlorisotope)

Beispiel 54

3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]–*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-pyrrolidin-1-tert.butoxycarbonyl-3-carbonsäureamid



Die Titelverbindung wurde analog der Synthesesequenz Beispiel 1e/1f aus 3-Amino-pyrrolidin-1-tert.butoxycarbonyl-3-carbonsäure, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid und 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin hergestellt.

Ausbeute: 15,5 mg

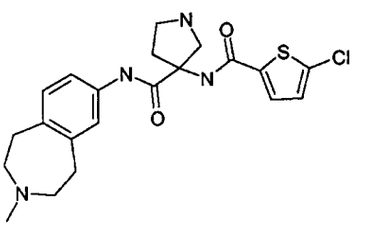
R_f-Wert: 0.34 (RP-8; Methanol/5%ige NaCL-Lsg. = 6 : 4)

$C_{26}H_{33}ClN_4O_4S$ (533.09)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 533/535 (Chlorisotope)

Beispiel 55

3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-yl)- pyrrolidin-3-carbonsäureamid



10 mg (0,02 mmol) 3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]–*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-pyrrolidin-1-tert.butoxycarbonyl-3-carbonsäureamid werden in 0,25 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur werden 0,3 ml 6 molare Salzsäure zugegeben und es wird 1h nachgerührt. Anschließend wird i.Vak. eingeengt.

Ausbeute: 10 mg (80 %)

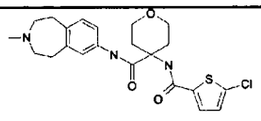
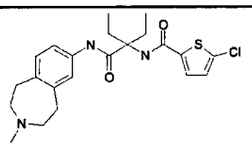
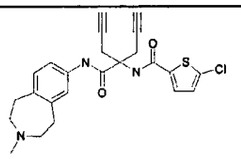
R_f-Wert: 0.44 (RP-8; Methanol/5%ige NaCL-Lsg. = 6 : 4)

$C_{21}H_{25}ClN_4O_2S$ (432.98)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 433/435 (Chlorisotope)

In Analogie zu den, in den obigen Beispielen beschriebenen Synthesewegen oder Literatursynthesewegen können die folgenden Verbindungen aus Aminosäurederivaten, Benzazepinderivaten und Thiophencarbonsäurederivaten hergestellt werden:

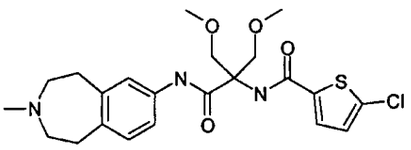
Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			

Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
56		68 %	$(M+H)^+$ = 448/450 (Chlorisotope)	2.7 min (HPLC-MS; Methode 4)
	4-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)- tetrahydro-pyran-4-carbonsäureamid			
57		25 %	$(M+H)^+$ = 434/436 (Chlorisotope)	0,31 (RP-8;Methanol/ 5% NaCl-Lösung = 6:4)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-ethyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid			
59		45 %	$(M+H)^+$ = 454/456 (Chlorisotope)	0,3 (Kieselgel; Dichlormethan/ Ethanol/Eisessig = 90:10:1)
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-1-(prop-2-ynyl)-but-3-ynyl]-amid			

114

Beispiel 58

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N- [2-methoxy-1-methoxymethyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid



(a) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure(1-hydroxymethyl-2-methoxy-1-methoxymethyl-ethyl)-amid

1,14 g (6,16 mmol) 2-Amino-3-methoxy-2-methoxymethyl-propan-1-ol werden in 9 ml THF suspendiert, im Eisbad abgekühlt und mit 2,56 ml (18,4 mmol) TEA versetzt. 1,12 g (6,19 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid werden in 6 ml THF gelöst und zugetropft. Nach 1,5 h wird filtriert und das Filtrat i.Vak. eingeengt. Anschließend wird chromatographisch über RP-Material (Microsorb C18 Varian; Laufmittel: Wasser/Acetonitril/Trifluoressigsäure = 90:10:0,1 =>0:100:0,1) gereinigt.
Ausbeute: 0,20 g (8 %)
R_t-Wert: 4.25 min (HPLC-MS Methode 3)
$C_{11}H_{16}ClNO_4S$ (293.77)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 294/296 (Chlorisotope)

(b) 2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-3-methoxy-2-methoxymethyl-propionsäure

0,20 g (0,49 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure(1-hydroxymethyl-2-methoxy-1-methoxymethyl-ethyl)-amid werden bei Raumtemperatur in 3 ml Wasser / 3 ml Acetonitril gelöst und mit 0,08 g (0,51 mmol) 2,2,6,6-Tetramethyl-

1-piperidinyloxy-Radikal (TEMPO) und 0,13 g (1,55 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Anschließend wird 1,5 ml (3,14 mmol) 13%iges Natriumhypochlorit zugetropft und 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i.Vak. eingeengt und chromatographisch über RP-Material (Microsorb C18 Varian; Laufmittel: Wasser/ Acetonitril/ Trifluoressigsäure = 90:10:0,1 =>0:100:0,1) gereinigt.

Ausbeute: 0,10 g (66 %)

R_t-Wert: 4,16 min (HPLC-MS Methode 3)

$C_{11}H_{14}ClNO_5S$ (307.75)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 306/308 (Chlorisotope)

(c) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N- [2-methoxy-1-methoxymethyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid

0,05 g (0,16 mmol) 2-[(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-amino]-3-methoxy-2-methoxymethyl-propionsäure werden in 1,5 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur werden 0,04 g (0,16 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin (EEDQ) zugegeben. Nach 30 min wird 0,029 g (0,16 mmol) 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin zugegeben und 12 h bei 40 °C nachgerührt. Anschließend wird i.Vak. eingeengt und chromatographisch über RP-Material (Microsorb C18 Varian; Laufmittel: Wasser/ Acetonitril/ Trifluoressigsäure = 90:10:0,1 =>0:100:0,1) gereinigt.

Ausbeute: 13,9 mg (15 %)

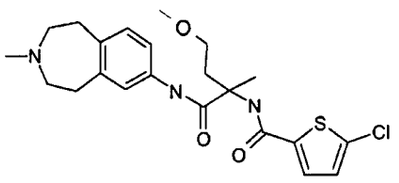
R_t-Wert: 4,09 min (HPLC-MS Methode 3)

$C_{22}H_{28}ClN_3O_4S$ (466.00)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 466/468 (Chlorisotope)

Beispiel 60

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-methoxy-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid



(a) 2-Benzhydrilidenamino-4-methoxy-butansäureethylester

15.0 g (56 mmol) N-(Diphenylmethylen)glycinethylester werden in 150 ml THF auf -78°C gekühlt, mit 60 ml 1M NaHMDS-Lösung versetzt und 1 h gerührt. Dann werden 11 ml (117 mmol) 1-Brom-2-methoxyethan versetzt und langsam auf 5°C erwärmt. Nach Filtration wird durch mehrmalige Chromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Petrolether:Essigester 9:1).
Ausbeute: 8.1 g

(b) 2-Benzhydrilidenamino-4-methoxy-2-methylbutansäureethylester

Analog Beispiel 60 (a) wird 2-Benzhydrilidenamino-4-methoxy-butansäure mit Methyliodid zur Titelverbindung umgesetzt.
$C_{21}H_{25}NO_3$ (339.43)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 340

(c) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-(1-ethoxycarbonyl-3-methoxy-1-methyl-propyl)-amid

0.57 g 2-Benzhydrilidenamino-4-methoxy-2-methylbutansäureethylester in 2.5 ml THF werden mit 0.7 ml 4M HCl versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Essigester und 1 M HCl versetzt. Die Wasserphase wird dreimal mit Essigester extrahiert und anschließend gefriergetrocknet. Das Rohprodukt wird mit 5-Chlorthiophencarbinsäurechlorid analog Beispiel 1(e) zur Titelverbindung umgesetzt.
$C_{21}H_{25}NO_3$ (339.43)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 340

(d) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-methoxy-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid

Zu einem Gemisch aus 130 mg (0.738 mmol) 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin in Dichlormethan werden 0.60 ml einer 2M Lösung aus Trimethylaluminium in Toluol zugegeben und 15 min gerührt. Anschließend wird das Gemisch zu 233 mg (0.729 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-(1-ethoxycarbonyl-3-methoxy-1-methyl-propyl)-amid gegeben und 3 Tage gerührt. Anschließend wird auf Eiswasser /2 N NaOH gegossen, mehrmals mit Essigester extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt.

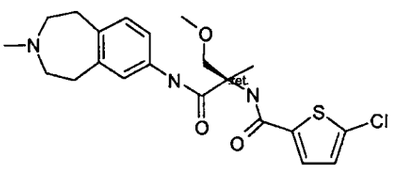
R_t-Wert: 2.53 min (HPLC-MS Methode 2)

$C_{22}H_{28}ClN_3O_3S$ (450)

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

Beispiel 61

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-methoxy-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid



Ein Gemisch aus 1.5 g (6.8 mmol) N-tert.Butoxycarbonyl-α-methylserin in 100 ml Acetonitril wird unter heftigem Rühren innerhalb von 5 h im Stundentakt mit jeweils einem Fünftel von 7.8 g (34 mmol) Silberoxid und 4.3 ml (68 mmol) Jodmethan versetzt und es wird 4 Tage nachgerührt. Anschließend wird filtriert und das Rohprodukt wird mit 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-

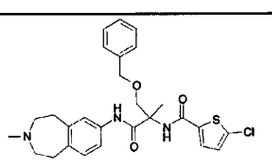
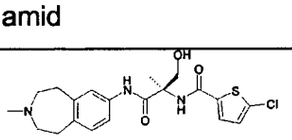
ylamin und 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid in Analogie zu den in Beispiel 1f, 55 und 58a beschriebenen Reaktionsbedingungen zur Titelverbindung umgesetzt.

R_f-Wert: 0.63 (Aluminiumoxid; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_3S$ (435.97)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 436/438 (Chlorisotope)

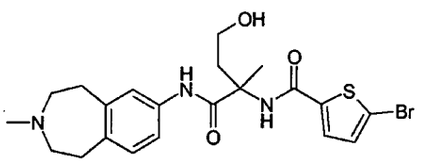
In Analogie zu den, in den obigen Beispielen beschriebenen Synthesewegen können die folgenden Verbindungen aus Aminosäurederivaten, Benzazepinderivaten und Thiophencarbonsäurederivaten hergestellt werden:

Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
62		57 %	$(M+H)^+$ = 512/514 (Chlorisotope)	Rt: 2.8 min HPLC-Methode 3a
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-benzyloxy-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid			
63		4 %	$(M+H)^+$ = 422/424 (Chlorisotope)	2.25 min (HPLC; Methode 2)

Nr.	Strukturformel	Ausbeute Letzte Stufe	Massenpeak(s)	R_f-Wert bzw. R_t
	Name			
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-hydroxy-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid			

Beispiel 64

5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N- [3-hydroxy-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid



(a) 2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-propionsäuremethylester

5,18 g (25,30 mmol) 5-Bromthiophen-2-carbonsäure werden in 20 ml Thionylchlorid 1 h bei 60 °C gerührt und anschließend wird i.Vak eingeengt. 3,52 g (25,26 mmol) DL-OMe-Ala-HCL werden in 100 ml Dichlormethan mit 20 ml (142,25 mmol) TEA vorgelegt, dann wird bei 0 °C das Säurechlorid in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Bei Raumtemperatur wird 16 h gerührt und i.Vak. eingeengt. Anschließend wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. versetzt und 3x mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird 1x mit 1 molarer Salzsäure und 1x mit ges.Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird i.Vak. eingeengt und chromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Essigester/Petrolether 1:3 => 1:2) gereinigt.

Ausbeute: 6,0 g (82 %)

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 30:70)

$C_9H_{10}BrNO_3S$ (292.15)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 290/292 (Bromisotope)

(b) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-(3-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-amid (hergestellt analog J. Org. Chem., 1993, 58, 6966)

1,90 ml (22,62 mmol) Diisopropylamin und 5,00 ml (33,34 mmol) N,N,N,N-Tetramethyl-ethylendiamin (TMEDA) werden bei 0 °C in 110 ml THF vorgelegt und langsam mit 14,2 ml (22,62 mmol) n-Butyllithium 1.6 M in n-Hexan versetzt. Anschließend wird 20 min nachgerührt und auf – 78 °C abgekühlt, dann werden 2,12 g (7,26 mmol) 2-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-propionsäuremethylester in 50 ml THF langsam zugetropft und 1 h nachgerührt. In einem Zweihalskoblen werden 4,0 ml (80,91 mmol) Ethylenoxid bei -78 °C kondensiert und dieses dann zum Reaktionsgemisch gegeben. Bei Raumtemperatur wird 20 h gerührt. Anschließend wird Stickstoff durch das Reaktionsgefäß geleitet um überschüssiges Ethylenoxid auszutreiben, dann wird das Reaktionsgemisch mit wässriger Ammoniumchlorid-Lsg. versetzt und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wird mit 1 M Salzsäure und THF versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und chromatographisch über RP-Material (Laufmittel: Wasser / Acetonitril 90:10 => 0:100) gereinigt.
Ausbeute: 0,20 g (9 %)
R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 30:10)
$C_{10}H_{10}BrNO_3S$ (304.16)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 304/306 (Bromisotope)

(c) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N- [3-hydroxy-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid

0,16 g (0,66 mmol) 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin werden bei Raumtemperatur in 3 ml Dichlormethan suspendiert, mit 1,30 ml (2,60 mmol) 2M Trimethylaluminium Lsg. in Toluol tropfenweise versetzt und 30 min gerührt. 0,20 g (0,66 mmol) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure (3-methyl-2-oxo-tetrahydro-

121

furan-3-yl)-amid in 6 ml THF zum Reaktionsgemisch getropft. Und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion auf 60 ml 2 M Natronlauge gegossen und 3x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und chromatographisch über RP-Material (Microsorb C18 Varian Laufmittel: Wasser / Acetonitril 90:10 => 0:100) gereinigt.

Ausbeute: 0,14 g (38 %)

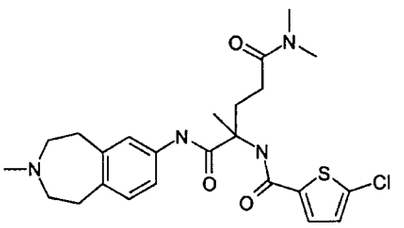
R_f-Wert: 2.22 min (HPLC-MS; Methode 3a)

$C_{21}H_{26}BrN_3O_3S$ (480.43)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 480/482 (Bromisotope)

Beispiel 65

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-N-[1-methyl-3-dimethylaminocarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid



0,20 g (0,77 mmol) N- BOC-α-methyl-D,L-glutaminsäure werden in 5 ml THF unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0,24 g (0,77 mmol) TBTU und 0,10 ml (0,77 mmol) TEA versetzt und 5 min gerührt. Anschließend werden 0,38 ml (0,77 mmol) Dimethylamin 2M in THF zugegeben und die Mischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i.Vak eingeengt und analog den obigen Beispielen zur Titelverbindung umgesetzt.

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 80:20:2)

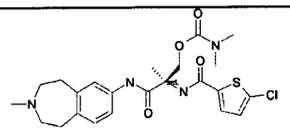
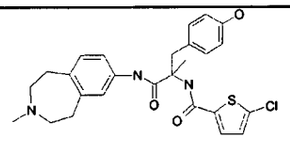
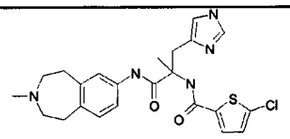
$C_{24}H_{31}ClN_4O_3S$ (491.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 491/493 (Chlorisotope)

In Analogie zu den, in den Beispielen beschriebenen Synthesewegen können

122

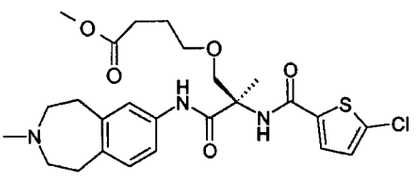
die folgenden Verbindungen aus Aminosäurederivaten, Benzazepinderivaten und Thiophencarbonsäurederivaten hergestellt werden:

66		$(M+H)^+$ = 493/495 (Chlorisotope)	Rt: 2.5 min HPLC-Methode 2
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-dimethylaminocarbonyloxy-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
67		$(M+H)^+$ = 498/500 (Chlorisotope)	Rf: 0.48; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/NH_3 = 80:20:2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
68		$(M+H)^+$ = 472/474 (Chlorisotope)	Rf: 0.5; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol = 80:20
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(1H-imidazol-4-yl)-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		

Beispiel 69

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(3-methoxycarbonyl-propyloxy)-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid

123



(a) (R)-*N*-[2-(3-Methoxycarbonyl-prop-2-enyloxy)-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-carbaminsäuretert.butylester

Eine Mischung von 120 mg (0.226 mmol) (R)-*N*-[2-(Prop-2-enyloxy)-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)ethyl]-carbaminsäuretert.butylester (hergestellt aus (R)-O-Allyl-α-methyl-N-butoxycarbonylserin und 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin) in Methylenchlorid wird 30 min mit Argon gespült, mit 0.42 ml (4.66 mmol) Acrylsäuremethylester und Grubbs Katalysator 2. Generation versetzt und 4 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird eingeengt und chromatographisch gereinigt.

R_t-Wert: 2.53 min (HPLC-MS; Methode 2)

(b) (R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(3-methoxycarbonyl-propyloxy)-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid

(R)-*N*-[2-(3-Methoxycarbonyl-prop-2-enyloxy)-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-carbaminsäuretert.butylester wird durch eine 3-stufige Synthesesequenz analog Beispiel 1(c), 35 und 1(f) zur Titelverbindung umgesetzt.

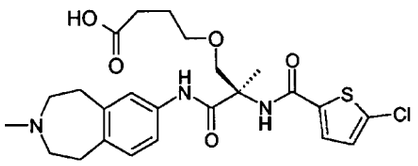
R_t-Wert: 1.79 min (Methode 6)

$C_{25}H_{32}ClN_3O_5S$ (522.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 522/524 (Chlorisotope)

Beispiel 70

(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(3-hydroxycarbonyl-propyloxy)-1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid



wird aus Beispiel 69 durch Verseifung mit Lithiumhydroxid analog Beispiel 8 (d) hergestellt.

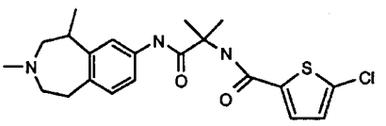
R_t-Wert: 2.4 min (HPLC-MS; Methode 2)

$C_{24}H_{30}ClN_3O_5S$ (508.03)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 508/510 (Chlorisotope)

Beispiel 71

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid



(a) 3,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin und 3,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ylamin

Ausgehend von 1-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin kann durch die Synthesesequenz Leuckart-Wallach-Reaktion analog Beispiel 1(b), Nitrierung analog Beispiel 9(a) und Reduktion analog Beispiel 9(d) ein Gemisch der beiden Titelverbindungen hergestellt werden, das durch Chromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/(Ethanol: Ammoniak 95:5) 99/1-> 8/2) gereinigt werden kann:

125

3,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 80/20/2)

$C_{12}H_{18}N_2$ (190.29)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 191

3,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ylamin

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 80/20/2)

$C_{12}H_{18}N_2$ (190.29)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 191

(b) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid
wird durch Umsetzung von 3,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin analog Beispiel 1(f) hergestellt.

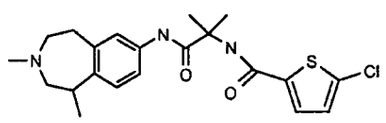
R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 80/20/2)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (419.97)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 420/422 (Chlorisotope)

Beispiel 72

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid



wird aus 3,5-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ylamin (s.Beispiel 71a) analog Beispiel 1(f) hergestellt.

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 80/20/2)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (419.97)

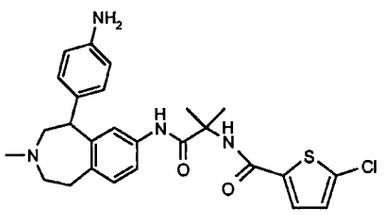
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 420/422 (Chlorisotope)

Beispiel 73

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-5-(4-aminophenyl)-

126

2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid



(a) 3-Methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

1.00 g (4.48 mmol) 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin wird in 1.7 ml Ameisensäure aufgenommen und mit 1.22 ml 37% Formalinlösung versetzt, anschließend wird 2 h auf 70°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird aufkonzentriert, mit 10 M NaOH basisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, anschließend wird filtriert und eingedampft.

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 95/5/0.5)

$C_{17}H_{19}N$ (237.34)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 238

(b) 3-Methyl-5-(4-nitrophenyl)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

3-Methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin wird analog zu Beispiel 9(a) nitriert und chromatographisch gereinigt (Kieselgel: Petrolether/Essigester 1/1 -> 1/100)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Essigester)

$C_{17}H_{17}N_3O_4$ (327.33)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 328

(c) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-{1-methyl-1-[3-methyl-5-(4-aminophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid

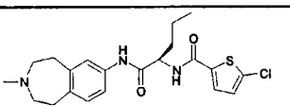
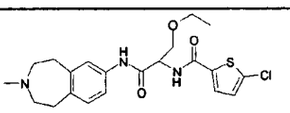
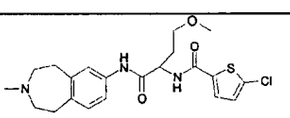
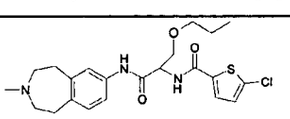
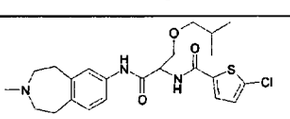
wird durch Hydrierung von 3-Methyl-5-(4-nitrophenyl)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin analog Beispiel 1(c) und anschließende Umsetzung mit 2-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure analog Beispiel 1(f) hergestellt.

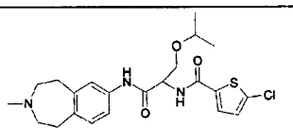
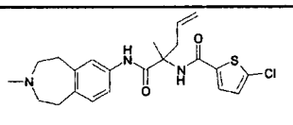
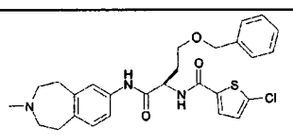
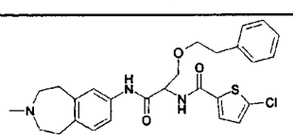
R_f-Wert: 0.6 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Ethanol 95/5)

$C_{26}H_{29}ClN_4O_2S$ (497.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 497/499 (Chlorisotope)

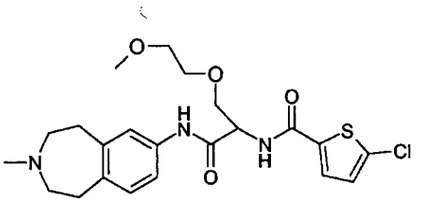
In Analogie zu den, in den Beispielen beschriebenen Synthesewegen oder Literatursynthesewegen können die folgenden Verbindungen aus Aminosäurederivaten, Benzazepinderivaten und Thiophencarbonsäurederivaten hergestellt werden:

74		$(M+H)^+$ = 420/422 (Chlorisotope)	Rt: 2.63 min HPLC-Methode 2
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-butyl]-amid		
75		$(M+H)^+$ = 436/438 (Chlorisotope)	Rt: 2.56 min HPLC-Methode 2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-ethoxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
76		$(M+H)^+$ = 436/438 (Chlorisotope)	Rt: 0.92 min HPLC-Methode 5
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-methoxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
77		$(M+H)^+$ = 450/452 (Chlorisotope)	Rt: 2.63 min HPLC-Methode 2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-propyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
78		$(M+H)^+$ = 464/466 (Chlorisotope)	Rt: 4.62 min HPLC-Methode 3

	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-isobutyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
79		$(M+H)^+$ = 450/452 (Chlorisotope)	Rt: 4.32 min HPLC-Methode 3
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-isopropyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
80		$(M+H)^+$ = 432/434 (Chlorisotope)	Rt: 4.30 min HPLC-Methode 3
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-but-3-enyl]-amid		
81		$(M+H)^+$ = 512/514 (Chlorisotope)	Rf: 0.25; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-benzyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
82		$(M+H)^+$ = 512/514 (Chlorisotope)	Rt: 4.82 min HPLC-Methode 3
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-phenethyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		

Beispiel 83

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(2-methoxyethyloxy)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid



(a) N-(5-Chlorthiophen-2yl)carbonyl-aziridin-2-carbonsäuremethylester

Eine Mischung aus 4.40 g (43.5 mmol) Aziridin-2-carbonsäuremethylester und 13.5 ml (97.3 mmol) Triethylamin in 30 ml Methylenchlorid wird unter Eiskühlung mit 8.80 g (48.6 mmol) 5-Chlorthiophencarbonsäurechlorid in 30 ml Methylenchlorid versetzt und anschließend nach Entfernung des Kühlbades 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt, mit Methylenchlorid extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet, aufkonzentriert und durch Chromatographie (Kieselgel, Petrolether/Essigester 80/15 -> 80/20) zur leicht verunreinigten Titelverbindung gereinigt.

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 80/20)

$C_9H_8ClNO_3S$ (245.68)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 246/248 (Chlorisotope)

(b) 2-(5-Chlorthiophen-2yl)carbonylamino-3-(2-methoxyethyloxy)propionsäuremethylester

Eine Mischung aus 0.30 g (ca. 1 mmol) N-(5-Chlorthiophen-2yl)carbonyl-aziridin-2-carbonsäuremethylester und 0.29 ml (3.7 mmol) 2-Methoxyethanol in 4 ml Methylenchlorid wird langsam mit 0.16 ml Bortrifluoridetherat versetzt und 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird konzentriert und chromatographisch (Kieselgel, Petrolether/Essigester 80/20 -> 40/60) gereingt.

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 80/20)

$C_{12}H_{16}ClNO_5S$ (321.78)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 322/324 (Chlorisotope)

(c) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(2-methoxyethyloxy)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid

Die Tietelverbindung wird aus 2-(5-Chlorthiophen-2yl)carbonylamino-3-(2-

130

methoxyethyloxy)propionsäuremethylester durch Lithiumhydroxidverseifung und anschließende Umsetzung mit 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin mit EEDQ analog Beispiel 58(c) hergestellt.

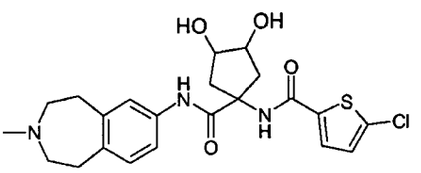
R_t-Wert: 3.98 min (Methode 3)

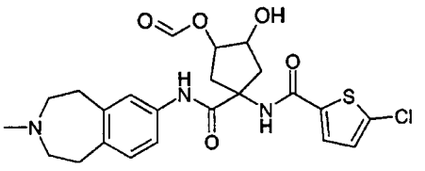
$C_{22}H_{28}ClN_3O_4S$ (465.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 466/468 (Chlorisotope)

Beispiel 84 und 85

1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-3,4-dihydroxy-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid (84) und 1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-3-formyloxy-4-hydroxy-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid (85)





Eine Mischung aus 0.10 g (0.348 mmol) 1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-3,4-epoxy-cyclopentan-1-carbonsäure, 0.113 g (0.352 mmol) TBTU und 0.116 ml (1.055 mmol) NMM in 1.5 ml DMF wird 30 min gerührt und dann mit 62 mg (0.352 mmol) 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Wasser versetzt, mit Essigester extrahiert, aufkonzentriert und der Rückstand in DMF und Trifluoressigsäure aufgenommen.und chromatographisch mittels HPLC gereinigt.

Beispiel 84

R_t-Wert: 3.53 min (Methode 3)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$ (463.98)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 464/466 (Chlorisotope)

Beispiel 85

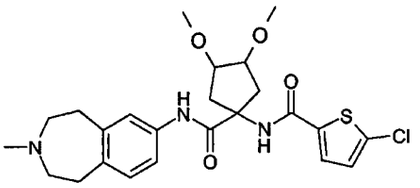
R_t-Wert: 3.72 min (Methode 3)

$C_{23}H_{26}ClN_3O_5S$ (491.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 492/494 (Chlorisotope)

Beispiel 86

1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-3,4-dimethoxy-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid



(a) 1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-3,4-epoxy-cyclopentan-1-carbonsäuremethylester

Eine Mischung aus 0.85 g (2.9 mmol) 1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]- cyclopent-3-en-1-carbonsäuremethylester und 20 ml Methylenchlorid wird bei 0°C mit 0.92 g 70%-iger meta-Chlorperbenzoesäure versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und konzentriert .

$C_{12}H_{12}ClNO_4S$ (301.75)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 302/304 (Chlorisotope)

(b) 1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-3,4-dihydroxy-cyclopentan-1-carbonsäuremethylester

Eine Mischung aus 0.76 g (1.84 mmol) 1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-3,4-epoxy-cyclopentan-1-carbonsäuremethylester, 3.0 ml Essigsäure und 0.38 g Kaliumhydrogensulfat werden 4h bei 40^C gerührt. Anschließend wird eingeengt, in DMF gelöst, mit Trifluoressigsäure acidifiziert und mittels präparaiver HPLC gereinigt.

$C_{12}H_{14}ClNO_5S$ (319.76)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 320/322 (Chlorisotope)

132

(c) 1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-3,4-dimethoxy-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid

Die Titelverbindung wurde aus 1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-3,4-dihydroxy-cyclopentan-1-carbonsäuremethylester durch Methylierung analog Beispiel 61 und anschließende Verseifung mit LiOH und Umsetzung mit 3-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin hergestellt.

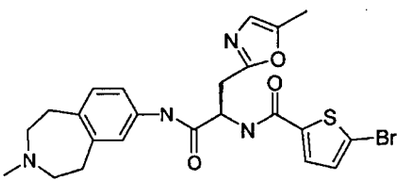
R_t-Wert: 4.09 min (HPLC-MS; Methode 3)

$C_{24}H_{30}ClN_3O_4S$ (492.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 492/494 (Chlorisotope)

Beispiel 87

(R)-5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(5-methyl-oxazol-2-yl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid



Eine Mischung aus 0.70 g (2.5 mmol) (R)-2-tert.Butoxycarbonylamino-3-propargylaminocarbonyl-propionsäuremethylester, 10 mg Goldtrichlorid und 9.0 ml Acetonitril wird 16 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird filtriert, eingeengt und per HPLC gereinigt. Das Rohprodukt wird analog Beispiel 64(c) mit Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylamin und anschließender BOC-Abspaltung und Umsetzung mit 5-Bromthiophencarbonsäure analog Beispiel 1(f) zur Titelverbindung umgesetzt.

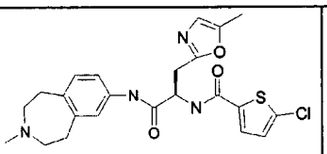
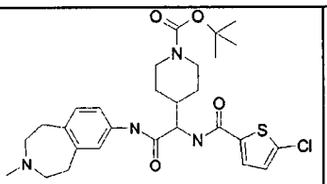
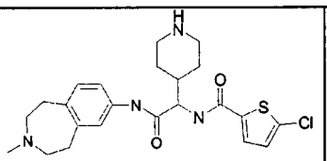
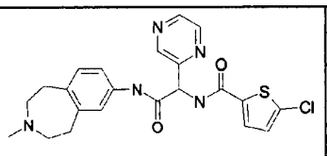
R_t-Wert: 2.52 min (HPLC-MS; Methode 2)

$C_{23}H_{25}BrN_4O_3S$ (517.45)

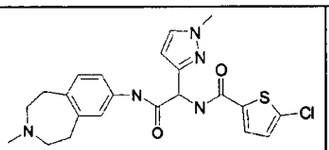
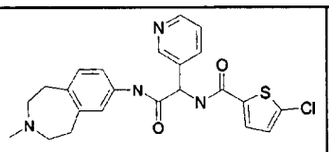
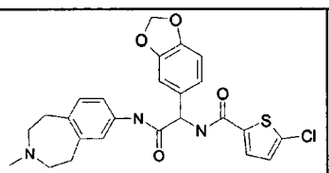
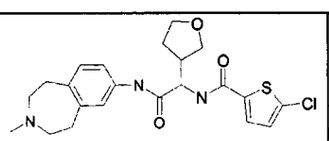
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 517/519 (Bromisotope)

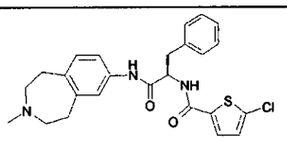
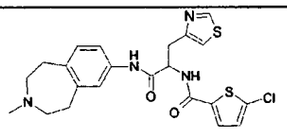
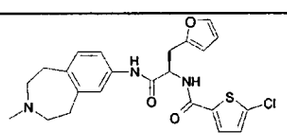
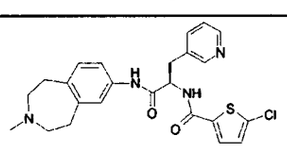
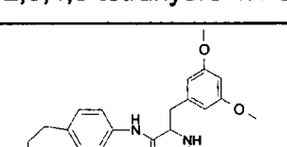
In Analogie zu den, in den Beispielen beschriebenen Synthesewegen oder Literatursynthesewegen können die folgenden Verbindungen aus

Aminosäurederivaten, Benzazepinderivaten und Thiophencarbonsäurederivaten hergestellt werden:

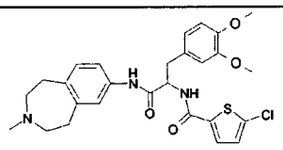
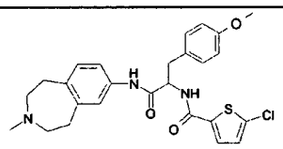
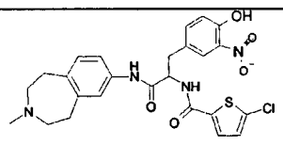
88		$(M+H)^+$ = 473/475 (Chlorisotope)	Rt: 2.48 min HPLC-Methode 2
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(5-methyl-oxazol-2-yl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
89		$(M+H)^+$ = 561/563 (Chlorisotope)	Rf: 0.37; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[C-(1-tert.butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-C-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid		
90		$(M+H)^+$ = 461/463 (Chlorisotope)	Rf: 0.42; RP8; MeOH/5%NaCl-Lsg. = 6/4
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[C-(piperidin-4-yl)-C-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid		
91		$(M+H)^+$ = 456/458 (Chlorisotope)	Rf: 0.35; RP8; MeOH/5%NaCl-Lsg. = 6/4
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[C-(pyrazin-2-yl)-C-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid		

134

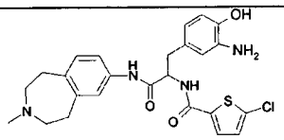
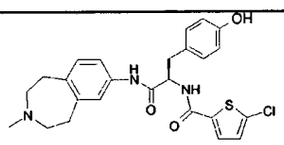
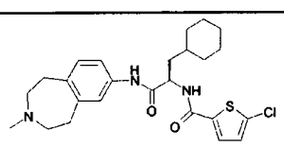
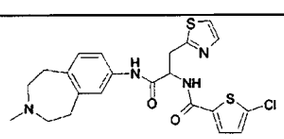
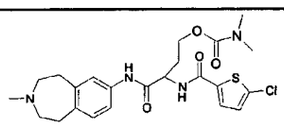
92		$(M+H)^+$ = 458/460 (Chlorisotope)	Rf: 0.6; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[C-(1-methyl-pyrazol-3-yl)-C-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid		
93		$(M+H)^+$ = 455/457 (Chlorisotope)	Rf: 0.54; Alox; CH_2Cl_2/Ethanol = 95/5
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[C-(pyridin-3-yl)-C-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid		
94		$(M+H)^+$ = 498/500 (Chlorisotope)	Rf: 0.75; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[C-(3,4-methylendioxophenyl)-C-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid		
95		$(M+H)^+$ = 448/450 (Chlorisotope)	Rt: 2.72 min HPLC-Methode 4
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[C-(tetrahydrofuran-3-yl)-C-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*- benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-methyl]-amid		

96		$(M+H)^+$ = 468/470 (Chlorisotope)	Rf: 0.79; Alox; CH_2Cl_2/Ethanol = 95/5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-phenyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
97		$(M+H)^+$ = 475/477 (Chlorisotope)	Rf: 0.56; Alox; CH_2Cl_2/Ethanol = 95/5
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(thiazol-4-yl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
98		$(M+H)^+$ = 458/460 (Chlorisotope)	Rf: 0.77; Alox; CH_2Cl_2/Ethanol = 95/5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(furan-2-yl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
99		$(M+H)^+$ = 469/471 (Chlorisotope)	Rf: 0.54; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(pyridin-3-yl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
100		$(M+H)^+$ = 528/530 (Chlorisotope)	Rf: 0.27; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1

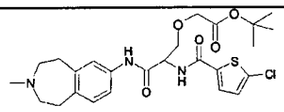
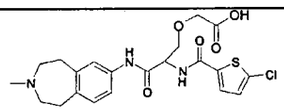
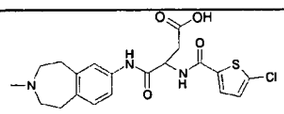
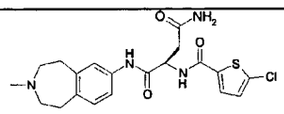
1356

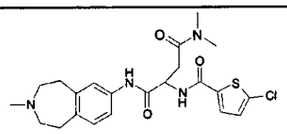
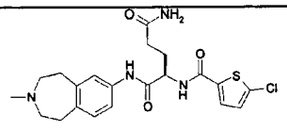
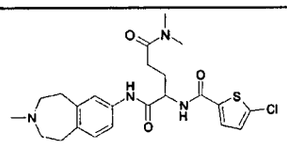
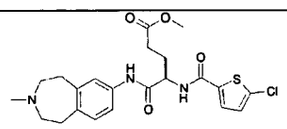
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
101		$(M+H)^+$ = 528/530 (Chlorisotope)	Rf: 0.7; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
102		$(M+H)^+$ = 498/500 (Chlorisotope)	Rf: 0.7; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(4-methoxyphenyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
103		$(M+H)^+$ = 529/531 (Chlorisotope)	Rf: 0.18; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(4-hydroxy-3-nitro-phenyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		

137

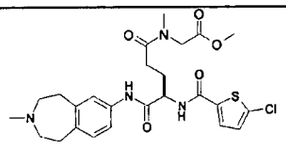
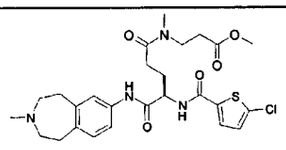
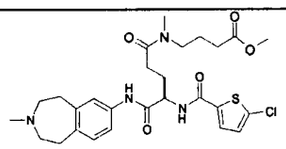
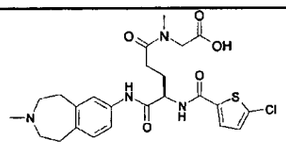
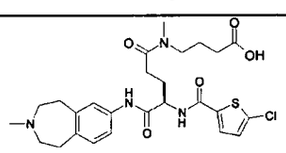
104		$(M+H)^+$ = 499/501 (Chlorisotope)	Rf: 0.30; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(4-hydroxy-3-amino-phenyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
105		$(M+H)^+$ = 484/486 (Chlorisotope)	Rf: 0.5; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(4-hydroxy-phenyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
106		$(M+H)^+$ = 474/476 (Chlorisotope)	Rf: 0.18; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol = 80:20
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-cyclohexyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
107		$(M+H)^+$ = 475/477 (Chlorisotope)	Rt: 2.7 min HPLC-Methode 4
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*- [2-(thiazol-2-yl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
108		$(M+H)^+$ = 493/495 (Chlorisotope)	Rt: 4.14 min HPLC-Methode 3

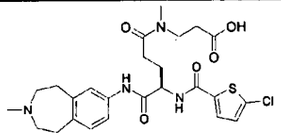
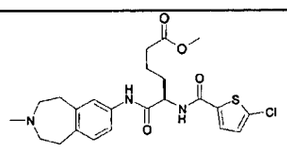
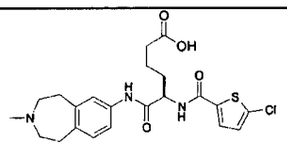
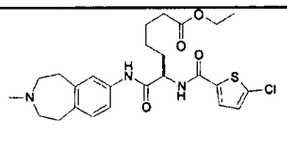
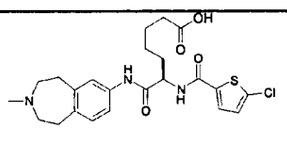
138

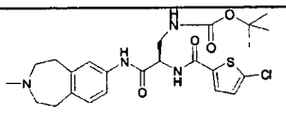
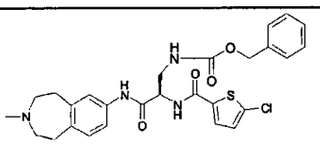
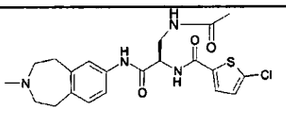
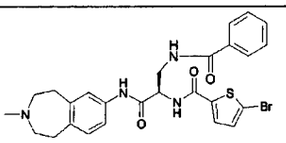
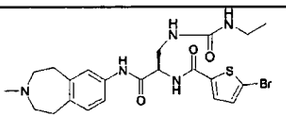
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-dimethylaminocarbonyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
109		$(M+H)^+$ = 522/524 (Chlorisotope)	Rf: 0.74; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-tert.butyloxycarbonylmethyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
110		$(M+H)^-$ = 464/466 (Chlorisotope)	Rf: 0.45; RP8; MeOH/5%NaCl-Lsg. = 6/4
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-hydroxycarbonylmethyloxy-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
111		$(M+H)^+$ = 436/438 (Chlorisotope)	Rf: 0.65; RP8; MeOH/5%NaCl-Lsg. = 6/4
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-hydroxycarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
112		$(M+H)^+$ = 435/437 (Chlorisotope)	Rf: 0.25; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2

	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-aminocarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
113		$(M+H)^+$ = 463/465 (Chlorisotope)	Rf: 0.6; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-dimethylaminocarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
114		$(M+H)^+$ = 449/451 (Chlorisotope)	Rf: 0.2; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-aminocarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
115		$(M+H)^+$ = 477/479 (Chlorisotope)	Rf: 0.3; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-dimethylaminocarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
116		$(M+H)^+$ = 464/466 (Chlorisotope)	Rt: 0.94 min HPLC-Methode 5

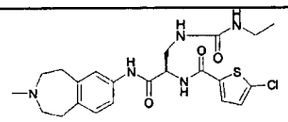
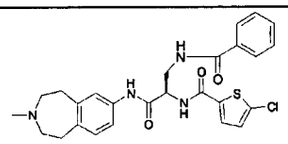
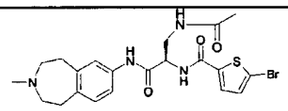
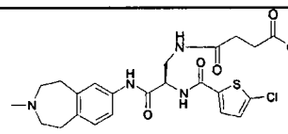
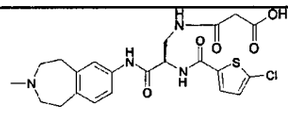
140

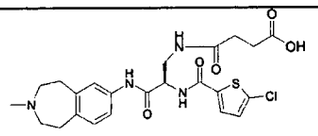
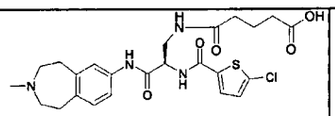
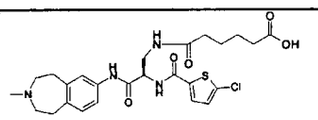
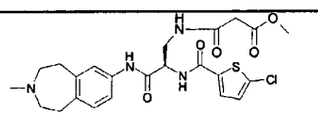
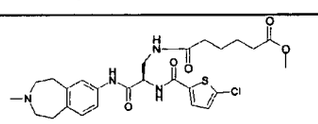
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-methyloxycarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
117		$(M+H)^+$ = 535/537 (Chlorisotope)	Rt: 0.90 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(N-methyloxycarbonylmethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
118		$(M+H)^+$ = 549/551 (Chlorisotope)	Rt: 0.89 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(N-(2-methyloxycarbonyl-ethyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
119		$(M+H)^+$ = 563/565 (Chlorisotope)	Rt: 0.89 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(N-(3-methyloxycarbonyl-propyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
120		$(M+H)^+$ = 521/523 (Chlorisotope)	Rt: 0.84 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(N-hydroxycarbonylmethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
121		$(M+H)^+$ = 549/551 (Chlorisotope)	Rt: 0.85 min HPLC-Methode 5

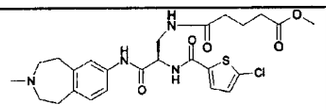
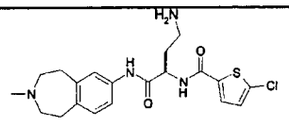
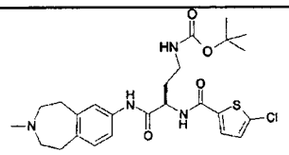
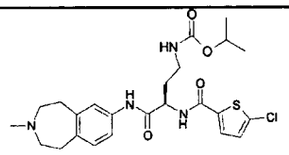
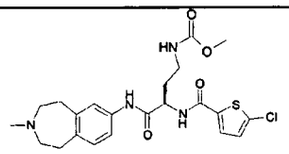
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(N-(3-hydroxycarbonyl-propyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
122		$(M+H)^+$ = 535/537 (Chlorisotope)	Rt: 0.84 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
123		$(M+H)^+$ = 478/480 (Chlorisotope)	Rt: 2.55 min HPLC-Methode 2
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[4-methyloxycarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-butyl]-amid		
124		$(M+H)^+$ = 464/466 (Chlorisotope)	Rt: 3.87 min HPLC-Methode 3
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[4-hydroxycarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-butyl]-amid		
125		$(M+H)^+$ = 506/508 (Chlorisotope)	Rt: 2.71 min HPLC-Methode 2
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[5-ethyloxycarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-pentyl]-amid		
126		$(M+H)^+$ = 478/480 (Chlorisotope)	Rt: 3.96 min HPLC-Methode 3

	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[5-hydroxycarbonyl-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-pentyl]-amid		
127		$(M+H)^+$ = 507/509 (Chlorisotope)	Rt: 4.43 min HPLC-Methode 3
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-tert.butyloxycarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
128		$(M+H)^+$ = 541/543 (Chlorisotope)	Rt: 1.03 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-benzyloxycarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
129		$(M+H)^+$ = 449/451 (Chlorisotope)	Rt: 0.84 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-acetylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
130		$(M+H)^+$ = 555/557 (Bromisotope)	Rt: 0.98 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-benzoylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
131		$(M+H)^+$ = 522/524 (Bromisotope)	Rt: 0.90 min HPLC-Methode 5

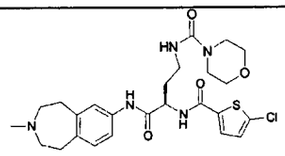
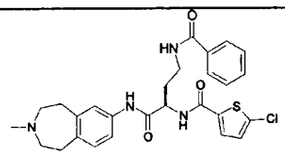
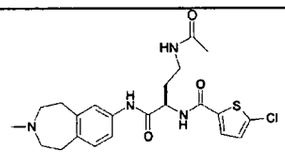
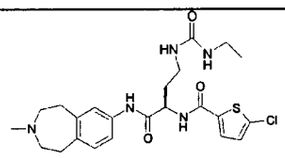
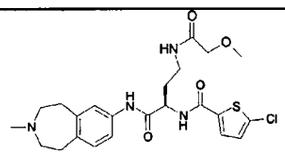
143

	(R)-5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-ethylaminocarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
132		$(M+H)^+$ = 478/480 (Chlorisotope)	Rt: 0.88 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-ethylaminocarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
133		$(M+H)^+$ = 511/513 (Chlorisotope)	Rt: 0.97 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-benzoylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
134		$(M+H)^+$ = 493/495 (Bromisotope)	Rt: 0.85 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-acetylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
135		$(M+H)^+$ = 521/523 (Chlorisotope)	Rt: 3.99 min HPLC-Methode 3
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
136		$(M+H)^+$ = 493/495 (Chlorisotope)	Rt: 3.61 min HPLC-Methode 3

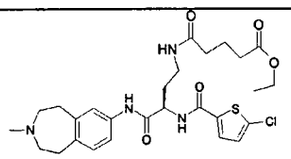
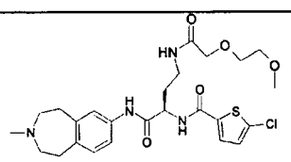
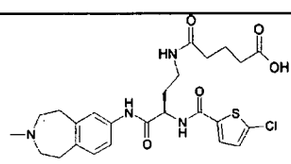
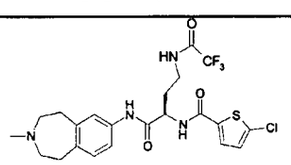
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-hydroxycarbonylmethylcarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
137		$(M+H)^+$ = 507/509 (Chlorisotope)	Rt: 3.64 min HPLC-Methode 3
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
138		$(M+H)^+$ = 521/523 (Chlorisotope)	Rt: 3.66 min HPLC-Methode 3
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(3-hydroxycarbonyl-propyl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
139		$(M+H)^+$ = 535/537 (Chlorisotope)	Rt: 3.71 min HPLC-Methode 3
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(4-hydroxycarbonyl-butyl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
140		$(M+H)^+$ = 507/509 (Chlorisotope)	Rt: 3.83 min HPLC-Methode 3
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-methoxycarbonylmethylcarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
141		$(M+H)^+$ = 549/551 (Chlorisotope)	Rt: 4.04 min HPLC-Methode 3

	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(4-methoxycarbonyl-butyl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
142		$(M+H)^+$ = 535/537 (Chlorisotope)	Rt: 3.95 min HPLC-Methode 3
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[2-(3-methoxycarbonyl-propyl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid		
143		$(M+H)^+$ = 421/423 (Chlorisotope)	Rt: 0.77 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-amino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
144		$(M+H)^+$ = 521/523 (Chlorisotope)	Rt: 1.02 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-tert.butoxycarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
145		$(M+H)^+$ = 507/509 (Chlorisotope)	Rt: 0.97 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-isopropyloxycarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
146		$(M+H)^+$ = 479/481 (Chlorisotope)	Rt: 0.90 min HPLC-Methode 5

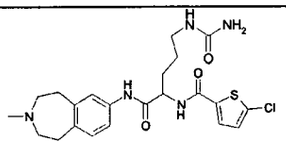
196

	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-methyloxycarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
147		$(M+H)^+$ = 534/536 (Chlorisotope)	Rt: 0.87 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(morpholin-4-yl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
148		$(M+H)^+$ = 525/527 (Chlorisotope)	Rt: 0.97 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-benzoylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
149		$(M+H)^+$ = 463/465 (Chlorisotope)	Rt: 0.85 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-acetylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
150		$(M+H)^+$ = 492/494 (Chlorisotope)	Rt: 0.88 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-ethylaminocarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
151		$(M+H)^+$ = 493/495 (Chlorisotope)	Rt: 0.88 min HPLC-Methode 5

147

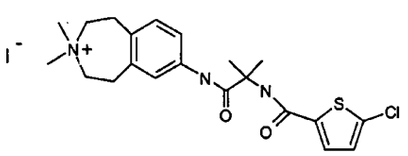
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-methyloxymethylcarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
152		$(M+H)^+$ = 563/565 (Chlorisotope)	Rt: 0.94 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(3-ethyloxycarbonyl-propyl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
153		$(M+H)^+$ = 537/539 (Chlorisotope)	Rt: 0.89 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(2-methyloxy-ethyl)methylcarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
154		$(M+H)^+$ = 535/537 (Chlorisotope)	Rt: 0.85 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-(3-hydroxycarbonyl-propyl)carbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		
155		$(M+H)^+$ = 517/519 (Chlorisotope)	Rt: 0.98 min HPLC-Methode 5
	(R)-5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[3-trifluormethylcarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-propyl]-amid		

148

156		$(M+H)^+$ = 478/480 (Chlorisotope)	Rf: 0.2; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[4-aminocarbonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-butyl]-amid		

Beispiel 157

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3,3-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepinium-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid iodid



Eine Mischung aus 0.50 g (2.43 mmol) 3-Methyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin, 0.44 ml (7.0 mmol) Iodmethan und 2.0 ml Acetonitril werden 1 h bei Raumtemperatur und 1 h in der Siedehitze gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Anschließend wird analog Beispiel 1(c) hydriert und analog 1(f) zur Titelverbindung umgesetzt.

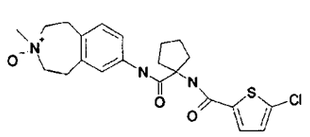
R_t-Wert: 2.7 min (HPLC-MS; Methode 4)

$C_{21}H_{27}ClN_3O_2S$ I (547.88)

Massenspektrum: = 420/422 (Chlorisotope)

Beispiel 158

1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-3-oxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid



Eine Mischung aus 0.20 g (0.46 mmol) 1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-

carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid, 0.12 ml 70%ige meta-Chlorperbenzoesäure und 10.0 ml Chloroform werden 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser und einigen Tropfen 2 N NaOH und Essigester verdünnt. Über Nacht wird die Mischung im Gefrierschrank aufbewahrt, nach dem Auftauen befindet sich zwischen den beiden Phase eine kristalline Schicht, die abfiltriert und getrocknet wird.

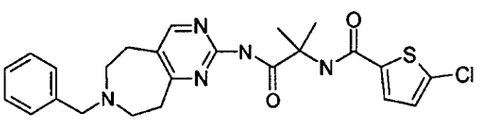
R_f-Wert: 3.14 min (HPLC-MS; Methode 4)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$ (447.98)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 448/450 (Chlorisotope)

Beispiel 159

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(7-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrimido[4,5-*d*]azepin-2-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid



(a) 1-Benzyl-5-chlor-azepan-4-carbaldehyd

310 ml (4 mol) DMF werden vorgelegt und bei 10-20 °C werden 273 ml (3 mol) Phosphoroxychlorid während 40 min zugetropft,anschließend wird 30 min nachgerührt und dann mit 400 ml Dichlormethan und 239,7 g (1 mol) 1-Benzyl-hexahydro-4*H*-azepinon versetzt und 4 h nachgerührt. Es wird auf 3 l Eiswasser gegossen und 30 min nachgerührt, anschließend wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und i.Vak. eingeengt, anschließend wird das Rohprodukt mit Aceton verrieben.

Ausbeute: 177,8 g (62 %)

R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel: Dichlormethan/Ethylacetat/Ethanol = 4:2:0,1)

$C_{14}H_{16}ClNO$ (249.74)

(b) 7-Benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrimido[4,5-*d*]azepin-2-ylamin

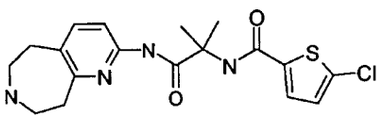
4,60 g (0,20 mol) Natrium werden in 250 ml Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 5,90 g (0,10 mmol) Guanidin Hydrochlorid und 24,97 g (0,10 mol) 1-Benzyl-5-chlor-azepan-4-carbaldehyd versetzt. Anschließend wird 5 h zum Rückfluß erhitzt, danach 15 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird i.Vak. eingeengt , mit 500 ml Dichlormethan versetzt und 3 mal mit 400 ml Wasser gewaschen. Es wird chromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt, i.Vak. eingeengt und mit Ethanol verrieben.
Ausbeute: 1,97 g (8 %)
$C_{15}H_{18}N_4$ (254.33)
Massenspektrum: (M+H)+ = 255

(c) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-(7-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrimido[4,5-*d*]azepin-2-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-amid

0,63 g (2,75 mmol) 2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-4,4-dimethyl-4*H*-oxazol-5-on und 0,70 g (2,75 mmol) 7-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrimido[4,5-*d*]azepin-2-ylamin werden in 0,350 ml Eisessig, 3,15 ml Toluol und 3,5 ml DMF suspendiert und 20h bei 110 °C gerührt. Chromatographisch wird über Kieselgel (Laufmittel:Dichlormethan/Ethanol 100:0 => 93:7) getrennt. Anschließend wird mit Essigester versetzt und mit 5% iger Natriumhydrogencarbonat- Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt.
Ausbeute: 0,20 g (15 %)
R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 90:10)
$C_{24}H_{26}ClN_5O_2S$ (484.01)
Massenspektrum: (M-H)- = 482/4 (Chlorisotope)

Beispiel 160

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrido[2,3-d]azepin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid



(a) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-pyrido[2,3-*d*]azepin-2-ylamin

1,2 g (3,68 mmol) 7-Benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrido[2,3-d]azepin-2-ylamin werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 0,12 g Palladiumoxid versetzt. Man hydriert in einer Parr-Apparatur bei 50 °C bei 1 bar Wasserstoff-Druck. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i.Vak. eingeengt. Es wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,50 g (57 %)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 5:1:0,1)

Schmelzpunkt: 290 °C

$C_9H_{13}N_3$ (163.22)

(b) 2-Amino-5,6,8,9-tetrahydro-pyrido[2,3-d]azepin-7-carbonsäure tert.-butyl ester

0,38 g (1,61 mmol) 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-pyrido[2,3-*d*]azepin-2-ylamin werden in 10 ml Dichlormethan suspendiert, anschließend werden 0,667 g (4,83 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und bei Raumtemperatur 10 min gerührt. Danach wird unter Eiskühlung 0,369 g (1,69 mmol) BOC-Anhydrid in 10 ml Dichlormethan langsam zugetropft, anschließend wird 17 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 20 ml Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und chromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 98:2=>90:10) gereinigt.

Ausbeute: 0,20 g (47 %)

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 90:10)

$C_{14}H_{21}N_3O_2$ (263.34)

(c) 2-{2-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamylamino]-2-methyl-propionylamino}-

252

5,6,8,9-tetrahydro-pyrido[2,3-d]azepine-7-carbonsäure tert-butyl ester

Hergestellt analog Beispiel 1(f) aus 2-Amino-5,6,8,9-tetrahydro-pyrido[2,3-d]azepin-7-carbonsäure tert.-butyl ester und 2-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-2-methyl-propionsäure mit HATU und NMM in DMF bei 70 °C und anschließender Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 100:0=>97:3) gereinigt.
Ausbeute: 0,15 g (40 %)
R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 90:10)
$C_{23}H_{29}ClN_4O_4S$ (493.02)

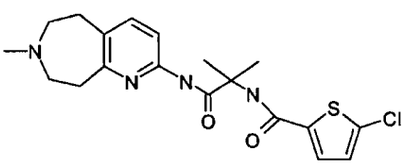
(d) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrido[2,3-d]azepin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid

0,150 g (0,30 mmol) 2-{2-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamylamino]-2-methyl-propionylamino}-5,6,8,9-tetrahydro-pyrido[2,3-d]azepine-7-carbonsäure tert-butyl ester werden bei Raumtemperatur in 2 ml Dichlormethan gelöst, mit 0,40 ml (5,23 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und 2 h gerührt. Anschließend wird i.Vak. eingeengt und chromatographisch über RP-Material (Zorbax StableBond C18, 3,5µm ; Laufmittel: Wasser/Acetonitril/Ameisensäure = 80:20:0,1 => 10:90:0,1) gereinigt.
Ausbeute: 0,080 g (52 %)
R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)
$C_{18}H_{21}ClN_4O_2S$ (392.91)
Massenspektrum: (M+H)+ = 393/5 (Chlorisotope)

Beispiel 161

5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrido[2,3-d]azepin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid

153



70 mg (0,14 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrido[2,3-d]azepin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid werden in 1 ml (26,50 mmol) gelöst, dann werden 15,0 µl (0,20 mmol) 37% ige Formaldehyd-Lösung in Wasser zugegeben und 3 h bei 90 °C gerührt. Anschließend wird i.Vak. eingeengt

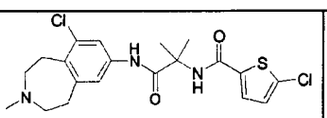
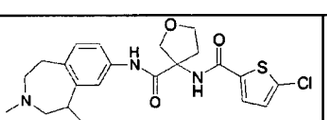
Ausbeute: 40 mg (56 %)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2)

$C_{19}H_{23}ClN_4O_2S$ (604.94)

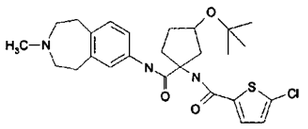
Massenspektrum: (M+H)+ = 407/9 (Chlorisotope)

In Analogie zu den, in den Beispielen beschriebenen Synthesewegen oder Literatursynthesewegen können die folgenden Verbindungen aus Aminosäurederivaten, Benzazepinderivaten und Thiophencarbonsäurederivaten hergestellt werden:

162		$(M+H)^+$ = 440/442/444 (Dichlorisotopenmuster)	Rf: 0.33; RP8; MeOH/5%NaCl-Lsg. = 6/4
	5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3-methyl-9-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid		
163		$(M+H)^+$ = 448/450 (Chlorisotope)	Rf: 0.75; Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethanol/Ammoniak = 80:20:2

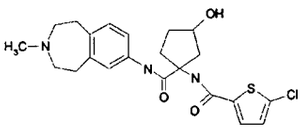
	3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

Beispiel 164



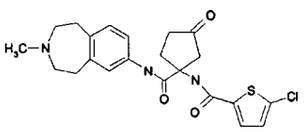
1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-3-tert.butoxy-1-carbonsäureamid

Beispiel 165



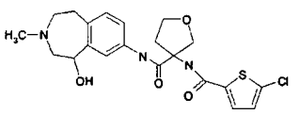
1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-3-hydroxy-1-carbonsäureamid

Beispiel 166



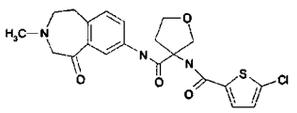
1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-cyclopentan-3-oxo-1-carbonsäureamid

Beispiel 167



3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

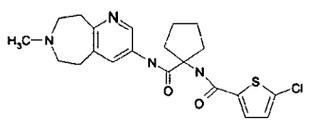
Beispiel 168



3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-

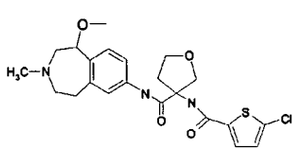
1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

Beispiel 169



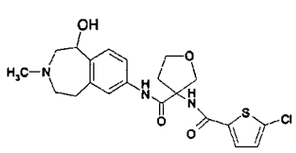
1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrido[2,3-*d*]azepin-3-yl)-cyclopentan-1-carbonsäureamid

Beispiel 170



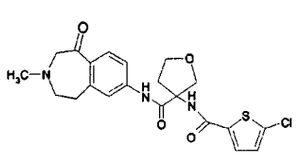
3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-1-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

Beispiel 171



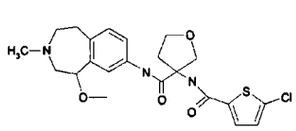
3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-1-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

Beispiel 172



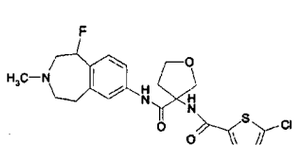
3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

Beispiel 173



3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-5-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

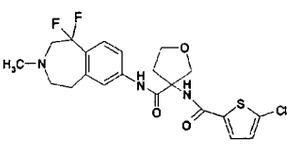
Beispiel 174



156

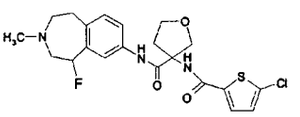
3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-1-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

Beispiel 175



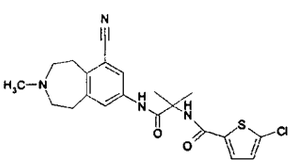
3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-1,1-difluor-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

Beispiel 176



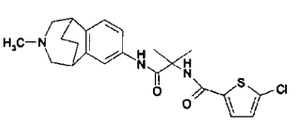
3-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-5-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)-tetrahydrofuran-3-carbonsäureamid

Beispiel 177



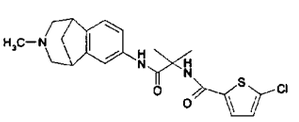
5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3-methyl-9-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid

Beispiel 178



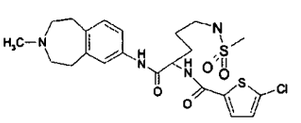
5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(10-methyl-10-aza-tricyclo[6.3.2.02,7]trideca-2(7),3,5-trien-4-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid

Beispiel 179



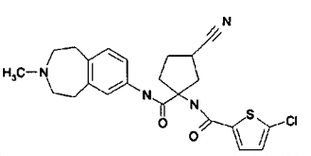
5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(10-methyl-10-Aza-tricyclo[6.3.1.02,7]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid

Beispiel 180



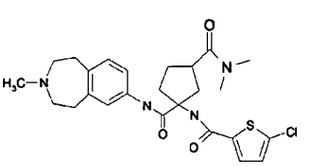
5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[4-methylsulfonylamino-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ylcarbamoyl)-butyl]-amid

Beispiel 181



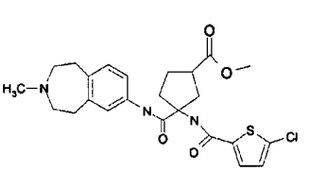
1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)- 3-cyano cyclopentan -1-carbonsäureamid

Beispiel 182



1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)- 3-dimethylaminocarbonyl cyclopentan -1-carbonsäureamid

Beispiel 183

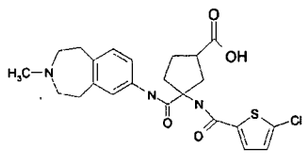


1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-

158

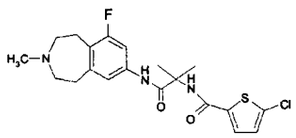
benzo[*d*]azepin-7-yl)- 3-methoxycarbonyl cyclopentan -1-carbonsäureamid

Beispiel 184



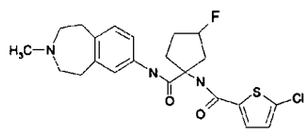
1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)- 3-hydroxycarbonyl cyclopentan -1-carbonsäureamid

Beispiel 185



5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-*N*-[1-methyl-1-(3-methyl-9-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ylcarbamoyl]-ethyl}-amid

Beispiel 186



1-[(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbonylamino]-*N*-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl)- 3-cyano cyclopentan -1-carbonsäureamid

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten.

Beispiel A

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff 75.0 mg
Mannitol 50.0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad 10.0 ml

Herstellung:
Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel B

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff 35.0 mg
Mannitol 100.0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad 2.0 ml

Herstellung:
Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel C

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff 50.0 mg

160

(2) Milchzucker	98.0 mg
(3) Maisstärke	50.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
(5) Magnesiumstearat	2.0 mg
	215.0 mg

Herstellung:
(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel D

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350.0 mg
(2) Milchzucker	136.0 mg
(3) Maisstärke	80.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg
(5) Magnesiumstearat	4.0 mg
	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 Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel E

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50.0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50.0 mg
(4) Magnesiumstearat	2.0 mg
	160.0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel F

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350.0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30.0 mg
(4) Magnesiumstearat	4.0 mg
	430.0 mg

Herstellung:
(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel G

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

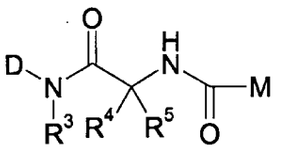
1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	840.0 mg
	2000.0 mg

Herstellung:
Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

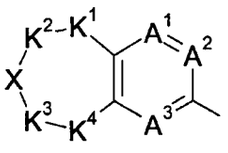
1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in denen

D ein substituiertes bicyclisches Ringsystem der Formel (II) darstellt,



(II)

in dem

K^1 und K^4

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$, $-CR^{7b}R^{7c}-$ oder eine -C(O)-Gruppe bedeuten, und wobei

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

jeweils unabhängig voneinander ein Fluoratom, eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Tetrahydrofuranyl-, Oxetanyl-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino, C_{3-5}-Cycloalkylenimino- oder C_{1-5}-Alkylcarbonylaminogruppe,
eine C_{1-5}-Alkylgruppe, die durch 1-3 Fluoratome substituiert sein kann, eine Hydroxy-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkyl-, Amino-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkylamino-C_{1-5}-alkyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-C_{1-5}-alkyl-, C_{4-7}-Cycloalkylenimino-C_{1-5}-alkyl-, Carboxy-C_{0-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-,

C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-gruppe, eine Phenylgruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die durch 1-2 Substituenten ausgewählt aus einer Nitro-, Amino-, Hydroxy- Methoxy-, Cyano-, C_{1-5}-alkyl-gruppe oder einem Fluor-, Chlor- oder Bromatom substituiert sein kann, bedeutet,

wobei nicht gleichzeitig beide Reste R^{7b}/R^{7c} über ein Heteroatom an das Ringkohlenstoffatom gebunden sein können, außer -C($R^{7b}R^{7c}$)- entspricht einer $-CF_2$-Gruppe,

oder

zwei Reste R^{7b}/R^{7c} zusammen mit dem Ringkohlenstoffatom einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Carbocyclus oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Oxetan-, Azetidin-, Thietan-, Tetrahydrofuran-, Pyrrolidin-, Tetrahydrothiophen-, Tetrahydropyran-, Piperidin-, Pentamethylensulfid-, Hexamethylenimin-, 1,3-Dioxolan-, 1,4-Dioxan-, Hexahydropyridazin-, Piperazin-, Thiomorpholin-, Morpholin-, 2-Imidazolidinon-, 2-Oxazolidinon-, Tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-, [1,3]Oxazinan-2-on-ring bilden können,

wobei dessen Methylengruppen durch 1-2 C_{1-3}-Alkyl- oder CF_3-gruppen substituiert sein können, und/oder

dessen Methylengruppen, sofern sie nicht an ein Heteroatom gebunden sind, durch 1-2 Fluoratome substituiert sein können, und/oder

bei dem eine $-CH_2$-Gruppe neben einem N-Atom durch eine –CO-Gruppe ersetzt sein kann, und/oder

dessen Iminogruppen jeweils durch eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkylcarbonyl-gruppe substituiert sein können, und/oder

bei dem das Schwefelatom zu einer Sulfoxid oder Sulfongruppe oxidiert sein kann,

K^2 und K^3

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{8a}-$, $-CR^{8b}R^{8c}-$ oder eine -C(O)- Gruppe bedeuten, und wobei

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$

jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-5}-Alkylgruppe, die durch 1-3 Fluoratome substituiert sein kann, eine Hydroxy-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkyl-, Amino-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkylamino-C_{1-5}-alkyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-C_{1-5}-alkyl-, C_{4-7}-Cycloalkylenimino-C_{1-5}-alkyl-, Carboxy-C_{0-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{0-5}-alkyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl- C_{0-5}-alkyl-gruppe bedeutet,

oder zwei Reste R^{8b}/R^{8c} zusammen mit dem Ringkohlenstoffatom einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Carbocyclus oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Oxetan-, Azetidin-, Thietan-, Tetrahydrofuran-, Pyrrolidin-, Tetrahydrothiophen-, Tetrahydropyran-, Piperidin-, Pentamethylensulfid-, Hexamethylenimin-, Hexahydropyridazin-, Tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-, [1,3]Oxazinan-2-on-ring bilden können,

wobei dessen Methylengruppen durch 1-2 C_{1-3}-Alkyl- oder CF_3-gruppen substituiert sein können, und/oder

dessen Methylengruppen, sofern sie nicht an ein Heteroatom gebunden sind, durch 1-2 Fluoratome substituiert sein können, und/oder

bei dem eine $-CH_2$-Gruppe neben einem Stickstoffatom durch eine –CO-Gruppe ersetzt sein kann, und/oder

dessen Iminogruppen jeweils durch eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkylcarbonyl-gruppe substituiert sein können, und/oder

bei dem das Schwefelatom zu einer Sulfoxid oder Sulfongruppe oxidiert sein kann,

mit der Massgabe, dass ein durch R^{8b} oder R^{8c} eingebrachtes Heteroatom nicht durch nur ein Kohlenstoffatom von X in Formel (I) entfernt sein darf, und

insgesamt in Formel (II) maximal vier Reste ausgewählt aus R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} und R^{8c} vorhanden sein dürfen, und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfen-, Sulfon-, oder eine NR^1-Gruppe bedeutet, in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Hydoxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, eine C_{1-5}-Alkyl-, C_{2-5}-Alkenyl-CH_2-, C_{2-5}-Alkinyl-CH_2-, C_{3-6}-Cycloalkyl-, C_{4-6}-Cycloalkenyl-, Oxetan-3-yl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Benzyl-, C_{1-5}-Alkyl-carbonyl-, Trifluormethylcarbonyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-carbonyl-, C_{1-5}-Alkyl-sulfonyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-sulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-gruppe bedeutet,

wobei die in den voranstehend genannten Gruppen befindlichen Methylen- und Methylgruppen zusätzlich durch eine C_{1-3}-Alkyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkoxycarbonyl-gruppe substituiert sein können oder durch eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, C_{1-5}-Dialkylamino- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an ein Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S gebunden sind, und/oder

ein bis drei Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können, sofern die Methylen- oder

Methylgruppen nicht direkt an ein Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S gebunden sind,

und in dem

A^1 entweder N oder CR^{10} bedeutet,

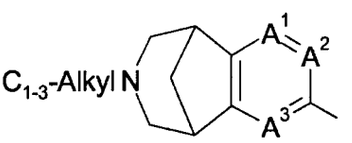
A^2 entweder N oder CR^{11} bedeutet,

A^3 entweder N oder CR^{12} bedeutet,

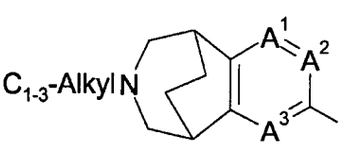
wobei R^{10}, R^{11} und R^{12} jeweils unabhängig voneinander

ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, oder eine C_{1-5}-Alkyl-, CF_3-, C_{2-5} -Alkenyl-, C_{2-5}-Alkinyl-, eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-, CF_3O-, CHF_2O-, CH_2FO-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-Alkyl)-amino- oder C_{4-7}-Cycloalkylenimino-gruppe bedeuten, oder

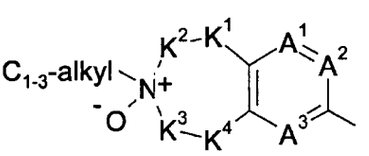
D eine der vier Gruppen (II-1), (II-2), (II-3) oder (II-4) darstellt



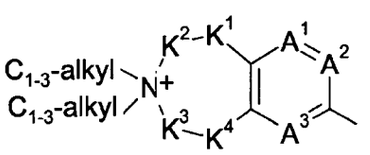
(II-1)



(II-2)



(II-3)

Anion 

(II-4)

in der die Reste A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 wie oben definiert sind, und

Anion in (II-4) ein Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Benzoat, Salicylat, Succinat, Citrat oder Tartrat bedeutet,

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

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander

ein Wasserstoffatom,
eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome der Methylen- und/oder Methylfragmente der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und/oder

wobei ein oder zwei Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe in ihren Methylen- und/oder Methylfragmenten gegebenenfalls jeweils unabhängig voneinander durch eine C_{3-7}-Cycloalkylgruppe, eine Nitril-, Hydroxy-oder C_{1-5}-Alkyloxygruppe,

wobei die Wasserstoffatome der C_{1-5}-Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

eine Allyloxy-, Propargyloxy-, Phenylmethyloxy-, Phenethyloxy-, C_{1-5}-Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyloxy-, Carboxy-C_{1-5}-alkyloxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-5}-alkyloxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{2-5}-alkyloxy-, Mercapto-, C_{1-5}-Alkylsulfanyl-, C_{1-5}-Alkylsulfinyl-, C_{1-5}-Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkyl-aminocarbonyloxy-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-

aminocarbonyloxy-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminosulfonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-phosphoryl-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, Trifluoracetylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-carbonylamino-, Phenylmethyloxy-carbonylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{2-5}-alkyloxy-C_{1-2}-alkylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkylsulfonylamino-, *N*-(C_{1-5}-Alkylsulfonyl)-C_{1-5}-alkylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylcarbonyl-aminogruppe, 4-Morpholinocarbonylamino-, oder eine Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranylgruppe ersetzt sein können,

wobei die vorgenannten Carbo- und Heterocyclen im Ring jeweils durch 1 bis 4 C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkylcarbonylgruppen oder jeweils durch 1 oder 2 Oxogruppen substituiert sein können, und/oder

wobei die vorgenannten Phenyl und Heteroarylreste durch 1 oder 2 Substituenten ausgewahlt aus Fluor-, Chlor-, Brom-, Methyl-, Methoxy-, Amino- oder Trifluormethyl ersetzt sein können oder zwei benachbarte Kohlenstoffatome eines Phenylrings durch eine $-CH_2-O-CH_2$-Gruppe substituiert sein können, und/oder

wobei die vorgenannten Alkylgruppen durch eine Cyano-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl- oder Carboxy-gruppe substituiert sein können,

wobei die vorgenannten Carbonsäure- oder Sulfonsäure-amide gegebenenfalls am Stickstoff zusätzlich durch eine C_{1-5}-Alkylgruppe substituiert sein können,

und/oder wobei die Wasserstoffatome der sp^2-hybridisierten

Kohlenstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{2-6}-Alkenyl-gruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, C_{3-6}-Cycloalkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe,

eine Phenyl-, mono- oder bicyclische Heteroaryl-, Phenyl-C_{1-5}-alkyl- oder mono- oder bicyclische Heteroaryl-C_{1-5}-alkylgruppe,
die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis dreifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome, und C_{1-5}-Alkyl-, Trifluormethyl-, Benzyl-, Amino-, Nitro-, C_{1-5}-alkyl-amino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Mono-, Di- oder Trifluormethoxy-, Carboxy- und C_{1-5}-Alkyloxycarbonylgruppe, substituiert sein kann,
oder zwei benachbarte Kohlenstoffatome eines Phenylrings durch eine $-CH_2-O-CH_2-$Gruppe substituiert sein können,
bedeuten, oder

eine C_{3-7}Cycloalkyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranylgruppe bedeuten,
die gegebenenfalls durch ein bis zwei unabhängig voneinander ausgewählte Reste aus C_{1-3}-Alkyl-, Acetyl-, C_{1-5}Alkyloxycarbonyl-, und Hydroxycarbonyl- substituiert sein kann, oder

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

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -NH-, -N(C_{1-5}-Alkyl), -N(C_{1-4}-Alkylcarbonyl)-, -N(C_{1-4}-Alkyloxycarbonyl)- oder eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und/oder

wobei zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)NH-, -C(O)N(C_{1-5}-Alkyl)-, -$S(O)_2$NH-, oder -$S(O)_2$N(C_{1-5}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein können, und/oder

wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C_{3-7}-Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome oder eine oder zwei C_{1-5}-Alkyl-gruppen oder eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Formyloxy-, C_{1-5}-Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5}-Alkylsulfanyl-, C_{1-5}-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminosulfonyl-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkylsulfonylamino-, *N*-(C_{1-5}-Alkylsulfonyl)-C_{1-5}-alkylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylcarbonylamino-, Nitril-, Carboxy-C_{1-5}-alkyl, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-5}-alkyl, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert sein können, und/oder

wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{5-7}-Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils eine C_{1-5}-Alkyl-, Nitril-, Carboxy-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-5}-alkyl-, 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}-Cycloalkyleniminosulfonylgruppen oder 1-2 Fluoratome substituiert sein können, und/oder

1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{4-7}-Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, C_{1-5}-Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5}-Alkylsulfanyl-, C_{1-5}-Alkylsulfonyl-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkylsulfonylamino-, *N*-(C_{1-5}-Alkylsulfonyl)-C_{1-5}-alkylamino- oder C_{3-6}-Cycloalkylcarbonylaminogruppen substituiert sein können,

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

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte $-CH_2-$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

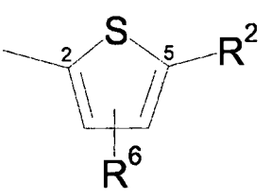
in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent, der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Fluor direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme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

und/oder

in der zwei Atome im Ring eine –O-O- oder –S-O-Bindung bilden,

ausgeschlossen ist,

M einen Thiophenring gemäß Formel (III) darstellt,



(III)

der über die 2-Position an die Carbonylgruppe in Formel (I) gebunden ist und der in 5-Position durch R^2 und gegebenenfalls zusätzlich durch R^6 substituiert ist, wobei

R^2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine Methoxy-, C_{1-2}-Alkyl-, Formyl-, NH_2CO- oder Ethinyl-Gruppe bedeutet,

R^6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine C_{1-2}-Alkyl- oder Amino-Gruppe 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}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein oder zwei Stickstoffatome, oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und drei Stickstoffatome,

enthält,

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)-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,

und 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,

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

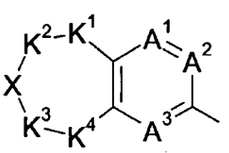
Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,

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

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

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in denen

D ein substituiertes bicyclisches Ringsystem der Formel (II) darstellt,



(II)

in dem

K^1 und K^4

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$, $-CR^{7b}R^{7c}-$ oder eine -C(O)-Gruppe bedeuten, wobei

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

jeweils unabhängig voneinander ein Fluoratom, eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxygruppe, eine C_{1-5}-Alkylgruppe, die durch 1-3 Fluoratome substituiert sein kann, eine Hydroxy-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkyl-gruppe bedeutet, oder eine Phenylgruppe, die durch 1-2 Substituenten ausgewählt aus einer Nitro-, Amino-, Hydroxy-Methoxy-, Cyano-, C_{1-5}-alkyl-gruppe oder einem Fluor-, Chlor- oder Bromatom substituiert sein kann, oder eine 5- oder 6-gliedriger Heteroarylgruppe, bedeutet

wobei nicht gleichzeitig beide Reste R^{7b}/R^{7c} über ein Heteroatom an das Ringkohlenstoffatom gebunden sein können, außer $-C(R^{7b}R^{7c})-$ entspricht einer $-CF_2$-Gruppe, oder

zwei Reste R^{7b}/R^{7c} zusammen mit dem Ringkohlenstoffatom einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Carbocyclus oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Oxetan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyran-ring bilden können,

wobei dessen Methylengruppen durch 1-2 C_{1-3}-Alkyl- oder CF_3-gruppen substituiert sein können, und/oder

dessen Methylengruppen, sofern sie nicht an ein Heteroatom gebunden sind, durch 1-2 Fluoratome substituiert sein können, und

K^2 und K^3

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{8a}-$, $-CR^{8b}R^{8c}-$ oder eine -C(O)- Gruppe bedeuten, und wobei

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$

jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-5}-Alkylgruppe, die durch 1-3 Fluoratome substituiert sein kann, eine Hydroxy-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkyl-gruppe bedeutet,

oder zwei Reste R^{8b}/R^{8c} zusammen mit dem Ringkohlenstoffatom einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Carbocyclus oder einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Oxetan-, Tetrahydrofuran-, Tetrahydropyran-ring bilden können,

wobei dessen Methylengruppen durch 1-2 C_{1-3}-Alkyl- oder CF_3-gruppen substituiert sein können, und/oder

dessen Methylengruppen, sofern sie nicht an ein Heteroatom gebunden sind, durch 1-2 Fluoratome

substituiert sein können,
mit der Massgabe, dass ein durch R^{8b} oder R^{8c} eingebrachtes Heteroatom nicht durch nur ein Kohlenstoffatom von X in Formel (I) entfernt sein darf, und

insgesamt in Formel (II) maximal vier Reste ausgewählt aus R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} und R^{8c} vorhanden sein dürfen, und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfen-, Sulfon- oder eine NR^1-Gruppe bedeutet, in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder
eine C_{1-5}-Alkyl-, C_{2-5}-Alkenyl-CH_2-, C_{2-5}-Alkinyl-CH_2, C_{3-6}-Cycloalkyl-, C_{4-6}-Cycloalkenyl-, Oxetan-3-yl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Benzyl-, C_{1-5}-Alkyl-carbonyl-, Trifluormethylcarbonyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-carbonyl-, C_{1-5}-Alkyl-sulfonyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-sulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-gruppe bedeutet,

wobei die in den voranstehend genannten Gruppen befindlichen Methylen- und Methylgruppen zusätzlich durch eine C_{1-3}Alkyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkoxycarbonyl-gruppe substituiert sein können oder durch eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, C_{1-5}-Dialkylamino- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an ein Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S gebunden sind, und/oder

ein bis drei Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können, sofern die Methylen- oder

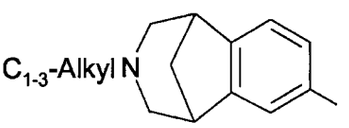
178

Methylgruppen nicht direkt an ein Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S gebunden sind,

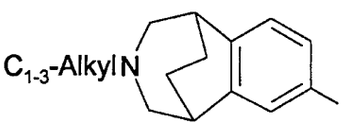
und in dem

A^1, A^2, und A^3 jeweils wie in der 1. Ausführungsform beschrieben definiert sind, oder

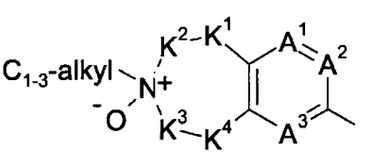
D eine der vier Gruppen (II-1a), (II-2a), (II-3) oder (II-4) darstellt



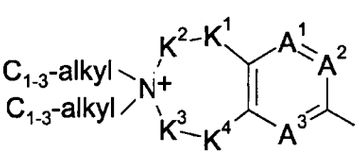
(II-1a)



(II-2a)



(II-3)

Anion 

(II-4)

in der die Reste A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 wie oben definiert sind, und Anion in (II-4) ein Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Benzoat, Salicylat, Succinat, Citrat oder Tartrat bedeutet,

und

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet, und

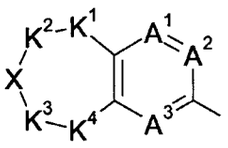
R^4, R^5 und M jeweils wie in der 1. Ausführungsform beschrieben definiert sind,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische

und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in denen

D ein substituiertes bicyclisches Ringsystem der Formel (II) darstellt,



(II)

in dem

K1, K2, K3 und K4 wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind, und wobei

X eine NR^1-Gruppe bedeutet, in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder

eine C_{1-5}-Alkyl-, C_{2-5}-Alkenyl-CH_2-, C_{2-5}-Alkinyl-CH_2, C_{3-6}-Cycloalkyl-, C_{4-6}-Cycloalkenylgruppe bedeutet,

wobei die in den voranstehend genannten Gruppen befindlichen Methylen- und Methylgruppen zusätzlich durch eine C_{1-3}-Alkyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkoxycarbonyl-gruppe substituiert sein können oder durch eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, C_{1-5}-Dialkylamino- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an ein Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S gebunden sind, und/oder

ein bis drei Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an das Stickstoff atom

gebunden sind,

und in dem

A^1 entweder N oder CR^{10} bedeutet,

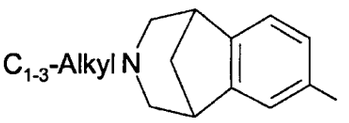
A^2 entweder N oder CR^{11} bedeutet,

A^3 entweder N oder CR^{12} bedeutet,

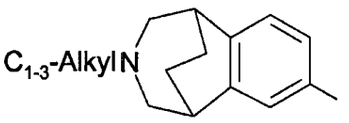
wobei R^{10}, R^{11} und R^{12} jeweils unabhängig voneinander

ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Bromatom oder eine C_{1-5}-Alkyl-, CF_3-, eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-, CF_3O-, CHF_2O-, CH_2FO-gruppe bedeuten, oder

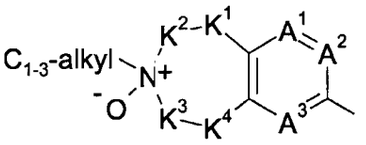
D eine der vier Gruppen (II-1a), (II-2a), (II-3) oder (II-4) darstellt



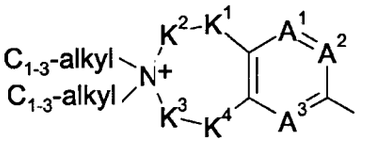
(II-1a)



(II-2a)



(II-3)

Anion 

(II-4)

in der die Reste A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 wie oben definiert sind, und

Anion in (II-4) aus der Gruppe Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Benzoat, Salicylat, Succinat, Citrat und Tartrat

ausgewählt werden kann,und

R^3, R^4, R^5 und M jeweils wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind, wobei R^6 ein Wasserstoffatom bedeutet,

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

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen

D, R^3 und M jeweils wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert sind, und

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{3-6}-Alkenyl- oder C_{3-6}-Alkinylgruppe,

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 bei der gegebenenfalls ein bis zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch eine C_{3-7}-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Phenylmethyloxy-, Phenethyloxy-, Carboxy-C_{1-5}-alkyloxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-5}-alkyloxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{2-5}-alkyloxy-, C_{1-5}-Alkylsulfanyl-, C_{1-5}-Alkylsulfinyl-, C_{1-5}-Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkyl-aminocarbonyloxy-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyloxy-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminogruppe C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, Trifluoracetylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{1-5}-alkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-

aminocarbonylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-carbonylamino-, Phenylmethyloxy-carbonylamino-, C_{1-5}-Alkyloxy-C_{2-5}-alkyloxy-C_{1-2}-alkylcarbonylamino-, C_{1-5}-Alkylsulfonylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylcarbonylaminogruppe, 4-Morpholinocarbonylamino-gruppe ersetzt sein können,

wobei die vorgenannten Carbo- und Heterocyclen im Ring jeweils durch 1 bis 4 C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alkylcarbonylgruppen oder jeweils durch 1 oder 2 Oxogruppen substituiert sein können, und/oder

wobei die vorgenannten Phenyl und Heteroarylreste durch 1 bis 2 Substituenten ausgewahlt aus Fluor-, Chlor-, Brom-, Methyl-, Methoxy-, oder Trifluormethyl ersetzt sein können, oder zwei benachbarte Kohlenstoffatome eines Phenylrings durch eine $-CH_2-O-CH_2-$Gruppe substituiert sein können, und/oder

wobei die vorgenannten Alkylgruppen durch eine Cyano-C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl- oder Carboxy-gruppe substituiert sein können,

wobei die vorgenannten Carbonsäure- oder Sulfonsäure-amide gegebenenfalls am Stickstoff zusätzlich durch eine C_{1-5}-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine Phenyl-, Phenyl-C_{1-2}-alkyl-, Heteroaryl-C_{1-2}-alkyl- oder C-verknüpfte Heteroarylgruppe, wobei die Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Thiazolyl-, Pyrazolyl-, Tetrazolyl-, Benzimidazolyl-, Indolyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-Oxazolyl-, 1,2,4-Triazolyl- und Pyridinyl-, und die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis zweifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus Chlor- oder Fluoratomen oder C_{1-3}-Alkyl-, Benzyl-, Hydroxy-, Amino-, CF_3-, CH_3O- oder CHF_2O-gruppen, substituiert sein kann,

bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4}-Alkylgruppe, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-4}-Alkylgruppen gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder eine Propargyl- oder C_{1-3}Alkyloxy-C_{1-3}-alkylgruppe, bedeutet, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{5-6}-Cycloalkenyl- oder C_{3-7}-Cycloalkylgruppe bilden,

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -NH-, -N(C_{1-5}-Alkyl), -N(C_{1-4}-Alkylcarbonyl)-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder eine Sulfonyl-Gruppe ersetzt sein kann, oder zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)NH-, -C(O)N(C_{1-5}-Alkyl)-, -$S(O)_2$NH-, oder -$S(O)_2$N(C_{1-5}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein können,

und/oder wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-7}-Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome oder eine oder zwei C_{1-5}-Alkyl-gruppen oder eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Formyloxy-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylcarbonylamino-, Nitril-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert sein können,

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

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff

und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte $-CH_2-$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

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

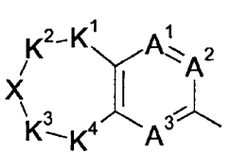
in der zwei Atome im Ring eine –O-O- oder –S-O-Bindung bilden,

ausgeschlossen ist,

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

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen

D ein substituiertes bicyclisches Ringsystem der Formel (II) darstellt,



(II)

in dem

K^1 und K^4

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$ oder eine $-CR^{7b}R^{7c}-$ Gruppe bedeuten, wobei

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-2}-Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus einer Nitro-, Amino-, Hydroxy- Methoxy-, Cyano-, C_{1-5}-alkyl-gruppe oder einem Fluor-, Chlor- oder Bromatom substituiert sein kann, bedeutet,

K^2 und K^3

jeweils eine $-CH_2-$Gruppe bedeutet

X eine NR^1-Gruppe bedeutet, in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-5}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-CH_2-, C_{2-4}-Alkinyl-CH_2- oder C_{3-6}-Cycloalkylgruppe bedeutet,

wobei die in den voranstehend genannten C_{2-5}-Alkyl-Gruppen befindlichen Methylen- und Methylgruppen durch ein bis drei Fluoratome substituiert sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an das Stickstoffatom gebunden sind,

und in dem

A^1 entweder N oder CR^{10} bedeutet,

A^2 entweder N oder CR^{11} bedeutet,

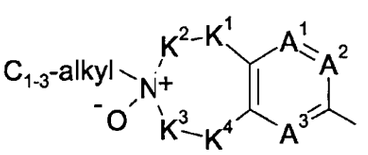
A^3 entweder N oder CR^{12} bedeutet,

wobei R^{10}, R^{11} und R^{12} jeweils unabhängig voneinander

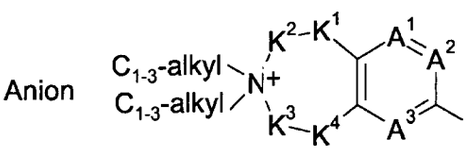
ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, oder eine C_{1-3}-Alkyl-, CF_3-, Hydroxy oder CH_3O-gruppe, bedeuten,

oder

D eine der Gruppen (II-3) oder (II-4) darstellt



(II-3)



(II-4)

in der die Reste A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 wie oben definiert sind, und das Anion in (II-4) aus der Gruppe Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Benzoat, Salicylat, Succinat, Citrat oder Tartrat ausgewählt werden kann,und

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{3-6}-Alkenyl- oder C_{3-6}-Alkinylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4}-Alkylgruppe,
wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten

C_{1-4}-Alkylgruppe gegebenenfalls teilweise durch bis zu vier Fluoratome ersetzt sein können,
und bei der gegebenenfalls ein bis zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch eine C_{3-7}-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Phenylmethyloxy-, C_{1-5}-Alkylsulfanyl-, C_{1-5}-Alkylsulfinyl-, C_{1-5}-Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl-, C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, C_{1-5}-Alkylcarbonylamino-, Carboxy-C_{1-5}-alkylcarbonylamino- oder eine C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-5}-alkylcarbonylamino-gruppe ersetzt sein können,

wobei die vorgenannten Phenylreste durch 1 oder 2 Substituenten ausgewahlt aus Fluor-, Chlor-, Brom-, Methyl-, Methoxy-, oder Trifluormethyl- ersetzt sein können, oder wobei die vorgenannten Carbonsäureamide gegebenenfalls am Stickstoff zusätzlich durch eine C_{1-5}-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine Phenyl-, Phenyl-C_{1-2}-alkyl-, Heteroaryl-C_{1-2}-alkyl- oder C-verknüpfte Heteroarylgruppe, wobei die Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl-, Furanyl-, Thiophenyl-, Thiazolyl-, Pyrazolyl-, Tetrazolyl-, Benzimidazolyl-, Indolyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Oxazolyl-, und Pyridinyl-, und die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis zweifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus Chlor- oder Fluoratomen oder C_{1-3}-Alkyl-, CF_3-, HO-, CH_3O- oder CHF_2O-gruppen, substituiert sein kann,

bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4}-Alkylgruppe, eine Propargyl- oder C_{1-3}Alkyloxy- C_{1-3}-alkylgruppe, bedeutet, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{5-6}-Cycloalkenyl- oder C_{3-7}-Cycloalkylgruppe bilden,

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfonyl-Gruppe ersetzt sein kann, oder

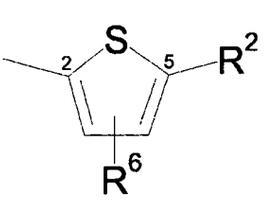
wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-7}-Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei Fluoratome, oder eine oder zwei C_{1-5}-Alkyl-gruppen, oder eine Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyloxy-, Formyloxy-, Nitril-, Carboxy-, C_{1-5}-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{4-7}-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, substituiert sein können,

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

in der eine der Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden ist, an dem die Reste R^4 und R^5 angebunden sind, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt ist,

ausgeschlossen ist, und

M einen Thiophenring gemäß Formel (III) darstellt,



(III)

der über die 2-Position an die Carbonylgruppe in Formel (I) gebunden ist und der in 5-Position durch R^2 substituiert ist, wobei

R^2 ein Chlor- oder Bromatom oder eine Ethinyl-Gruppe bedeutet, und

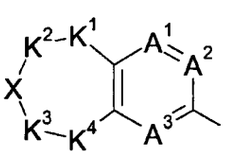
R^6 ein Wasserstoffatom bedeutet,

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Alkyloxygruppen, 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,

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

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen der Rest

D ein substituiertes bicyclisches Ringsystem der Formel (II) darstellt,



(II)

in dem

K^1 und K^4

jeweils unabhängig voneinander eine $-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$ oder eine $-CR^{7b}R^{7c}-$ Gruppe bedeuten, wobei

190

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$

jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-2}-Alkylgruppe bedeutet,

K^2 und K^3

jeweils eine $-CH_2$-Gruppe bedeutet,

X eine NR^1-Gruppe bedeutet, in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder

eine C_{1-5}-Alkyl- oder C_{3-6}-Cycloalkylgruppe bedeutet,

wobei die in den voranstehend genannten Gruppen befindlichen Methylen- und Methylgruppen ein bis drei Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können, sofern die Methylen- oder Methylgruppen nicht direkt an das Stickstoffatom gebunden sind,

und in dem

A^1 CR^{10} bedeutet,

A^2 CR^{11} bedeutet,

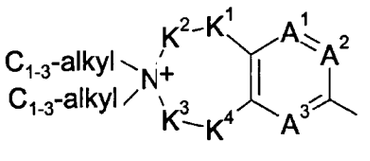
A^3 CR^{12} bedeutet,

wobei R^{10}, R^{11} und R^{12} jeweils unabhängig voneinander

ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, oder eine C_{1-3}-Alkyl-, CF_3-, HO-, CH_3O -gruppe, bedeuten,

oder

D die Gruppe (II-4) darstellt

Anion  (II-4)

in der die Reste A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 wie oben definiert sind, und

das Anion in (II-4) aus der Gruppe Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Benzoat, Salicylat, Succinat, Citrat oder Tartrat ausgewählt werden kann,

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

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen weder

R^4 noch R^5 ein Wasserstoffatom bedeuten dürfen,

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

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{5-6}-Cycloalkenyl- oder C_{3-7}-Cycloalkylgruppe bilden,

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-7}-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann,

mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5

192

gebildete C_{3-7}-Cycloalkylgruppe,

in der eine der Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden ist, an dem die Reste R^4 und R^5 angebunden sind, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt ist,

ausgeschlossen ist,

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

9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.

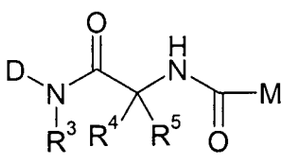
10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 9, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

11. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einem inhibitorischen Effekt auf Faktor Xa und/oder einem inhibitorischen Effekt auf verwandte Serinproteasen.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 9 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Nuevas glicinamidas sustituidas, su preparación y su uso como medicamentos

Objeto de la presente invención son nuevas glicinamidas sustituidas de la fórmula general (I)



(I)

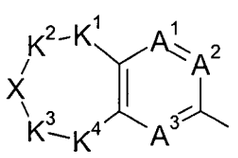
sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, los cuales presentan valiosas propiedades.

Los compuestos de la fórmula general (I) anterior, así como sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, y sus estereoisómeros presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico y un efecto inhibidor del factor Xa.

Objeto de la presente invención son nuevos compuestos de la fórmula general (I) anterior, su preparación, los medicamentos que contienen los compuestos farmacológicamente activos, su preparación y uso.

Una 1ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



(II)

en el que

K^1 y K^4,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$, $-CR^{7b}R^{7c}-$ o un grupo -C(O), y en donde

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un átomo de fluoro, un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, cicloalquilen C_{3-5}-imino o alquil C_{1-5}-carbonilamino,

un grupo alquilo C_{1-5}, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquilo C_{1-5}, amino-alquilo C_{1-5}, alquil C_{1-5}-amino-alquilo C_{1-5}, di-(alquil C_{1-5})-amino-alquilo C_{1-5}, cicloalquilen C_{4-7}-imino-alquilo C_{1-5}, carboxi-alquilo C_{0-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquilo C_{0-5}, aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, alquil C_{1-5}-aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonil-alquilo C_{0-5},

un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxi, metoxi, ciano, alquilo C_{1-5} o un átomo de fluoro, cloro o bromo,

en donde al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} no pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, a excepción de que $-C(R^{7b}R^{7c})-$ corresponda a un grupo $-CF_2$,

o

dos radicales R^{7b}/R^{7c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, piperidina, sulfuro de pentametileno, hexametilenimina, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, hexahidropiridazina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, 2-

imidazolidinona, 2-oxazolidinona, tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, [1,3]oxazinan-2-ona,

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y/o

en el que un grupo $-CH_2$, junto a un átomo de N, puede estar reemplazado por un grupo -CO, y/o

sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-carbonilo, y/o

en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un sulfóxido o grupo sulfona,

K^2 y K^3,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2-$, $-CHR^{8a}-$, $-CR^{8b}R^{8c}-$ o un grupo -C(O), y en donde

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-5}, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquilo C_{1-5}, amino-alquilo C_{1-5}, alquil C_{1-5}-amino-alquilo C_{1-5}, di-(alquil C_{1-5})-amino-alquilo C_{1-5}, cicloalquilen C_{4-7}-imino-alquilo C_{1-5}, carboxi-alquilo C_{0-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquilo C_{0-5}, aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, alquil C_{1-5}-aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonil-alquilo C_{0-5},

o dos radicales R^{8b}/R^{8c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, piperidina, sulfuro de pentametileno, hexametilenimino, hexahidropiridazina, tetrahidro-2(1H)-

pirimidinona, [1,3]oxazinan-2-ona,

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y/o

en el que un grupo $-CH_2$, junto a un átomo de nitrógeno, puede estar reemplazado por un grupo -CO, y/o

sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-carbonilo, y/o

en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un sulfóxido o grupo sulfona,

con la condición de que un heteroátomo incorporado por R^{8b} o R^{8c} no pueda ser separado por sólo un átomo de carbono de X en la fórmula (I), y

en la fórmula (II) pueden estar presentes en total como máximo cuatro radicales seleccionados de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c}, y

X significa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo sulfeno, sulfona, o un grupo NR^1, en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, un grupo alquilo C_{1-5}, alquenil C_{2-5}-CH_2, alquinil C_{2-5}-CH_2, cicloalquilo C_{3-6}, ciocloalquenilo C_{4-6}, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, alquil C_{1-5}-carbonilo, trifluorometilcarbonilo, cicloalquil C_{3-6}-carbonilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, cicloalquil C_{3-6}-sulfonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo,

en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos mencionados precedentemente pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3}, carboxi, alcoxi

C_{1-5}-carbonilo o con un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, amino, alquil C_{1-5}-amino, dialquil C_{1-5}-amino o cicloalquilen C_{4-7}-imino, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o

uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S,

y en el que

A^1 significa N o CR^{10},

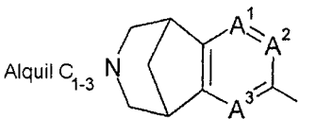
A^2 significa N o CR^{11},

A^3 significa N o CR^{12},

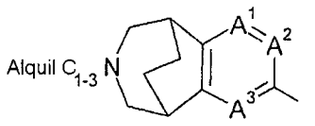
en donde R^{10}, R^{11} y R^{12}, en cada caso independientemente uno de otro,

significan un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C_{1-5}, CF_3, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, un grupo ciano, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, CF_3O-, CHF_2O-, CH_2FO-, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino o cicloalquilen C_{4-7}-imino, o

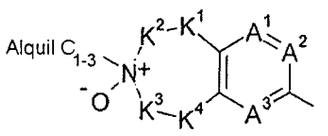
D representa uno de los cuatro grupos (II-1), (II-2), (II-3) o (II-4)



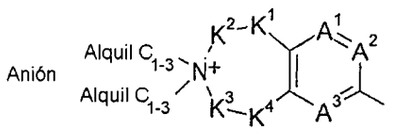
(II-1)



(II-2)



(II-3)



(II-4)

en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y

Anión en (II-4) significa un fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, y

R^4 y R^5, en cada caso independientemente uno de otro, significan

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos metileno y/o metilo del grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, eventualmente en su totalidad o en parte, con átomos de fluoro, y/o

en donde uno o dos átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada pueden estar sustituidos en sus fragmentos metileno y/o metilo, eventualmente en cada caso independientementen uno de otro, con un grupo cicloalquilo C_{3-7}, un grupo nitrilo, hidroxi o alquiloxi C_{1-5},

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquiloxi C_{1-5} pueden estar reemplazados, eventualmente en su totalidad o en parte, por átomos de fluoro,

un grupo aliloxi, propargiloxi, fenilmetiloxi, fenetiloxi, alquil C_{1-5}-carboniloxi, alquiloxi C_{1-5}-carboniloxi, carboxi-alquiloxi C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquiloxi C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquiloxi C_{2-5}, mercapto, alquil C_{1-5}-sulfanilo, alquil C_{1-5}-sulfinilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarboniloxi, di-(alquil C_{1-5})-aminocarboniloxi, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil

C_{1-5}-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminosulfonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminosulfonilo, di-(alquil C_{1-5})-fosforilo, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, trifluoroacetilamino, alquiloxi C_{1-5}-alquil C_{1-5}-carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C_{1-5}-aminocarbonilamino, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilamino, alquiloxi C_{1-5}-carbonilamino, fenilmetiloxi-carbonilamino, alquiloxi C_{1-5}-alquiloxi-C_{2-5}-alquil-C_{1-2}-carbonilamino, alquil C_{1-5}-sulfonilamino, *N*-(alquil C_{1-5}-sulfonil)-alquil C_{1-5}-amino, cicloalquil C_{3-6}-carbonilamino, 4-morfolinocarbonilamino, o un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,

en donde los carbociclos y heterociclos en el anillo antes mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1 a 4 grupos alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-carbonilo, o en cada caso con 1 ó 2 grupos oxo, y/o

en donde los radicales fenilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, amino o trifluorometilo, o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo $-CH_2-O-CH_2$, y/o

- en donde los grupos alquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con un grupo ciano-alquiloxi C_{1-5}-carbonilo o carboxi,

en donde las amidas de ácido carboxílico o sulfónico antes mencionadas pueden estar eventualmente sustituidas en el nitrógeno, adicionalmente, con un grupo alquilo C_{1-5},

y/o en donde los átomos de hidrógeno de los átomos de carbono sp^2-hibridados del grupo alquenilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de fluoro,

un grupo carboxi, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, cicloalquil C_{3-6}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo,

un grupo fenilo, heteroarilo mono- o bi-cíclico, fenil-alquilo C_{1-5} o heteroaril-alquilo C_{1-5} mono- o bi-cíclico,

que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar sustituido, eventualmente una a tres veces, con sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados del grupo consistente en átomos de fluoro, cloro, bromo y yodo, y grupos alquilo C_{1-5}, trifluorometilo, bencilo, amino, nitro, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi y alquiloxi C_{1-5}-carbonilo,

o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo $-CH_2-O-CH_2$,

o

significan un grupo cicloalquilo C_{3-7}, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,

que puede estar eventualmente sustituido con uno o dos radicales, independientemente seleccionados uno de otro, de alquilo C_{1-3}, acetilo, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo e hidroxicarbonilo, o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos,

forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquenilo C_{5-7},

en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C_{4-7} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo -NH, -N(alquilo C_{1-5}), -N(alquil C_{1-4}-carbonilo), -N(alquiloxi C_{1-4}-carbonilo) o por un grupo carbonilo, sulfinilo o sulfonilo, y/o

en donde dos grupos metileno, directamente vecinos, de un grupo cilolaquilo C_{4-7} pueden estar reemplazados juntos por un grupo -C(O)NH, -C(O)N(alquilo C_{1-5}), $-S(O)_2NH$ o $-S(O)_2N$(alquilo C_{1-5}), y/o

en donde 1 a 3 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C_{3-7},

eventualmente de forma independiente uno de otro, pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de fluoro o uno o dos grupos alquilo C_{1-5}, o con un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, formiloxi, alquil C_{1-5}-carboniloxi, alquil C_{1-5}-sulfanilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-5}-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminosulfonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminosulfonilo, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, alquil C_{1-5}-sulfonilamino, *N*-(alquil C_{1-5}-sulfonil)-alquil C_{1-5}-amino, cicloalquil C_{3-6}-carbonilamino, nitrilo, carboxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquilo C_{1-5}, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo o cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo, y/o

en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquenilo C_{5-7} pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente uno de otro, en cada caso con un grupo alquilo C_{1-5}, nitrilo, carboxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquilo C_{1-5}, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, cicloalquilen C_{3-6}-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-5}-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminosulfonilo, cicloalquilen C_{3-6}-iminosulfonilo ó 1-2 átomos de fluoro, y/o

1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquenilo C_{4-7}, que no están unidos a través de un doble enlace a otro átomo de carbono, pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente uno de otro, con un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, alquil C_{1-5}-carboniloxi, alquil C_{1-5}-sulfanilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, alquil C_{1-5}-sulfonilamino, *N*-(alquil C_{1-5}-sulfonil)-alquil C_{1-5}-amino o cicloalquil C_{3-6}-carbonilamino,

con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquenilo C_{5-7} de este tipo, formado junto con R^4 y R^5,

en el que dos heteroátomos en el ciclo del grupo oxígeno y

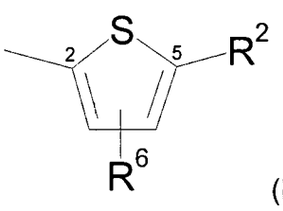
nitrógeno están separados uno de otro exactamente por un grupo $-CH_2$ eventualmente sustituido, y/o

en el que uno o los dos grupos metileno del ciclo, que están directamente unidos con el átomo de carbono, al que están unidos los radicales R^4 y R^5, están reemplazados por un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, y/o

en el que un sustituyente unido al grupo cíclico, el cual se distingue porque un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno, azufre y fluoro está directamente unido al grupo cíclico, está separado de otro heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, con excepción del grupo sulfona, a través de exactamente un grupo metileno eventualmente sustituido, y/o

en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O o -S-O,

M representa un anillo de tiofeno conforme a la fórmula (III),



(III)

el cual está unido a través de la posición 2 al grupo carbonilo en la fórmula (I) y en la posición 5 está sustituido con R^2 y, eventualmente, de forma adicional, con R^6, en donde

R^2 significa un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un grupo metoxi, alquilo C_{1-2}, formilo, NH_2CO o etinilo,

R^6 significa un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C_{1-2} o amino,

en donde, si no se mencionó de otra manera, por la expresión „grupo heteroarilo" mencionada precedentemente en las definiciones, se ha de entender un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, un átomo de oxígeno o azufre, o

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} o un átomo de oxígeno o azufre y, adicionalmente, uno o dos átomos de nitrógeno, o

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y tres átomos de nitrógeno,

y, además, a los grupos heteroarilo monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado, a través de dos átomos de carbono vecinos, un anillo de fenilo eventualmente sustituido con un átomo de fluoro, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino o cicloalquilen C_{3-6}-imino,

y la unión se efectúa a través de un átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo de fenilo condensado,

y en donde, si no se mencionó de otra manera, por la expresión „átomo de halógeno“ mencionada precedentemente en las definiciones, se ha de entender un átomo del grupo fluoro, cloro, bromo y yodo,

y en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alquiloxi contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

y en donde los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, si no se mencionó de otro modo, pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de fluoro,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos son el grupo piridilo, *N*-oxi-piridilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, [1,2,3]triazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1,2,4]triazinilo, pirrolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, [1,2,3]triazolilo, tetrazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, furazanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo o [1,2,5]tiadiazolilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos son el grupo bencimidazolilo, benzofuranilo, benzo[*c*]furanilo, benzotiofenilo, benzo[*c*]tiofenilo, benzotiazolilo, benzo[*c*]isotiazolilo, benzo[*d*]isotiazolilo, benzooxazolilo, benzo[*c*]isoxazolilo, benzo[*d*]isoxazolilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzo[*d*][1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, benzotriazolilo, cinolinilo, quinolinilo, *N*-oxi-quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, *N*-oxi-quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, indolilo, isoindolilo ó 1-oxa-2,3-diaza-indenilo.

Ejemplos de los grupos alquilo C_{1-6}, precedentemente mencionados en las definiciones, son el grupo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc.*-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, *neo*-pentilo, 3-metil-2-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,2-dimetil-3-butilo ó 2,3-dimetil-2-butilo.

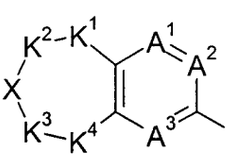
Ejemplos de grupos alquiloxi C_{1-5} precedentemente mencionados en las definiciones son el grupo metiloxi, etiloxi, 1-propiloxi, 2-propiloxi, *n*-butiloxi, *sec*-butiloxi, *terc.*-butiloxi, 1-pentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi o *neo*-pentiloxi.

Ejemplos de grupos alquenilo C_{2-5} precedentemente mencionados en las definiciones son el grupo etenilo, 1-propen-1-ilo, 2-propen-1-ilo, 1-buten-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, 1-penten-1-ilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-hexen-1-ilo, 2-hexen-1-ilo, 3-hexen-1-ilo, 4-hexen-1-ilo, 5-hexen-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-2-ilo, but-1-en-3-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, pent-1-en-2-ilo, pent-2-en-2-ilo, pent-3-en-2-ilo, pent-4-en-2-ilo, pent-1-en-3-ilo-, pent-2-en-3-ilo, 2-metil-but-1-en-1-ilo, 2-metil-but-2-en-1-ilo, 2-metil-but-3-en-1-ilo ó 2-etil-prop-2-en-1-ilo.

Ejemplos de grupos alquinilo C_{2-5} precedentemente mencionados en las definiciones son el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butin-1-ilo, 1-butin-3-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 1-pentin-1-ilo, 1-pentin-3-ilo, 1-pentin-4-ilo, 2-pentin-1-ilo, 2-pentin-3-ilo, 3-pentin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 2-metil-1-butin-4-ilo, 3-metil-1-butin-1-ilo ó 3-metil-1-butin-3-ilo.

Una 2ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



(II)

en el que

K^1 y K^4,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$, $-CR^{7b}R^{7c}-$ o un grupo -C(O), en donde

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un átomo de fluoro, un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, un grupo alquilo C_{1-5}, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquilo-C_{1-5}, o significa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxi, metoxi, ciano, alquilo C_{1-5} o un átomo de fluoro, cloro o bromo, o significa un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en donde al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} no pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, a excepción de que $-C(R^{7b}R^{7c})-$ corresponda a un grupo $-CF_2$, o

dos radicales R^{7b}/R^{7c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros,

o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano,

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y

K^2 y K^3,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2-$, $-CHR^{8a}-$, $-CR^{8b}R^{8c}-$ o un grupo -C(O), y en donde

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-5}, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquilo C_{1-5},

o dos radicales R^{8b}/R^{8c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano,

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro,

con la condición de que un heteroátomo incorporado por R^{8b} o R^{8c} no pueda ser separado por sólo un átomo de carbono de X en la fórmula (I), y

en la fórmula (II) pueden estar presentes en total como máximo cuatro radicales seleccionados de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c}, y

X significa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo sulfeno, sulfona, o un grupo NR^1, en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-5}, alquenil C_{2-5}-CH_2, alquinil C_{2-5}-CH_2,

cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquenilo C_{4-6}, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, alquil C_{1-5}-carbonilo, trifluorometilcarbonilo, cicloalquil C_{3-6}-carbonilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, cicloalquil C_{3-6}-sulfonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo,

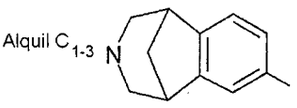
en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos mencionados precedentemente pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3}, carboxi, alcoxi C_{1-5}-carbonilo o con un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, amino, alquil C_{1-5}-amino, dialquil C_{1-5}-amino o cicloalquilen C_{4-7}-imino, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o

uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S,

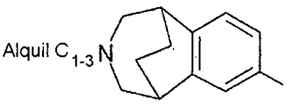
y en el que

A^1, A^2 y A^3 en cada caso están definidos como se describe en la 1ª forma de realización, o

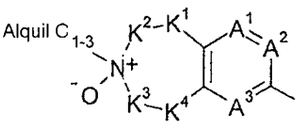
D representa uno de los cuatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) o (II-4)



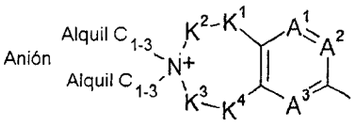
(II-1a)



(II-2a)



(II-3)



(II-4)

en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y

Anión en (II-4) significa un fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

y

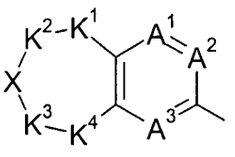
R^3 significa un átomo de hidrógeno, y

R^4, R^5 y M en cada caso están definidos como se describe en la 1ª forma de realización,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 3ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



(II)

en el que

K1, K2, K3 y K4 están definidos como se describe en la 1ª ó 2ª forma de realización, y en donde

X significa un grupo NR^1, en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-5}, alquenil C_{2-5}-CH_2, alquinil C_{2-5}-CH_2, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquenilo C_{4-6},

en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos mencionados precedentemente pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3}, carboxi, alcoxi C_{1-5} -carbonilo o con un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, amino, alquil C_{1-5}-amino, dialquil C_{1-5}-amino o cicloalquilen C_{4-7}-imino, en la medida en que los grupos metileno o metilo no están unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o

uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente al átomo de nitrógeno,

y en el que

A^1 significa N o CR^{10},

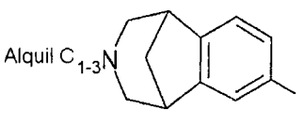
A^2 significa N o CR^{11},

A^3 significa N o CR^{12},

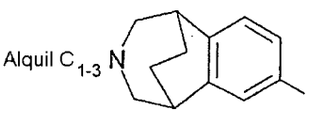
en donde R^{10}, R^{11} y R^{12}, en cada caso independientemente uno de otro,

significan un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o un grupo alquilo C_{1-5}, CF_3, un grupo ciano, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, CF_3O, CHF_2O, CH_2FO, o

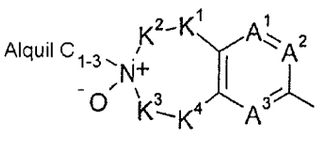
D representa uno de los cuatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) o (II-4)



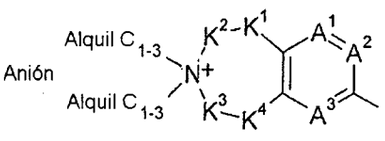
(II-1a)



(II-2a)



(II-3)



(II-4)

en las que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato y tartrato, y

R^3, R^4, R^5 y M en cada caso están definidos como en la 1ª ó 2ª forma de realización, en donde R^6 significa un átomo de hidrógeno,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 4ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que

D, R^3 y M en cada caso están definidos como en la 1ª, 2ª ó 3ª forma de realización, y

R^4 significa un grupo alquenilo C_{3-6} o alquinilo C_{3-6} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada pueden estar eventualmente reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de fluoro,

y en el que eventualmente uno a dos átomos de hidrógeno

pueden estar reemplazados, independientemente uno de otro, por un grupo cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, fenilmetiloxi, fenetiloxi, carboxi-alquiloxi C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquiloxi C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquiloxi C_{2-5}, alquil C_{1-5}-sulfanilo, alquil C_{1-5}-sulfinilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarboniloxi, di-(alquil C_{1-5})-aminocarboniloxi, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo, amino, alquil C_{1-5}-amino o di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, trifluoroacetilamino, alquiloxi C_{1-5}-alquil C_{1-5}-carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C_{1-5}-aminocarbonilamino, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilamino, alquiloxi C_{1-5}-carbonilamino, fenilmetiloxi-carbonilamino, alquiloxi C_{1-5}-alquiloxi C_{2-5}-alquil C_{1-2}-carbonilamino, alquil C_{1-5}-sulfonilamino-, cicloalquil C_{3-6}-carbonil-amino, 4-morfolinocarbonilamino,

en donde los carbociclos y heterociclos en el anillo antes mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1 a 4 grupos alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-carbonilo, o en cada caso con 1 ó 2 grupos oxo, y/o

en donde los radicales fenilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 a 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluorometilo, o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo $-CH_2-O-CH_2$, y/o

en donde los grupos alquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con un grupo ciano-alquiloxi C_{1-5}-carbonilo o carboxi,

en donde las amidas de ácido carboxílico o sulfónico antes mencionadas pueden estar eventualmente sustituidas en el nitrógeno, adicionalmente, con un grupo alquilo C_{1-5},

un grupo fenilo, fenil-alquilo C_{1-2}, heteroaril-alquilo C_{1-2} o heteroarilo

enlazado a C, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piridinilo, y que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar eventualmente sustituido, una a dos veces, con sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de átomos de cloro o fluoro o grupos alquilo C_{1-3}, bencilo, hidroxi, amino, CF_3-, CH_3O- o CHF_2O,

R^5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, en donde los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, con átomos de fluoro, o significa un grupo propargilo o alquiloxi C_{1-3}-alquilo C_{1-3}, o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos,

forman un grupo cicloalquileno C_{5-6} o cicloalquilo C_{3-7},

en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C_{4-7} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo -NH, -N(alquilo C_{1-5}), -N(alquil C_{1-4}-carbonilo), carbonilo, sulfinilo o un grupo sulfonilo, o dos grupos metileno directamente vecinos de un grupo cicloalquilo C_{4-7} juntos pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)NH, -C(O)N(alquilo C_{1-5}), $-S(O)_2NH$ o $-S(O)_2N$(alquilo C_{1-5}),

y/o en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C_{3-7} pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente uno de otro, con en cada caso uno o dos átomos de fluoro o con uno o dos grupos alquilo C_{1-5}, o un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, formiloxi, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, cicloalquil C_{3-6}-carbonilamino, nitrilo, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo o cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo,

con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C_{3-7} formado conjuntamente a base de R^4 y R^5,

en el que dos heteroátomos en el ciclo del grupo oxígeno y nitrógeno están separados uno de otro exactamente por un grupo $-CH_2$ eventualmente sustituido, y/o

en el que uno o los dos grupos metileno del ciclo, que están directamente unidos con el átomo de carbono, al que están unidos los radicales R^4 y R^5, están reemplazados por un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, y/o

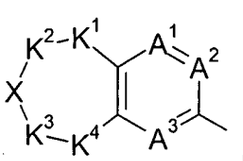
en el que un sustituyente unido al grupo cíclico, el cual se distingue porque un heteroátomo del grupo átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre y fluoro está directamente unido al grupo cíclico, está separado de otro heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, a través de exactamente un grupo metileno eventualmente sustituido, y/o

en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O o -S-O,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 5ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



(II)

en el que

K^1 y K^4,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2$, $-CHR^{7a}$ o un grupo $-CR^{7b}R^{7c}$, en donde

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-2}

o un grupo fenilo, que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxi, metoxi, ciano, alquilo C_{1-5} o un átomo de fluoro, cloro o bromo,

K^2 y K^3

significa en cada caso un grupo $-CH_2$

X significa un grupo NR^1, en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-5}, alquenil C_{2-4}-CH_2, alquinil C_{2-4}-CH_2 o cicloalquilo C_{3-6},

en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos alquilo C_{2-5} precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con uno a tres átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos al átomo de nitrógeno,

y en el que

A^1 significa N o CR^{10},

A^2 significa N o CR^{11},

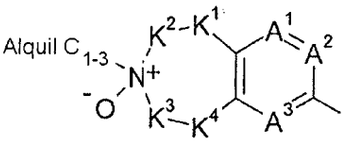
A^3 significa N o CR^{12},

en donde R^{10}, R^{11} y R^{12}, en cada caso independientemente uno de otro,

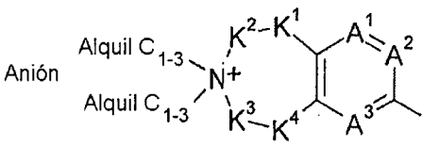
significan un átomo de hidrógeno, fluoro o cloro, o un grupo alquilo C_{1-3}, CF_3, hidroxi o CH_3O,

o

D representa uno de los grupos (II-3) o (II-4)



(II-3)



(II-4)

en las que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y el Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato, y

R^3 significa un átomo de hidrógeno,

R^4 significa un grupo alquenilo C_{3-6} o alquinilo C_{3-6} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada pueden estar eventualmente reemplazados, en parte, con hasta cuatro átomos de fluoro,

y en el que eventualmente uno a dos átomos de hidrógeno, independientemente uno de otro, pueden estar reemplazados por un grupo cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, fenilmetiloxi, alquil C_{1-5}-sulfanilo, alquil C_{1-5}-sulfinilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo, amino, alquil C_{1-5}-amino o di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, carboxi-alquil C_{1-5}-carbonilamino o un grupo alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquil C_{1-5}-carbonilamino,

en donde los radicales fenilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluorometilo, o en

donde las amidas de ácido carboxílico antes mencionadas pueden estar sustituidas, eventualmente en el nitrógeno adicionalmente con un grupo alquilo C_{1-5},

un grupo fenilo, fenil-alquilo C_{1-2}, heteroaril-alquilo C_{1-2} o heteroarilo enlazado a C, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo y piridinilo, y que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar eventualmente sustituido, una a dos veces, con sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de átomos de cloro o fluoro o grupos alquilo C_{1-3}, CF_3, HO, CH_3O o CHF_2O,

R^5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, un grupo propargilo o alquiloxi C_{1-3}-alquilo C_{1-3}, o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos,

forman un grupo cicloalquileno C_{5-6} o cicloalquilo C_{3-7},

en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C_{4-7} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo sulfonilo, o

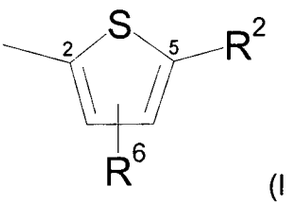
en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C_{3-7}, eventualmente de forma independiente uno de otro, pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de fluoro, o uno o dos grupos alquilo C_{1-5}, o un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, formiloxi, nitrilo, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo o cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo,

con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C_{3-7} formado conjuntamente a base de R^4 y R^5,

en el que uno de los grupos metileno del ciclo, que está directamente unido con el átomo de carbono al que están unidos los radicales R^4 y R^5, esté reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,

y

M representa un anillo de tiofeno conforme a la fórmula (III),



(III)

el cual está unido a través de la posición 2 al grupo carbonilo en la fórmula (I) y en la posición 5 está sustituido con R^2, en donde

R^2 significa un átomo de cloro o bromo o un grupo etinilo, y

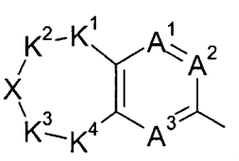
R^6 significa un átomo de hidrógeno,

en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alquiloxi contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 6ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4 ó 5, en los que el radical

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



(II)

en el que

K^1 y K^4,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2$, $-CHR^{7a}$ o un grupo $-CR^{7b}R^{7c}$, en donde

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-2},

K^2 y K^3

significa en cada caso un grupo $-CH_2$,

X significa un grupo NR^1, en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-5} o cicloalquilo C_{3-6},

en donde uno a tres átomos de hidrógeno de los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos al átomo de nitrógeno,

y en el que

A^1 significa CR^{10},

A^2 significa CR^{11},

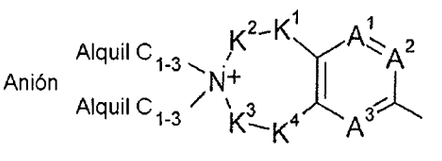
A^3 significa CR^{12},

en donde R^{10}, R^{11} y R^{12}, en cada caso independientemente uno de otro,

significan un átomo de hidrógeno, fluoro o cloro, o un grupo alquilo C_{1-3}, CF_3, HO o CH_3O,

o

D representa el grupo (II-4)



(II-4)

en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y el Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro,

cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 7ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en los que ni el radical

R^4 ni R^5 pueden significar un átomo de hidrógeno,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 8ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en los que

R^4 y R^5, junto con el átomo de carbono al que están unidos,

forman un grupo cicloalquileno C_{5-6} o cicloalquilo C_{3-7},

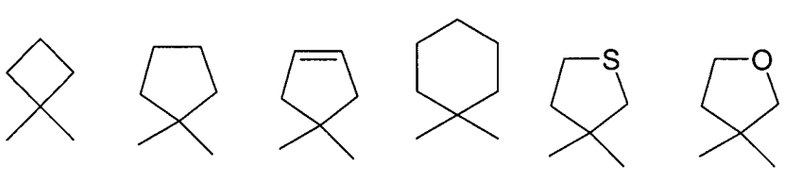
en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C_{4-7} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,

con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C_{3-7} formado conjuntamente a base de R^4 y R^5,

en el que uno de los grupos metileno del ciclo, que está directamente unido con el átomo de carbono al que están unidos los radicales R^4 y R^5, esté reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Como ejemplos particularmente preferidos de los grupos cíclicos, los cuales pueden ser formados por R4/R5 y el átomo de carbono al que están unidos, se pueden mencionar los siguientes sistemas de anillos:



A modo de ejemplo se pueden mencionar los siguientes compuestos preferidos de la fórmula general (I), tanto en forma de sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales:

amida de ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico,

amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico,

N-[1-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

amida de ácido 5-etinil-N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-tiofen-2-carboxílico,

N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,

amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrotiofen-3-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclobutan-1-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopent-3-en-1-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclohexan-1-carboxílico,

N-[2-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-benciloxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[3-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,

N-[1-metil-3-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[1-metil-1-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-

etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-{1-metil-1-[3-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-etoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[3-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-isopropiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[3-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dimetoxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,

N-[C-(1-metil-pirazol-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-fenil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(furan-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(4-metoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-ciclohexil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[3-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(2-hidroxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(2-hidroxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-(4-metoxicarbonil-butil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

N-[1-metil-1-(3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepinio-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico.

Objeto de la invención son también sales fisiológicamente compatibles de los compuestos conformes a las formas de realización y ejemplos previamente definidos.

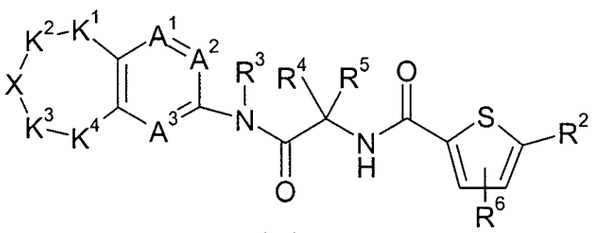
Objeto de la invención son también medicamentos que contienen un compuesto o una sal fisiológicamente compatible de un compuesto conforme a las formas de realizacion y ejemplos previamente definidos, junto a eventualmente una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

Objeto de la invención es también el uso de un compuesto o una sal fisiológicamente de un compuesto conforme a las formas de realización y ejemplos previamente definidos, para la preparación de un medicamento con un efecto inhibidor sobre el factor Xa y/o un efecto inhibidor sobre serina proteasas relacionadas.

Objeto de la invención es también un procedimiento para la preparación de un medicamento, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto o una sal fisiológicamente compatible de un compuesto conforme a las formas de realización y ejemplos previamente definidos se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula general (I) se preparan según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo según los siguientes procedimientos:

(a) la prepración de un compuesto de la fórmula general (Ia)



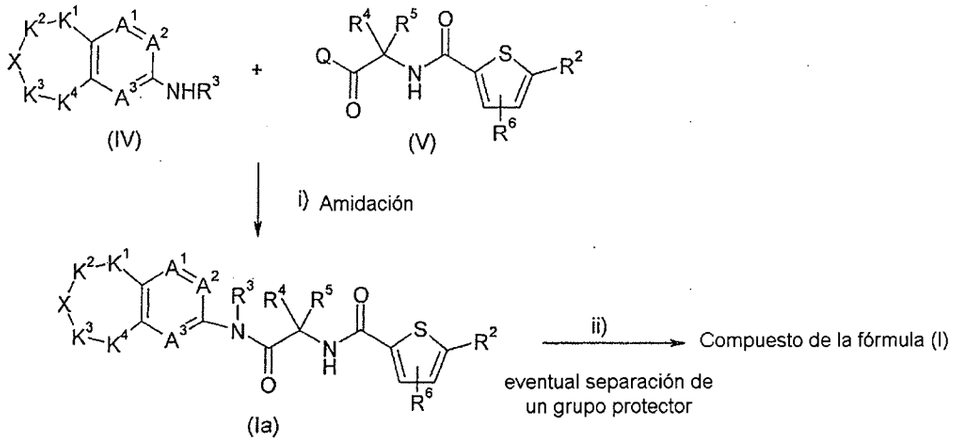
(Ia)

en la que A^1 a A^3, K^1 a K^4, X y R^1 a R^6 están definidos como se menciona en la forma de realización 1,

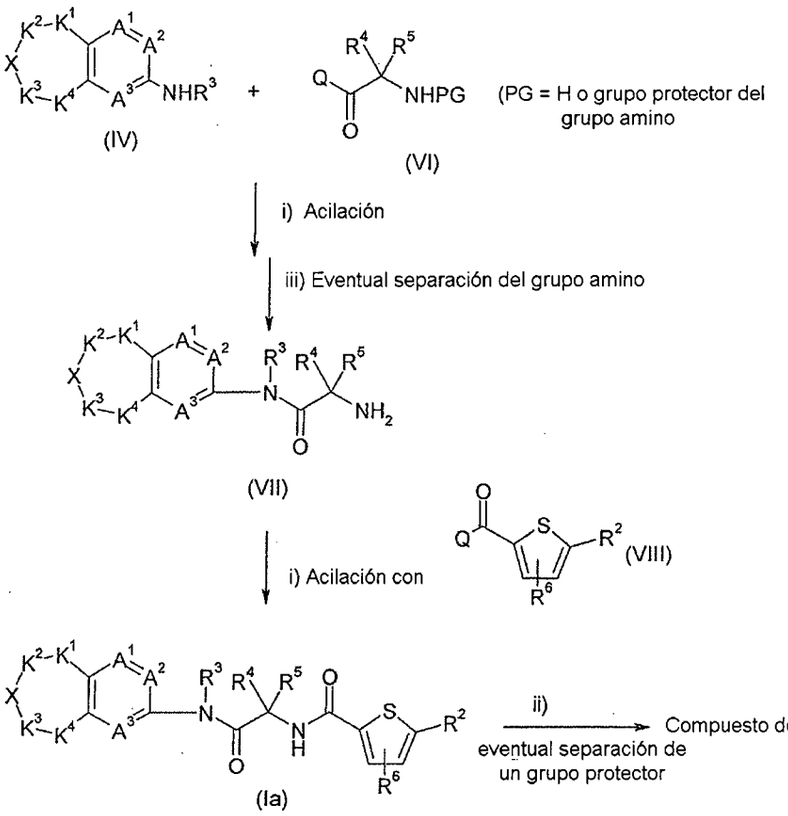
y que, eventualmente, pueden estar protegidos en grupos amino, hidroxi, carboxi o tiol mediante grupos protectores habituales tales como, por ejemplo, los que se describen en T.W. Greene, P.G.M. Wuts en „Protective Groups in Organic Synthesis“, y cuyos grupos protectores pueden separarse de un modo conocido por la bibliografía,

se describe en los ejemplos de realización o se puede llevar a cabo, por ejemplo, según uno de los siguientes esquemas de fórmulas 1 y 2:

Esquema 1


(IV)
(V)
i) Amidación
(Ia)
ii)
Compuesto de la fórmula (I)
eventual separación de un grupo protector

Esquema 2


(IV)
(PG = H o grupo protector del grupo amino
(VI)
i) Acilación
iii) Eventual separación del grupo amino
(VII)
i) Acilación con
(VIII)
(Ia)
ii)
Compuesto de la fórmula (I)
eventual separación de un grupo protector

en donde significan

Q un grupo hidroxi o alquiloxi C_{1-4}, un átomo de halógeno o un grupo alquiloxicarboniloxi o aciloxi, y

PG un átomo de hidrógeno o un grupo protector de la función amino conocido por la bibliografía tal como, por ejemplo, un grupo terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o un grupo trifluoroacetilo.

Las etapas de reacción i) - iii) descritas en los Esquemas 1 y 2 pueden llevarse a cabo del modo descrito en los Ejemplos o según condiciones conocidas por la bibliografía, por ejemplo como sigue:

i) acilación de una amina (IV) o (VII) con un ácido carboxílico (V) o bien (VI) o (VIII) eventualmente acilado.

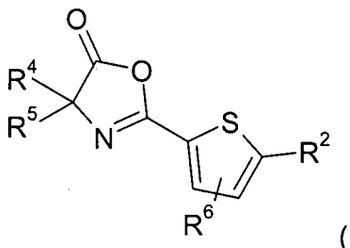
La acilación se lleva a cabo convenientemente con un correspondiente halogenuro o anhídrido en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, lejía de sosa o sulfolano, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica, a temperauras entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 160°C.

Sin embargo, la acilación puede llevarse a cabo también con el ácido libre, eventualmente en presencia de un agente activante del ácido o de un agente sustractor de agua, por ejemplo en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida/ácido canfosulfónico, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida/*N*-hidroxisuccinimida ó 1-hidroxi-benzotriazol, *N,N'*-carbonildiimidazol,

tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-uronio/*N*-metilmorfolina, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-uronio/*N*-etildiisopropilamina, hexafluorofosfato de *O*-pentafluorofenil-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio/trietilamina, *N*,*N*'-tionildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 160°C.

La acilación también se puede llevar a cabo con un éster de ácido carboxílico (V) o (VI) y la amina (IV) mediante activación con trimetilaluminio.

La acilación de un compuesto de la fórmula general (IV) puede llevarse a cabo, sin embargo, también con un derivado de ácido carboxílico reactivo de la fórmula general (IX)



(IX),

en la que R^4 a R^6 y R^2 están definidos como se menciona en la forma de realización 1. La acilación se lleva a cabo entonces, convenientemente, en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano o dimetilformamida bajo la adición de un ácido tal como ácido acético o ácido canfosulfónico o, eventualmente, en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc o cloruro de cobre(II), y eventualmente mediante la adición de bases amínicas tales como, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina o N-metilmorfolina, a temperaturas entre -10 y 100°C, por

ejemplo con el uso de un horno microondas o tal como se describe en P.Wipf et al., Helvetica Chimica Acta, 69, 1986, 1153.

Compuestos de la fórmula general (IX) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general (V), convenientemente en un disolvente o mezcla de disolventes tal como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, hexametildisiloxano, éter, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, piridina, eventualmente en presencia de *N*,*N*'-diciclohexilcarbodiimida, *N*,*N*'-diciclohexilcarbodiimida/*N*-hidroxisuccinimida ó 1-hidroxi-benzotriazol, *N*,*N*'-carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-uronio/*N*-metilmorfolina, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-uronio/*N*-etildiisopropilamina, o en acetanhídrido, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 100°C.

Otros procedimientos para el acoplamiento de amidas se describen, por ejemplo, en P.D. Bailey, I.D. Collier, K.M. Morgan en "Comprehensive Functional Group Interconversions", Vol. 5, página 257 y siguientes, Pergamon 1995 o también en Houben-Weyl Adenda 22, editorial Thieme, 2003 y en la bibliografía allí citada.

ii) o bien iii) separación de un grupo protector.

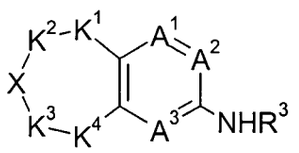
La eventual subsiguente separaciòn de un radical protector utilizado se realiza, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, p. ej. en agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un

ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o mediante separaciòn del éter, p. ej. en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C.

La separaciòn de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se realiza, sin embargo, por ejemplo por hidrogenolisis, p. ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o ácido acético glacial, eventualmente bajo la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero preferiblemente de 1 a 5 bar.

La separación de un grupo protector puede llevarse a cabo, sin embargo, también según los procedimientos descritos en T.W. Greene, P.G.M. Wuts en „Protective Groups in Organic Synthesis“.

(b) los eslabones de la formula general



(IV),

en los que A^1, A^2, A^3, K^1, K^2, K^3, K^4, X y R^3 están definidos como se menciona en la forma de relización 1, y

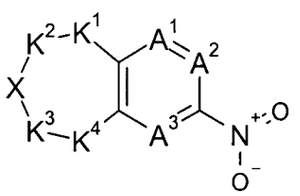
y que, eventualmente, pueden estar protegidos en grupos amino, hidroxi, carboxi o tiol mediante grupos protectores habituales tales como, por ejemplo, los que se describen en T.W. Greene, P.G.M.

Wuts en „Protective Groups in Organic Synthesis", y cuyos grupos protectores pueden separarse de un modo conocido por la bibliografía,

son conocidos por la bibliografía, o su síntesis se describe en los ejemplos de realización, o se pueden preparar, por ejemplo, según procedimientos de síntesis conocidos por la bibliografía o en analogía a procedimientos de síntesis conocidos por la bibliografía tal como se describen, por ejemplo, en los documentos DE4429079, US4490369, DE3515864, US5175157, DE1921861, WO85/00808 o bien en G. Bobowski et al., J.Heterocyclic Chem. 16, 1525, 1979 o en P.D. Johnson et al., Bioorg. Med. Chem. Lett 2003, 4197. Fragmentos puenteados en la parte de azepina, tal como se representan en la fórmula II-1 o II-2, se pueden preparar, por ejemplo, análogamente a J.W. Coe et al. J. Med. Chem., 2005, 48, 3474 o J.W. Coe et al. solicitud de patente de EE.UU. US 2005/0020616.

Las modificaciones de benzazepina representadas en la fórmula II-3 o bien II-4 pueden prepararse, por ejemplo, por oxidación mediante ácido meta-cloroperbenzoico o bien alquilación con un halogenuro de alquilo a partir de precursores de benzepina adecuados, tal como se expone en la parte experimental

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula general (IV), en la que R^3 significa un átomo de hidrógeno y A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 y X están definidos como se menciona en la forma de realización 1, se puede preparar mediante reducción del grupo nitro de un compuesto de la fórmula general (III)



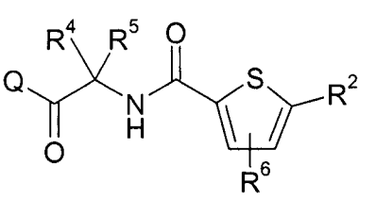
(III)

en la que A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 y X están definidos como se

menciona en la forma de realización 1.

La reducción del grupo nitro se lleva a cabo, por ejemplo de manera conveniente, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como agua, solución acuosa de cloruro de amonio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, acetanhídrido con metales no nobles tales como hierro, zinc, estaño, o compuestos de azufre tales como sulfuro de amonio, sulfuro de sodio o ditionito de sodio, o por hidrogenación catalítica con hidrógeno, por ejemplo bajo una presión entre 0,5 y 100 bar, pero preferiblemente entre 1 y 50 bar, o con hidrazina como agente reductor, convenientemente en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, níquel Raney, paladio sobre carbono, óxido de platino, platino sobre fibras minerales o rodio, o con hidruros complejos tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, convenientemente en un disolvente o mezcla de disolventes tal como agua, metanol, etanol, isopropanol, pentano, hexano, ciclohexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, propionato de metilo, glicol, glicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, dioxano, tetrahidrofurano, *N*-metilpirrolidinona, o bien *N*-etil-diisopropilamina, *N*-alquil C_{1-5}-morfolina, *N*-alquil C_{1-5}-piperidina, *N*-alquil C_{1-5}-pirrolidina, trietilamina, piridina, por ejemplo a temperaturas entre -30 y 250°C, pero preferiblemente entre 0 y 150°C.

(c) los eslabones de la formula general



(V),

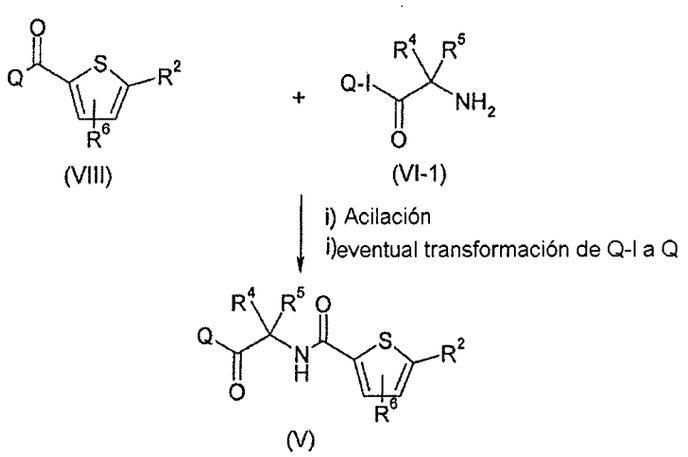
en la que R^4, R^5, R^6 y R^2 están definidos como se menciona en la forma de realización 1, y en donde

Q representa un grupo hidroxi o alquiloxi C_{1-4}, un átomo de halógeno o un grupo alquiloxicarboniloxi o aciloxi,

que, eventualmente, pueden estar protegidos en grupos amino, hidroxi, carboxi o tiol presentes mediante grupos protectores habituales tales como, por ejemplo, los que se describen en T.W. Greene, P.G.M. Wuts en „Protective Groups in Organic Synthesis", y cuyos grupos protectores pueden separarse de un modo conocido por la bibliografía en el transcurso de la secuencia de síntesis para dar compuestos de la fórmula (I),

son conocidos por la bibliografía o su síntesis se describe en los ejemplos de realización, o se pueden preparar según procedimientos de síntesis conocidos por la bibliografía o en analogía a procedimientos de síntesis conocidos por la bibliografía tal como se describen, por ejemplo, en el documento WO04/46138.

Esquema 3



Por ejemplo, también se pueden preparar según el Esquema 3, por reacción de un compuesto (VIII) con una amina (VI-1), en donde Q representa un grupo hidroxi o alquiloxi C_{1-4}, un átomo de halógeno o un grupo alquiloxicarbonilo o aciloxi, y Q-I representa un grupo hidroxi o alquiloxi C_{1-4}, el cual se puede transformar en Q, eventualmente

mediante saponificación y activación tal como se describe arriba. La acilación puede llevarse a cabo según las condiciones de acilación arriba descritas.

Los derivados de aminoácidos (VI-1) son conocidos por la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos por la bibliografía tal como se recogen, por ejemplo, en los Ejemplos, a partir de derivados de aminoácidos adquiribles en el comercio.

En el caso de las reacciones precedentemente descritas, grupos reactivos eventualmente presentes tales como grupos hidroxi, carboxi, amino, alquilamino o imino pueden protegerse durante la reacción mediante grupos protectores habituales, los cuales se separan de nuevo después de la reacción.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo hidroxi entra en consideración el grupo metoxi, benciloxi, trimetilsililo, acetilo, benzoílo, *terc.*-butilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo carboxilo entra en consideración el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, *terc.*-butilo, bencilo o tetrahidropiranilo.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo amino, alquilamino o imino entra en consideración el grupo acetilo, trifluoroacetilo, bnzoílo, etoxicarbonilo, *terc.*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo, y para el grupo amino, adicionalmente, el grupo ftalilo.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo etinilo entra en consideración el grupo trimetilsililo, difenilmetilsililo, terc.-butildimetilsililo o un grupo 1-hidroxi-1-metil-etilo.

Otros grupos protectores que se pueden emplear y su separación se describen en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 y 1999.

La eventual subsiguente separaciòn de un radical protector utilizado se realiza, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, p. ej. en agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido

de sodio o hidróxido de potasio, o mediante separaciòn del éter, p. ej. en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C.

La separaciòn de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se realiza, sin embargo, por ejemplo por hidrogenolisis, p. ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o ácido acético glacial, eventualmente bajo la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero preferiblemente de 1 a 5 bar.

La separación de un grupo metoxibencilo puede efectuarse también en presencia de un agente oxidante tal como nitrato de cerio(IV)amonio en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o acetonitrilo/agua, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente.

La separación de un grupo metoxi se realiza convenientemente en presencia de tribromuro de boro en un disolvente tal como cloruro de metileno, a temperaturas entre -35 y -25°C.

La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se realiza, sin embargo, preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

La separación de un radical *terc.*-butilo o *terc.*-butoxicarbonilo se realiza preferiblemente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, eventualmente con el uso de un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano o éter.

La separación de un radical ftalilo se realiza preferiblemente en presencia de hidrazina o de una amina primaria tal como metilamina, etilamina o *n*-butilamina en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C.

La separación de un radical aliloxicarbonilo se realiza mediante tratamiento con una cantidad catalítica de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0), preferiblemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano, y preferiblemente en presencia de un exceso de una base tal como morfolina ó 1,3-dimedona, a

temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente y bajo un gas inerte, o mediante tratamiento con una cantidad catalítica de cloruro de tris-(trifenilfosfina)-rodio(I) en un disolvente tal como etanol acuoso y eventualmente en presencia de una base tal como 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, a temperaturas entre 20 y 70°C.

Además, los compuestos obtenidos de la fórmula general (I) se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros.

Así, por ejemplo, los compuestos obtenidos de la fórmula general (I), que se manifiestan en racematos, se pueden separar, según métodos en sí conocidos (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) , en sus antípodas ópticos, y compuestos de la fórmula general (I) con al menos dos átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, p. ej. mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros, los cuales en el caso de que resulten en forma racémica, pueden separarse a continuación, como se ha mencionado arriba, en los enantiómeros.

La separación en los enantiómeros se efectúa, preferiblemente, mediante separación en columna en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo, o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como, p. ej. ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o del derivado, así obtenido, p. ej. en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o de los derivados los antípodas libre por la acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos, particularmente habituales, son, p. ej., las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-*o*-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo el radical (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, los compuestos obtenidos de la fórmula (I) se pueden transformar en sus sales, en especial para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula (I), así obtenidos, caso de que contengan un grupo carboxi, se transforman eventualmente a continuación en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en especial para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Como ya se ha mencionado al comienzo, los compuestos de la fórmula general (I), así como sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales fisiológicamente compatibles presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico el cual se basa preferiblemente en un efecto que influye sobre trombina o factor Xa, por ejemplo en un efecto inhibidor de trombina o inhibidor de factor Xa, en un efecto prolongador del tiempo de aPTT y en un efecto inhibidor de serina proteasas relacionadas tales como, p. ej., uroquinasa, factor VIIa, factor IX, factor XI y factor XII.

Los compuestos recogidos en la Parte Experimental se investigaron en cuanto a su efecto sobre la inhibición del factor Xa como sigue:

Metodología:

Medición enzimática con sustrato cromógeno. La cantidad de *p*-nitroanilina (pNA), liberada por el factor Xa humano a partir del sustrato cromógeno incoloro, se determina fotométricamente a 405 nm. Es proporcional a la actividad de la enzima empleada. La inhibición de la actividad enzimática por parte de la sustancia de ensayo (referida al control de disolvente) se calcula a

diferentes concentraciones de la sustancia de ensayo y, a partir de ello, se calcula la CI_{50} como aquella concentración que inhibe en un 50% al factor Xa empleado.

Material:

Tampón tris(hidroximetil)-aminometano (100 mmol) y cloruro de sodio (150 mmol), pH 8,0 más 1 mg/ml de fracción V de albúmina humana, libre de proteasas

Factor Xa (Calbiochem), actividad espec.: 217 UI/mg, concentración final: 7 UI/ml por cada tanda de reacción

Sustrato S 2765 (Chromogenix), concentración final: 0,3 mM/l (1 KM) por cada tanda de reacción

Sustancia de ensayo: concentraciòn final 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 µmol/l

Realización: 10 µl de una solución de partida, concentrada 23,5 veces, de la sustancia de ensayo o disolvente (control), 175 µl de tampón TRIS/HSA y 25 µl de solución de uso de factor Xa de 65,8 U/L se incuban durante 10 minutos a 37°C. Después de la adición de 25 µl de solución de uso S 2765 (2,82 mmol/L) la muestra se mide en el fotómetro (SpectraMax 250) a 405 nm durante 600 segundos a 37°C.

Evaluación:

1. Determinación del incremento máximo (deltaOD/minutos) a lo largo de 21 puntos de medición.

2. Determinaciòn del % de inhibición referida al control de disolvente.

3. Determinación de una curva de dosis-efecto (% de inhibición frente a la

concentración de sustancia).

4. Determinación de la CI_{50} por interpolación del valor X (concentraciòn de sustancia) de la curva de dosis-efecto a Y = 50 % de inhibición.

Todos los compuestos sometidos a ensayo muestran valores CI_{50} que son menores que 100 μmol/L.

Los compuestos preparados conforme a la invención son, en general, bien compatibles.

En virtud de sus propiedades farmacológicas, los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles se adecuan para la prevención y el tratamiento de enfermedades trombóticas venosas y arteriales tales como, por ejemplo, para la prevención y el tratamiento de trombosis de las venas profundas de las piernas, para evitar reoclusiones después de operaciones de puenteo arterial o angioplastia (PT(C)A), así como de la oclusión en el caso de enfermedades arteriales periféricas, así como para la prevención y el tratamiento de embolia pulmonar, de la coagulación intravascular diseminada y de la sepsis grave, para evitar y la profilaxis de DVT en pacientes con exacerbación de la COPD, para el tratamiento de la colitis ulcerosa, para la profilaxis y el tratamiento de trombosis coronaria, para la profilaxis de la apoplejía y para evitar la oclusión de anastomosis.

Adicionalmente, los compuestos conformes a la invención son adecuados para el apoyo antitrombótico en el caso de tratamiento trombolítico tal como, por ejemplo, Alteplasa, Reteplasa, Tenecteplasa, estafiloquinasa o estreptoquinasa, para evitar la restenosis a largo plazo después de PT(C)A, para la profilaxis y el tratamiento de sucesos isquémicos en pacientes con todas las formas de la enfermedad de corazón coronaria, para evitar la metástasis y el desarrollo de tumores y de procesos inflamatorios, p. ej. en el caso del tratamiento de la fibrosis pulmonar, para la profilaxis de y el tratamiento de artritis reumatoide, para prevenir o impedir adhesiones de tejido dependientes de fibrina y/o la formación de tejido cicatrizal, así como para fomentar procesos de cicatrización.

En virtud de sus propiedades farmacológicas, los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles se adecuan, además, para el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Un razonamiento para ello resulta, por ejemplo, de los siguientes hallazgos, de los cuales se puede concluir que los inhibidores de trombina o inhibidores del factor Xa, por inhibición de la formación o actividad de la trombina, podrían representar valiosos medicamentos en el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Estudios clínicos y experimentales confirman que mecanismos neurotóxicos, por ejemplo la inflamación que va acompañada de la activación de proteasas de la cascada de la coagulación, participa en la muerte de neuronas como consecuencia de traumas cerebrales. Estudios diferentes apuntan a una participación de trombina en el caso de procesos neurodegenerativos, por ejemplo como consecuencia de una apoplejía, operación repetida de puenteo arterial o lesiones traumáticas del cerebro. Por ejemplo, todavía días después de una lesión periférica de los nervios pudo detectarse una actividad incrementada de trombina. Además, se pudo demostrar que trombina provoca un retraimiento de las neuritas, así como una proliferaciòn de las células glia, y una apoptosis en cultivos primarios de neuronas y células de neuroblastoma (para una recopilación, véase: *Neurobiol. Aging* 2004, *25(6)*, 783-793). Además de ello, diferentes estudios in vitro en cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer apuntan a que la trombina juega un papel en la patogénesis de esta enfermedad (*Neurosci. Lett.* 1992, *146*, 152-54). Una acumulación de trombina inmunorreactiva pudo detectarse en placas de neuritas en cerebros de pacientes de Alzheimer. In vitro se demostró que la trombina juega asimismo un papel en la regulación y estimulación de la producción de la "proteína precursora amiloide - Amyloid Precursor Proteins" (APP), así como en la separación de la APP en fragmentos, los cuales pueden detectarse en las placas de amiloides en el cerebro de pacientes de Alzheimer. Además, pudo demostrarse que la activación microglial inducida por trombina conduce in vivo a la degeneración de neuronas dopaminérgicas nigrales. Estos hallazgos permiten concluir que la activación microglial - desencadenada por sustancia o sustancias endógenos

tales como, por ejemplo, la trombina - participa en el proceso neuropatológico de la muerte de la célula de neuronas dopaminérgicas, tal como aparece en pacientes con la enfermedad de Parkinson (*J. Neurosci.* 2003, *23*, 5877-86).

La dosificación necesaria para alcanzar un efecto correspondiente asciende convenientemente, en el caso de administraciòn intravenosa, a 0,01 a 3 mg/kg, preferiblemente a 0,03 hasta 1,0 mg/kg, y, en el caso de administración por vía oral, a 0,03 hasta 30 mg/kg, preferiblemente a 0,1 hasta 10 mg/kg, en cada caso 1 a 4 veces al día.

Para ello, los compuestos de la fórmula (I) preparados conforme a la invención, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes habituales inertes, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasa, tal como grasa dura o sus mezclas adecuadas, se pueden incorporar en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles pueden emplearse terapéuticamente en combinación con ácido acetilsalicílico, con inhibidores de la agregación de plaquetas tales como antagonistas del receptor de fibrinógeno (p. ej. Abciximab, Eptifibatida Tirofiban, Roxifiban), con activadores fisiológicos e inhibidores del sistema de coagulación y sus análogos recombinantes (p. ej. proteína C, TFPI, antitrombina), con inhibidores de la agregación inducida por ADP (p. ej. Clopidogrel, Ticlopidina), con antagonistas del receptor P_2T (p. ej. Cangrelor) o con antagonistas del receptor de tromboxano/inhibidores de sintetasa combinados (p. ej. Terbogrel).

Parte Experimental

Los siguientes Ejemplos deben explicar la invención con más detalle, pero sin limitar a ésta en su alcance.

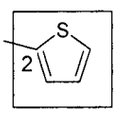
Para los compuestos preparados se presentan, por norma general, puntos de fusión y/o espectros de IR, UV, ^{1}H-RMN y/o de masas. Cuando no se indica de otro modo, los valores R_f se determinaron utilizando placas preparadas de CCD de gel de sílice 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, nº de Artículo 1.05714) sin saturación de la cámara. Los valores R_f calculados bajo la denominación Alox, se determinaron utilizando placas preparadas de CCD de óxido de aluminio 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, nº de Artículo 1.05713) sin saturación de la cámara. Los valores R_f calculados bajo la denominación Reversed-Phase-8 se determinaron utilizando placas preparadas de CCD de RP-8 F_{254s} (E. Merck, Darmstadt, nº de Artículo 1.15684) sin saturación de la cámara. Las relaciones indicadas en los agentes eluyentes se refieren a unidades de volumen de los respectivos disolventes. Para las purificaciones cromatográficas se utilizó gel de sílice de la firma Millipore (MATREX®, 35-70 µm) y materil RP de la firma Varian (Microsorb, 60-8µm;C18 Dynamax). Caso de que falten datos más precisos en cuanto a la configuración, queda abierto si se trata de estereoisómeros puros o de mezclas de enantiómeros/diastereoisómeros.

En las descripciones de los ensayos se utilizan las siguientes abreviaturas:

BOC	terc.-butoxicarbonilo
DIPEA	*N*-etil-diisopropilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
sat.	saturado
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-l)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
i. vac.	en vacío
conc.	concentrado
min	minuto(s)
NMM	*N*-metil-morfolina
R_f	factor de retención

R_t	tiempo de retención
TBTU	tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano.

Por el término „tiofen-2-ilo" o „tien-2-ilo" se ha de entender el radical dibujado en el recuadro:



Los datos de HPLC-MS se generaron bajo las condiciones siguientes:

Método 1:

Espectrómetro de masas Waters ZQ2000, automuestreador Gilson 215, HPLC HP1100 y detector de la disposición de diodos

Como fase móvil se empleó:

A agua con TFA al 0,10%

B: acetonitrilo con TFA al 0,10%

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	1,00
0,40	95	5	1,00
4,00	2	98	1,00
4,35	2	98	1,00
4,50	95	5	1,00

Como fase estacionaria servía una columna X-Terra MS C18, 3,5 µm, 4,6 mm x 50 mm.

La detección de la disposición de diodos se realizó en el intervalo de longitudes de onda 210-500 nm.

Método 2:

Waters Alliance 2695, Detector PDA 2996, ZQ 2002

Como fase móvil se empleó:

A agua con TFA al 0,10%

B: acetonitrilo con TFA al 0,10%

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	1,00
0,10	95	5	1,00
3,10	2	98	1,00
4,50	2	98	1,00
5,00	95	5	1,00

Como fase estacionaria servía una columna Waters X-Terra MS C18, 2,5 µm, 4,6 mm x 30 mm

Método 3:

Waters Alliance 2695, Detector PDA 2996

Como fase móvil se empleó:

A agua con TFA al 0,13%

B: acetonitrilo con TFA al 0,10%

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	1,00
0,75	95	5	1,00
5,25	2	98	1,00
5,75	2	98	1,00
6,05	95	5	1,00
6,55	95	5	1,00

Como fase estacionaria servía una columna Varian Microsorb 100 C18; 3,5 µm; 4,6 mm x 50 mm

Método 3a

Waters Alliance 2695, Detector PDA 2996

Como fase móvil se empleó:

A agua con TFA al 0,1%

B: acetonitrilo con TFA al 0,1%

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	1,00
0,1	95	5	1,00
3,1	2	98	1,00
4,5	2	98	1,00
5,0	95	5	1,00

Como fase estacionaria servía una columna Varian Microsorb 100 C18; 2,5 µm; 4,6 mm x 30 mm

Método 4:

Agilent 1100

Como fase móvil se empleó:

A agua con ácido fórmico al 0,10%

B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,10%

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	1,60
4,50	10	90	1,60
5,00	10	90	1,60
5,50	90	10	1,60

Como fase estacionaria servía una columna Zorbax StableBond C18; 3,5 µm; 4,6 mm x 75 mm

Método 5:

Waters Alliance 2695, Detector PDA 2996

Como fase móvil se empleó:

A agua con TFA al 0,1%

B: acetonitrilo con TFA al 0,1%

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	5,00
0,20	95	5	5,00
1,35	2	98	5,00
1,55	2	98	5,00
1,65	95	5	5,00
1,85	95	5	5,00

Como fase estacionaria servía una columna Interchim HS Strategy 5 C18-2; 5 µm; 4,6 mm x 50 mm

Método 6:

Waters Alliance 26905, Detector PDA 996

Como fase móvil se empleó:

A agua con TFA al 0,1%

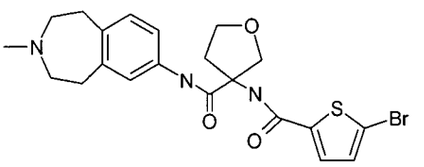
B: acetonitrilo con TFA al 0,1%

Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
0,00	95	5	2,00
0,10	95	5	2,00
2,10	2	98	2,00
3,00	2	98	2,00
3,25	95	5	2,00

Como fase estacionaria servía una columna MerckChromolith SpeedRod RP-18e; 4,6 mm x 50 mm

Ejemplo 1

Amida de ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico



(a) 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*][azepina

8,4 g (29,0 mmol) de 3-trifluoracetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina se suspenden bajo una atmósfera de nitrógeno en 80 ml de metanol y se mezclan con 5 ml de solución de NaOH (al 50%) y se agita durante 2 h a 70°C.

El metanol se separa por destilación en el evaporador rotatorio, el residuo se mezcla con agua y se extrae con *terc.*-butiletiléter. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaOH (al 50%) y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac. hasta sequedad.

Rendimiento: 5,1 g (91%)

Valor R_f: 0,28 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192,22)

Espectro de masas: $(M+H)^+$ = 193

(b) 3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

5,0 g (26,0 mmol) de 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina se mezclan en 9,8 ml (260,1 mol) de ácido fórmico, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 15,5 ml (208,1 mmol) de soluciòn de formalina en agua (37%) y se agitan durante una noche a 70°C. La mezcla de reacción se alcaliniza bajo enfriamiento en un baño de hielo con solución de NaOH (50%) y

se extrae con *terc.*-butilmetiléter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac. hasta sequedad.

Rendimiento: 48 g (90%)

Valor R_f: 0,65 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,24)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 207

(c) 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina

4,8 g (23,2 mmol) de 3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina se disuelven en 45 ml de metanol y se mezclan con 400 mg de Pd al 10%/C. Se hidrogena en un equipo Parr a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 3 bar durante 5 horas. A continuación, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra i. vac.

Rendimiento: 3,9 g (96%)

Valor R_f: 0,36 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 98:2)

$C_{11}H_{16}N_2$ (176,26)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 177

(d) Hidrocloruro de ácido 3-amino-tetrahidro-furan-3-carboxílico

3,5 g (15,1 mmol) de ácido 3-*terc.*-butoxicarbonilamino-tetrahidro-furan-3-carboxílico se disuelven en 150 ml de ácido clorhídrico 1 molar y se agitan durante 1 h a la temperatura ambiente. A continuación, se liofiliza la mezcla de reacción.

Rendimiento: 2,5 g (100%)

$C_5H_9NO_3$*HCl (167,59)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 132

(e) Ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico

3,1 g (14,9 mmol) de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 50 ml de diclorometano, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 5,4 ml (74,6 mmol) de cloruro de tionilo y se agitan durante 3,5 h a reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad.

2,5 g (14,9 mmol) de hidrocloruro de ácido 3-amino-tetrahidro-furan-3-carboxílico se disuelven en 2,0 ml (14,9 mmol) de TEA y 150 ml de acetonitrilo y, bajo agitación, se mezclan con 5,9 ml (22,4 mmol) de *N,O*-bis-(trimetilsilil)-trifluoro-acetamida y se agitan durante 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se combina con 4,1 ml (29,8 mmol) de TEA y la solución del cloruro de ácido preparado en 50 ml de acetonitrilo, se agita durante 15 min a reflujo y luego se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente. A continuación, se concentra i. vac. hasta sequedad, el residuo se mezcla con agua y solución de carbonato de sodio 2 molar y se lava con dietiléter. La fase acuosa se ajusta a pH 1 con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y el precipitado se filtra con succión y se seca a 50°C en la estufa de secado en vacío.

Rendimiento: 3,6 g (75%)

$C_{10}H_{10}BrNO_4S$ (320,16)

Espectro de masas:$(M-H)^-$ = 318/320 (isótopo de bromo)

(f) <u>Amida de ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5 tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico</u>

700,0 mg (2,19 mmol) de ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico se mezclan en 10 ml de DMF, bajo agitaci´on y a la temperatura ambiente, con 890,0 mg (2,34 mmol) de HATU y 601,0 µl (5,47 mmol) de NMM y se agita durante 10 min. A continuación, se añaden 385,0 mg (2,19 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y la mezcla se agita durante una noche a 65°C. La mezcla de reacción se combina con agua y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, el precipitado se separa por filtración y se purifica por cromatografía en óxido de aluminio (agente eluyente: diclorometano/etanol 100:0 a 98:2).

Rendimiento: 850,0 mg (81 %)

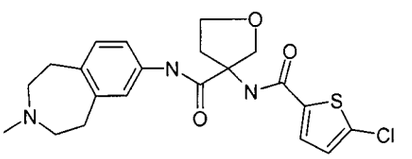
Valor R_f: 0,62 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{21}H_{24}BrN_3O_3S$ (478,40)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 478/480 (isótopo de bromo)

Ejemplo 2

Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico



(a) Éster bencílico de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico

1,59 g (9,8 mmol) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se disuelven en 30 ml de DMF y se agitan con 3,61 g (10,7 mmol) de éster bencílico de ácido 3-amino-tetrahidro-furan-3-carboxílico y 3,46 g (10,8 mmol) de TBTU y 4,3 ml (39 mmol) de NMM a la temperatura ambiente durante 20 h. A continuación, se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (agente eluyente: diclorometano/etanol 100:0 a 94:6).

Rendimiento: cuantitativo

Valor R_f: 0,59 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{17}H_{16}ClNO_4S$ (365,83)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 366/368 (isótopo de cloro)

(b) Ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico

3,6 g (9,8 mmol) de éster bencílico de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico se disuelven en 60 ml de etanol y se mezclan con 39,1 ml (39,1 mmol) de lejía de sosa acuosa 1 molar y se agita a la temperatura ambiente durante 6 h. Después de concentrar i. vac., el

residuo se mezcla, bajo enfriamiento en un baño de hielo, con ácido clorhidrico acuoso 1 molar, el precipitado se filtra con succión y se seca a 60°C en la estufa de secado en vacío.

Rendimiento: 2,5 g (91%)

Valor R_f: 0,13 (gel de sílice; diclorometano/etanol 9:1)

$C_{10}H_{10}ClNO_4S$ (275,71)

Espectro de masas:$(M-H)^-$ = 274/276 (isótopo de cloro)

(c) Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2(a) a partir de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico y 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina con TBTU y TEA en THF a la temperatura ambiente, con subsiguiente purificación mediante cromatografía con óxido de aluminio (agente eluyente: diclorometano/etanol 100:0 a 97:3).

Rendimiento: 67%

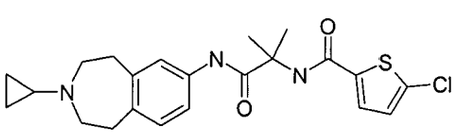
Valor R_f: 0,63 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$ (433,95)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 434/436 (isótopo de cloro)

Ejemplo 3

N-[1-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4*H*-oxazol-5-ona

1,0 g (4,0 mmol) de ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-

propiónico en 30 ml de anhídrido de ácido acético se agitan durante 1 h a 85°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad.

Rendimiento: 927,3 mg (100 %)

$C_9H_8ClNO_2S$ (229,68)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 230

(b) *N*-[1-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

200,0 µl (10,0 µmol) de una solución de 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4*H*-oxazol-5-ona 0,05 molar en tolueno/ácido acético 9:1 se mezclan con 200,0 µl (10,0 µmol) de una soluciòn de 3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina 0,05 molar en DMF y 1,7 µl (10,0 µmol) de DIPEA, se calienta durante una noche a 80°C y se deja reposar durante 2 días a la temperatura ambiente. La solución de reacción se filtra sobre óxido de aluminio de carácter básico y el filtrado se concentra i. vac.

Rendimiento: cuantitativo

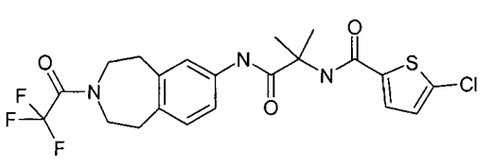
Valor de R_t: 3,31 min (HPLC-MS, método 1)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_2S$ (431,99)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 432/434 (isótopo de cloro)

Ejemplo 4

N-{1-metil-1-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) Ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico

4,5 g (27,7 mmol) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 250 ml de diclorometano, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 8,0 ml (110,7 mmol) de cloruro de tionilo y se agitan durante 3 h a reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad.

2,9 g (27,7 mmol) de ácido 2-amino-isobutírico se mezclan en 300 ml de acetonitrilo, bajo agitación, con 8,0 ml (30,4 mmol) de *N,O*-bis-(trimetilsilil)-trifluoro-acetamida y se agitan durante 3,5 h a reflujo. La mezcla de reacción se combina con 8,5 ml (60,9 mmol) de TEA y la solución del cloruro de ácido preparado en 75 ml de acetonitrilo, se agita durante 15 min a reflujo y luego se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad, y el residuo se mezcla con agua y solución de carbonato de sodio 2 molar y se lava con dietiléter. La fase acuosa se ajusta a pH 1 con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y el precipitado se filtra con succión y se seca a 50°C en la estufa de secado en vacío.

Rendimiento: 5,9 g (86%)

$C_9H_{10}ClNO_3S$ (247,70)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 248/250 (isótopo de cloro)

(b) *N*-{1-metil-1-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2-c, a partir de ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico y 3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-amina con TBTU y NMM en DMF a la temperatura ambiente, con subsiguiente filtración sobre óxido de aluminio.

Rendimiento: (95 %)

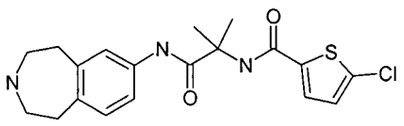
Valor R_f: 0,65 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{21}H_{21}ClF_3N_3O_3S$ (487,92)

Espectro de masas:$(M-H)^-$ = 486/488 (isótopo de cloro)

Ejemplo 5

N-[1-metil-1-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



500,0 mg (1,03 mmol) de *N*-{1-metil-1-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 15 ml de metanol y 10 ml de agua, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 637,0 mg (4,61 mmol) de carbonato de potasio y se agita durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentra i. vac., el residuo se mezcla con agua, el precipitado se separa por filtración y se seca en la estufa de secado en vacío a 50°C.

Rendimiento: 340,0 mg (85 %)

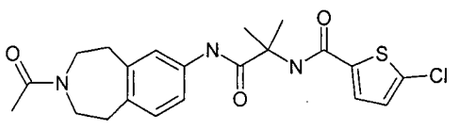
Valor R_f: 0,20 (gel de sílice; diclorometano/metanol/solución de amoniaco concentrado = 80:20:2)

$C_{19}H_{22}ClN_3O_2S$ (391,92)

Espectro de masas:(M+H) = 390/392 (isótopo de cloro)

Ejemplo 6

N-[1-(3-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



100,0 mg (0,26 mmol) de *N*-[1-metil-1-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 5 ml de THF, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con

43,0 µl (0,31 mmol) de TEA y 27,0 µl (0,29 mmol) de anhídrido de ácido acético y se agita durante 2 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con agua, el precipitado se separa por filtración y se seca en la estufa de secado en vacío a 50°C.

Rendimiento: 80,0 mg (72 %)

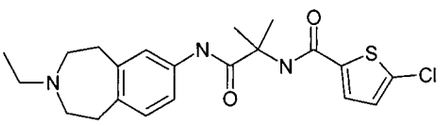
Valor R_f: 0,90 (gel de sílice; diclorometano/metanol/solución de amoniaco concentrado = 80:20:2)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$ (433,95)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 434/436 (isótopo de cloro)

Ejemplo 7

N-[1-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



100,0 mg (0,26 mmol) de *N*-[1-metil-1-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 5 ml de acetona se mezclan, bajo agitaciòn y a la temperatura ambiente, con 74,0 mg (0,54 mmol) de carbonato de potasio y 21,0 µl (0,26 mmol) de yodoetano y se agita durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se combina a la temperatura ambiente con agua, el precipitado se separa por filtración y se seca en la estufa de secado en vacío a 50°C.

Rendimiento: 60,0 mg (56 %)

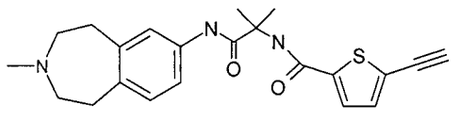
Valor R_f: 0,30 (gel de sílice; diclorometano/metanol/solución de amoniaco concentrado = 80:20:2)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (419,97)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 420/422 (isótopo de cloro)

Ejemplo 8

Amida de ácido 5-etinil-N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil-tiofen-2-carboxílico



(a) Éster etílico de ácido 5-trimetilsililetinil-tiofen-2-carboxílico

Bajo una atmósfera de argón, una solución a base de 32,5 g (138,0 mmol) de éster etílico de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico en 320 ml de acetonitrilo y 640 ml de THF se mezcla, con agitación, con 1,3 g (7,0 mmol) de yoduro de cobre-(I) y 39,0 g (276,0 mmol) de trimetil-sililacetileno, se agita durante 5 min y, a continuación, se añaden 5,6 g (7,0 mmol) de 1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen-dicloropaladio(II))-$PdCl_2$ en complejo con CH_2Cl_2 1/1 y 57,4 ml (414,0 mmol) de TEA. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente, se concentra i. vac. y el residuo se mezcla con éster etílico de ácido acético y se lava con solución de amoniaco (al 5%) y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac. hasta sequedad. El residuo se mezcla con dietiléter y el precipitado se filtra con succión y se seca.

Rendimiento: cuantitativo

Valor R_f: 0,71 (gel de sílice; éter de petróleo/éster etílico de ácido acético = 8:2)

$C_{12}H_{16}O_2SSi$ (252,41)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 253

(b) Ácido 5-etinil-tiofen-2-carboxílico

La solución a base de 36,2 g (114,0 mmol) de éster etílico de ácido 5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-carboxílico en 185 ml de etanol se mezcla con 730,0 ml (1,46 mol) de lejía de sosa acuosa 2 molar y se agita durante una noche a 50°C. La mezcla de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad, se combina

con agua y se lava con diclorometano. La fase acuosa se acidifica, bajo enfriamiento en un baño de hielo, con ácido clorhídrico acuoso 6 molar, el precipitado se separa por filtración y se seca a 50°C en la estufa de secado en vacío.

Rendimiento: 8,9 g (41%)

Valor R_f: 0,64 (RP-8; metanol/solución de NaCl (al 5%) = 6:4)

$C_7H_4O_2S$ (152,17)

Espectro de masas:$(M-H)^-$ = 151

(c) Éster metílico de ácido 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico

Una solución a base de 6,0 g (39,4 mmol) de ácido 5-etinil-tiofen-2-carboxílico en 180 ml de THF se mezcla, bajo agitación, con 20,6 ml (118,3 mmol) de DIPEA y 13,9 g (43,3 mmol) de TBTU y se agita durante 10 min. A continuación, se añaden 6,1 g (39,4 mmol) de hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-isobutírico y se agita durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad, se combina con éster etílico de ácido acético y se lava con agua y solución de hidrógeno-carbonato de sodio (al 5%). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra i. vac.

Rendimiento: 9,3 g (94%)

Valor R_f: 0,71 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{12}H_{13}NO_3S$ (251,30)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 252

(d) Ácido 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico

9,3 g (37,1 mmol) de éster metílico de ácido 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico se disuelven en 550 ml de agua y 370 ml de THF y se mezclan con 74,2 ml (74,2 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio 1 molar y se agitan a la temperatura ambiente durante 2 h. Se separa THF

por destilación i. vac. y se extrae con diclorometano. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 3 molar, y el precipitado se separa por filtración y se seca a 50°C en la estufa de secado en vacío.

Rendimiento: 8,4 g (95%)

Valor R_f: 0,20 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{11}H_{11}NO_3S$ (237,28)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 238

(e) 2-(5-etinil-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4*H*-oxazol-5-ona

Preparada análogamente al Ejemplo 3-a, a partir de ácido 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico en anhídrido de ácido acético a 65°C con subsiguiente purificación mediante cromatografía en gel de sílice con el agente eluyente (éter de petróleo/éster etílico de ácido acético = 2:1).

Rendimiento: 3,1 g (84%)

Valor R_f: 0,67 (gel de sílice; éter de petróleo/éster etílico de ácido acético = 7:3)

$C_{11}H_9NO_2S$ (219,26)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 220

f) Amida de ácido 5-etinil-N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil-tiofen-2-carboxílico

Una solución a base de 150,0 mg (0,7 mmol) de 2-(5-etinil-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4*H*-oxazol-5-ona en 7,5 ml de tolueno y 850,0 µl de ácido acético se mezcla, con agitación, con la solución a base de 134,2 mg (0,8 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina en 8,5 ml de DMF y se agita durante una noche a 65°C. La mezcla de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad, se disuelve en diclorometano y etanol y se filtra sobre óxido de aluminio. El filtrado se mezcla con agua, el precipitado se filtra con succión y se seca en la estufa de secado en vacío a 55°C.

Rendimiento: 260,0 mg (96 %)

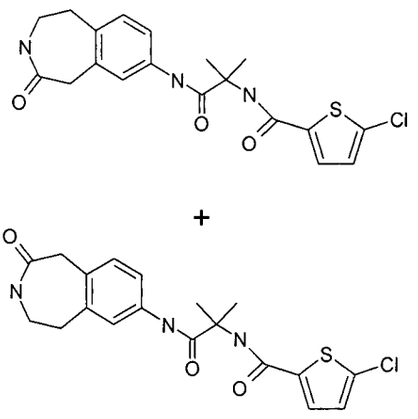
Valor R_f: 0,43 (RP-8; metanol/solución de NaCl (al 5%) = 6:4)

$C_{22}H_{25}N_3O_2S$ (395,52)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 396

Ejemplo 9

N-[1-metil-1-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico/
N-[1-metil-1-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) 3-trifluoroacetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

12,5 g (51,39 mmol) de 3-trifluoroacetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina en 30 ml de anhídrido de ácido acético se disuelven en 18,9 ml (352,0 mmol) de ácido sulfúrico (conc.) y se mezclan lentamente a – 5°C hasta 0°C con 3,6 ml (51,39 mmol) de ácido nítrico (al 65%) y se agitan durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se añade sobre agua, se extra con éster etílico de ácido acético, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El residuo se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 10,4 g (70%)

Valor R_f: 0,78 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{12}H_{11}F_3N_2O_3$ (288,22)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 289

(b) Éster *terc.*-butílico de ácido 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]-3-carboxílico

5,0 g (17,34 mmol) de 3-trifluoracetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina en 50 ml de THF se mezclan con 10,4 ml (20,81 mmol) de lejía de sosa 2 molar y se agitan durante 30 min a la temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con 1,88 g (17,69 mmol) de carbonato de sodio y 5,0 ml de agua y, bajo enfriamiento en un baño de hielo, se aporta dosificadamente la soluciòn a base de 3,98 g (18,21 mmol) de dicarbonato de di-*terc.*-butilo en 15 ml de THF y se agita durante 1 h a la temperatura ambiente. A continuación, se separa por filtración del material insoluble, el filtrado se mezcla con éster etílico de ácido acético y se lava con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el filtrado se concentra i. vac. hasta sequedad.

Rendimiento: cuantitativo

Valor R_f: 0,81 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{15}H_{20}N_2O_4$ (292,33)

Espectro de masas:$(M\text{-isobuteno}+H)^+$ = 237

(c) 8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-2-ona/
7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-2-ona

5,1 g (17,3 mmol) de éster *terc.*-butílico de ácido 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-carboxílico en 50 ml de éster etílico de ácido acético y 70 ml de agua se mezclan, con fuerte agitación, con 8,9 g (41,63 mmol) de metaperyodato de sodio, 0,54 g (2,60 mmol) cloruro de rutenio*H_2O y se agita durante 3,5 h a la temperatura ambiente. A continuación, se separa por filtración del material insoluble, el filtrado se mezcla con éster etílico de ácido acético y se lava con solución de disulfito de sodio (al 10%) y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el filtrado

se concentra i. vac. hasta sequedad. El residuo se disuelve en 60 ml de diclorometano, se añaden 6,0 ml de TFA y se agita durante una noche. La solución de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad, se mezcla con diclorometano, se lava con agua y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac. hasta sequedad.

Rendimiento: 2,3 g (65%)

Valor R_f: 0,52 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{10}H_{10}N_2O_3$ (206,20)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 207

(d) 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-2-ona/
7-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-2-ona

2,3 g (11,2 mmol) de 8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-2-ona / 7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-2-ona se disuelven en 40 ml de metanol y se mezclan con 300 mg de Pd al 10%/C. Se hidrogena en un equipo Parr a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 3 bar durante 17 horas. A continuación, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra i. vac.

Rendimiento: 1,51 g (77%)

Valor R_f: 0,10 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{10}H_{12}N_2O$ (176,22)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 177

(e) *N*-[1-metil-1-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico/
N-[1-metil-1-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino-2-metil-propiónico con HATU, NMM y 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-2-ona/7-amino-1,3,4,5-tetrahidro-

benzo[*d*]azepin-2-ona en DMF con subsiguiente purificación mediante cromatografía en gel de sílice con el agente eluyente (diclorometano/etanol 100:0 a 92:8).

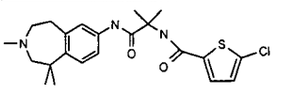
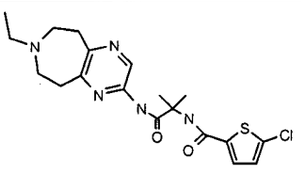
Rendimiento: cuantitativo

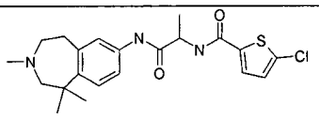
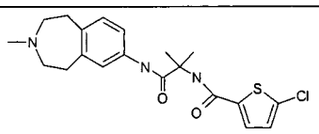
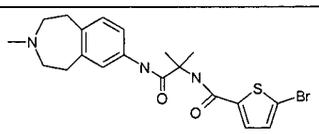
Valor R_f: 0,40 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

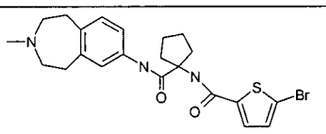
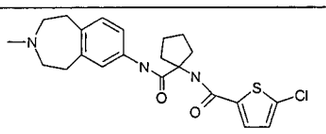
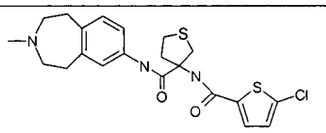
$C_{19}H_{20}ClN_3O_3S$ (405,90)

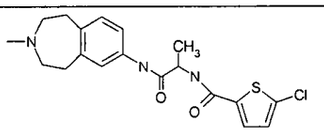
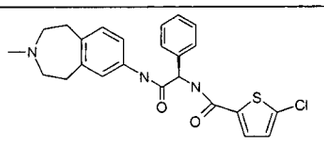
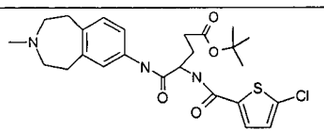
Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 406/408 (isótopo de cloro)

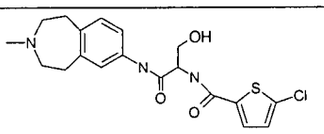
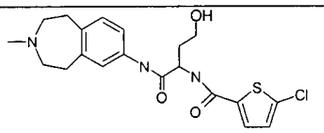
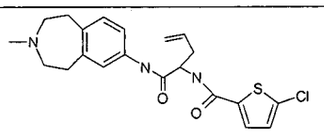
Análogamente al Ejemplo 1 se pueden preparar los siguientes compuestos:

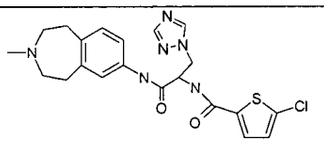
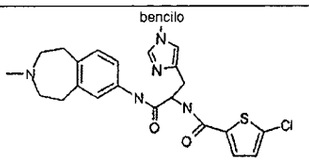
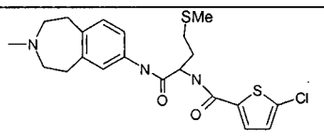
Nº.	**Fórmula estructural**	**Rendimiento última etapa**	**Pico(s) de masas**	**Valor de R_f o R_t**
	Nombre			
10		68%	$(M+H)^+$ = 434/436 (isótopo de cloro)	0,33 (RP-8; metanol: solución de NaCl al 5% = 6:4)
	N-[1-metil-1-(1,1,3-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
11		1%	$(M+H)^+$ = 422/424 (isótopo de cloro)	0,17 (RP-8; metanol: solución de NaCl al 5% = 6:4)

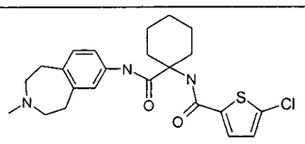
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
	N-[1-(7-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirazino[2,3-*d*]azepin-2-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
12		100%	$(M+H)^+$ = 420/422 (isótopo de cloro)	3,29 min (HPLC-MS) Método 1:
	N-[1-(1,1,3-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
13		64%	$(M+H)^+$ = 406/408 (isótopo de cloro)	0,40 (RP-8; metanol: solución de NaCl al 5% = 6:4)
	N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
14		99%	$(M+H)^+$ = 450/452 (isótopo de bromo)	0,40 (RP-8; metanol: solución de NaCl al 5% = 6:4)
	N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico			

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
18		42%	(M+H)+= 476/78 (isótopo de bromo)	0,61 (óxido de aluminio; diclorometano/ etanol = 95:5)
	Amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico			
19		75%	(M+H)+= 432/34 (isótopo de cloro)	0,32 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
	Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico			
20		62%	(M+H)+= 450/52 (isótopo de cloro)	
	Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrotiofen-3-carboxílico			

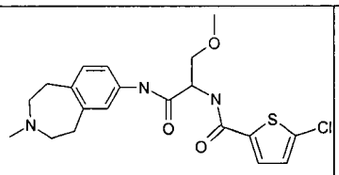
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
21		48%	(M+H)+= 392/94 (isótopo de cloro)	
	N-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
22		26%	(M-H)- = 452/4 (isótopo de cloro)	0,45 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
	N-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-fenil-metil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
23		57%	(M+H)+= 506/08 (isótopo de cloro)	
	N-[3-terc.-butoxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-propil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			

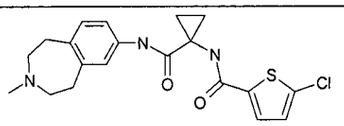
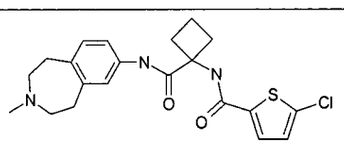
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
24		2%	(M+H)+= 408/10 (isótopo de cloro)	0,48 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
	N-[2-hidroxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
25		20%	(M+H)+= 422/24 (isótopo de cloro)	0,51 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
	N-[3-hidroxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
26		71%	(M+H)+= 418/20 (isótopo de cloro)	
	N-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-but-3-enil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			

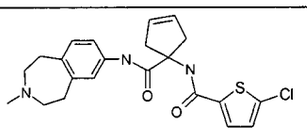
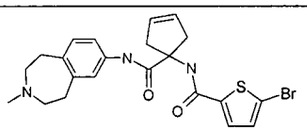
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
27		55%	(M+H)+= 459/61 (isótopo de cloro) (M-H)- = 457/9 (isótopo de cloro)	0,46 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
	N-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
28				
	N-[2-(1-bencil-imidazol-4-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
29		54%	(M+H)+= 452/54 (isótopo de cloro)	
	N-[3-metilsulfonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
34		8%	(M+H)+= 446/8 (isótopo de cloro)	0,79 (óxido de aluminio; dicloro-metano/ etanol = 95:5)
	Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclohexan-1-carboxílico,			

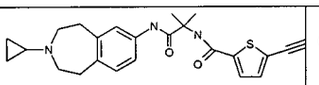
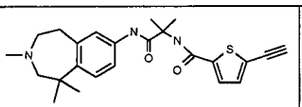
Análogamente al Ejemplo 2 se pueden preparar los siguientes compuestos:

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
15		86%	$(M+H)^+$ = 422/424 isótopo de cloro	0,52 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
	N-[2-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
30		40%	$(M+H)^+$ = 404/406 isótopo de cloro	0,41 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
	Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopropan-1-carboxílico			
31		60%	$(M+H)^+$ = 418/420 isótopo de cloro	0,62 (gel de sílice; dicloro-metano/ etanol/ amoniaco = 80:20:2)
	Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclobutan-1-carboxílico			

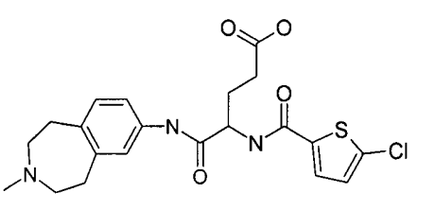
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
32		70%	(M+H)+= 430/32 (isótopo de cloro) (M-H)- = 428/30 (isótopo de cloro	0,34 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
	Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopent-3-en-1-carboxílico			
33		85%	(M+H)+= 474/6 (isótopo de bromo)	0,32 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
	Amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopent-3-en-1-carboxílico			

Análogamente al Ejemplo 8 se pueden preparar los siguientes compuestos:

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
16		cuantitativo	$(M+H)^+$ = 422	3,27 min (HPLC-MS Método 2)
	Amida de ácido 5-etinil-N-[1-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-4H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-tiofen-2-carboxílico			
17		cuantitativo	$(M+H)^+$ = 424	3,29 min (HPLC-MS Método 2)
	Amida de ácido 5-etinil-N-[1-metil-1-(1,1,3-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-4*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-tiofen-2-carboxílico			

Ejemplo 35

N-[3-hidroxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



93 mg (0,15 mmol) de *N*-[3-terc.-butoxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-propil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 1 ml de diclorometano y, bajo agitación a TA, con 1 ml de ácido trifluoroacético y se agitan durante 1,5 h a la temperatura

ambiente y se concentran.

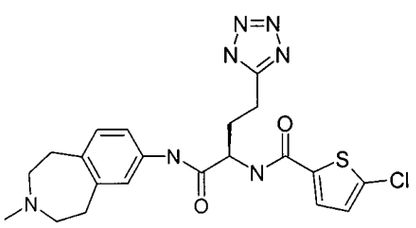
Rendimiento: 78,0 mg (92 %)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_4S$ (449,959)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 450/52 (isótopo de cloro)

Ejemplo 36

N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) Ácido (R)-2-terc.-butoxicarbonilamino-4-ciano-butírico

5,0 g (20,3 mmol) de (R)-N-α-(terc.-butoxicarbonil)-D-glutamina se mezclan en 55 ml de piridina, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 2,30 ml (24,3 mmol) de anhídrido de ácido acético y se agita durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra i. vac. y el residuo se mezcla con acetato de etilo y se lava 3 veces con ácido cítrico al 5% y 3 veces con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac. A continuación, se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (agente eluyente: diclorometano/metanol 90:10).

Rendimiento: 3,16 g (68%)

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1)

$C_{10}H_{16}N_2O_4$ (228,25)

Espectro de masas:$(M-H)^-$ = 227

(b) Éster terc.-butílico de ácido (R)-[3-ciano-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-carbámico

1,0 g (4,0 mmol) de ácido (R)-2-terc.-butoxicarbonilamino-4-ciano-butírico se disuelve en 10 ml de DMF y se agita con 1,29 g (4,03 mmol) de TBTU y 2,79 ml (20,1 mmol) de TEA a la temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añade 1,0 mg (4,01 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilamina y se agita durante una noche a 35°C. La mezcla de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra i. vac. A continuación, se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (agente eluyente: diclorometano/metanol 95:5).

Rendimiento: 450 mg (29 %)

Valor R_f: 0,15 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 95:5)

$C_{21}H_{30}N_4O_3$ (386,49)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 387

(c) Éster terc.-butílico de ácido (R)-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-carbámico

200 mg (0,52 mmol) de éster terc.-butílico de ácido (R)-[3-ciano-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]carbámico se disponen en 1 ml de DMF y se mezclan con 80 mg (1,23 mmol) de azida de sodio y 66 mg (1,23 mmol) de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 100 °C, a continuación se acidifica con TFA y se separa sobre material RP (agente eluyente: agua/acetonitrilo 95 :5=> 5:95).

Rendimiento: 49,8 mg (18 %)

$C_{21}H_{31}N_7O_3$ (429,53)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 430

(d) (R)-2-amino-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)-butiramida

49,8 mg (90 µmol) de éster terc.-butílico de ácido (R)-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-carbámico se agitan en 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 molar a 50 °C durante 2,5 h y, a continuación, se concentra hasta sequedad.

Rendimiento: 32,7 mg (89 %)

$C_{16}H_{23}N_7O$ (329,41)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 330

(e) *N*-[3-(1H-tetrazol-5-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico

13 mg (0,08 mmol) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se disuelven en 0,5 ml de DMF, se mezclan a la temperatura ambiente con 26 mg (0,08 mmol) de TBTU y 50 µl (0,45 mmol) de NMM y se agitan durante 15 min. A la mezcla de reacción se añade una solución de 32 mg (0,08 mmol) de (R)-2-amino-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)-butiramida en 1 ml de DMF y se agita durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con TFA, se separa por cromatografía sobre material RP (agente eluyente: agua/acetonitrilo 95:5=>5:95) y, a continuación, se liofiliza.

Rendimiento: 18,8 mg (40 %)

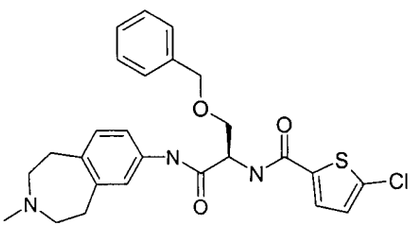
Valor de R_t: 2,29 min (HPLC-MS; Método 2)

$C_{21}H_{24}ClN_7O_2S$ (473,99)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 474/6 (isótopo de cloro)

Ejemplo 37

N-[2-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) (R) 2-amino-3-benciloxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-propionamida

0,117 g (0,60 mmol) de ácido (R)-3-benciloxi-2-terc.-butoxicarbonilamino-propiónico se hacen reaccionar, análogamente al Ejemplo 2 (a), con 0,116 g (0,66 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina, TBTU, DIPEA en THF. A continuación, análogamente al Ejemplo 1 (d), se separa el grupo protector de BOC, se alcaliniza con hidróxido de sodio y se extrae con acetato de etilo.

Rendimiento: cuantitativo

Valor R_f: 0,48 (RP-8; metanol/solución de NaCl al 5% = 6:4)

$C_{21}H_{27}N_3O_2$ (353,46)

Espectro de masas: $(M+H)^+$ = 354

(b) *N*-[2-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico

0,117 g (0,72 mmol) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 15 ml de diclorometano, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 0,26 ml (3,60 mmol) de cloruro de tionilo y 0,01 ml de DMF y se agitan durante 2 h a reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentra i. vac. 0,230 g (0,65 mmol) de (R)-2-amino-3-benciloxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-propionamida se mezclan en 10 ml de THF, bajo agitación, con 0,27 ml (1,95 mmol) de TEA y la solución del cloruro de ácido preparada a la temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac. La

purificación se efectúa por cromatografía sobre óxido de aluminio (agente eluyente: diclorometano/etanol 100 :0=>98,5:1,5)

Rendimiento: 0,14 g (43%)

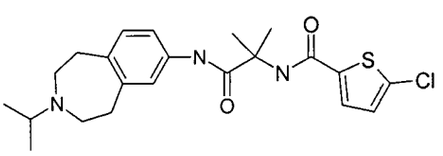
Valor R_f: 0,81 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{26}H_{28}ClN_3O_2S$ (498,04)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 498/00 (isótopo de cloro)

Ejemplo 38

N-[1-(3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) 3-isopropil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

0,96 g (5,00 mmol) de 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina y 0,404 ml (5,50 mmol) de acetona se disuelven en 20 ml de THF y, a continuación, se añaden 0,414 ml (7,50 mmol) de ácido acético y 0,10 g de ácido p-toluenosulfónico y se agita a la temperatura ambiente durante 30 min. A la temperatura ambiente se añaden 1,378 g (6,50 mmol)de triacetoxiborohidruro de sodio y se agita durante 23 h. Luego se alcaliniza con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo, y a continuación la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra i. vac.

Rendimiento: cuantitativo

$C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234,29)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 235

(b) 3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina

Preparada análogamente al Ejemplo 1 (c), a partir de 3-isopropil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina en metanol con Pd al 10%/C a la temperatura ambiente. A continuación, el producto se concentra.

Rendimiento: 0,920 g (89%)

Valor R_f: 0,14 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{13}H_{20}N_2$ (204,31)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 205

(c) *N*-[1-(3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1(f), a partir de 3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il-amina y ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico con HATU y NMM en DMF a la temperatura ambiente, con subsiguiente cromatografía sobre óxido de aluminio (agente eluyente: diclorometano/etanol 98:2) y sobre materil RP (Zorbax StableBond C18; 7 µm 220 g; agente eluyente: agua/acetonitrilo/ácido fórmico = 95:5:0,1 => 10:90:0,1) y liofilización.

Rendimiento: 0,386 g (40%)

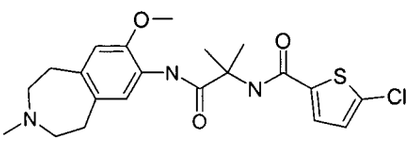
Valor R_f: 0,70 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{22}H_{28}ClN_3O_2S$ (434,0)

Espectro de masas:(M+H)+ = 434/6 (isótopo de cloro)

Ejemplo 39

N-[1-(8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) 2,2,2-trifluoro-1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-il)-

etanona

1,30 g (4,27 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-(7-hidroxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-il)-etanona se disuelven en 20 ml de DMF. A la temperatura ambiente se añaden 0,59 g (4,27 mmol) de carbonato de potasio y 0,26 ml (4,27 mmol) de yoduro de metilo y se agita durante una noche. A continuación, se filtra y el filtrado se concentra i. vac., y el residuo se tritura con agua y se filtra con succión y se seca en la estufa de aire circulante a 45 °C.

Rendimiento: 1,30 g (96%)

Valor R_f: 0,59 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

$C_{13}H_{13}F_3N_2O_4$ (318,25)

Espectro de masas:(M+H)+ = 319

(b) 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

1,30 g (4,08 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-il)-etanona y 3,06 ml (6,13 mmol) de lejía de sosa 2 molar se disuelven a la temperatura ambiente en 20 ml de THF y se agitan durante 3 h. A continuación, se concentra i. vac., se diluye con agua y se extrae con terc.-butil-metiléter. La fase orgánica se lava con lejía de sosa al 50% y solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac.

Rendimiento: 0,87 g (96%)

Valor R_f: 0,15 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222,24)

Espectro de masas:(M+H)+ = 223

(c) 7-metoxi-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

Preparada análogamente al Ejemplo 1 (b), a partir de 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina y solución acuosa de formalina en ácido fórmico.

Rendimiento: 0,80 g (86%)

Valor R_f: 0,59 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236,27)

Espectro de masas:(M+H)+ = 237

(d) 8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina

Preparada análogamente al Ejemplo 1 (c), a partir de 7-metoxi-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina con Pd al 10%/C en metanol.

Rendimiento: 0,67 g (96%)

Valor R_f: 0,63 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{12}H_{18}N_2O$ (236,27)

Espectro de masas:(M+H)+ = 207

(e) *N*-[1-(8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1(f), a partir de 8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico con HATU y NMM en DMF a la temperatura ambiente. A continuación, se concentra i. vac. y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: diclorometano/etanol 100:0=>98:2).

Rendimiento: 0,55 g (63%)

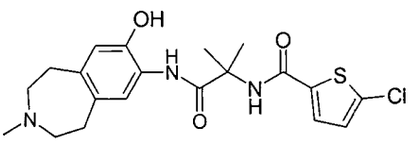
Valor R_f: 0,61 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_3S$ (435,97)

Espectro de masas:(M+H)+ = 436/8 (isótopo de cloro)

Ejemplo 40

N-[1-(8-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) 1-(7-benciloxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

1,30 g (4,27 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-(7-hidroxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-il)-etanona se disponen en 20 ml de DMF y, a la temperatura ambiente, se añaden 0,65 g (4,70 mmol) de carbonato de potasio y 0,508 ml (4,27 mmol) de bromuro de bencilo y se agita durante 3 h. A continuación, se filtra y el filtrado se concentra i. vac., y el residuo se tritura con agua y se filtra con succión y se seca en la estufa de aire circulante a 45 °C.
Rendimiento: 1,67 g (99%)
Valor R_f: 0,64 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3)
$C_{19}H_{17}F_3N_2O_4$ (394,34)
Espectro de masas:$(M+NH_4)^+$ = 412

(b) 7-benciloxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

Preparada análogamente al Ejemplo 39 (b), a partir de 1-(7-benciloxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona.
Rendimiento: 1,04 g (83%)
Valor R_f: 0,46 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 3:7)
$C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298,34)
Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 299

(c) 7-benciloxi-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

Preparada análogamente al Ejemplo 1 (b), a partir de 7-benciloxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina y solución acuosa de formalina en ácido fórmico.

Rendimiento: 1,08 g (99%)

Valor R_f: 0,8 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312,36)

Espectro de masas:(M+H)+ = 313

(d) 8-amino-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol

0,50 g (1,60 mmol) de 7-benciloxi-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina se disuelven en 20 ml de metanol y se mezclan con 100 mg de Pd al 10%/C. Se hidrogena en un equipo Parr a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 3 bar durante 2 h. A continuación, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra i. vac.

Rendimiento: 0,26 g (84%)

Valor R_f: 0,1 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{11}H_{16}N_2O$ (192,26)

Espectro de masas:(M+H)+ = 193

(e) *N*-[1-(8-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1(f), a partir de 8-amino-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico con HATU y NMM en DMF a la temperatura ambiente. A continuación, se concentra i. vac. y se purifica por cromatografía sobre material RP (Zorbax StableBond C18; 8 µm; agente eluyente: agua con ácido fórmico al 1,5%/acetonitrilo = 95:5 => 5:95).

Rendimiento: 0,30 g (49%)

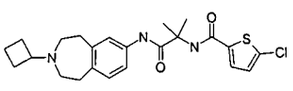
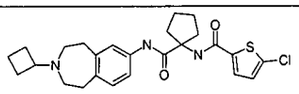
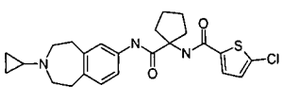
Valor R_f: 0,40 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

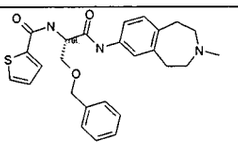
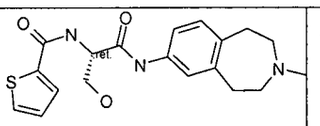
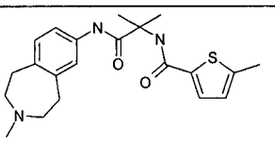
$C_{20}H_{24}ClN_3O_3S$ (421,95)

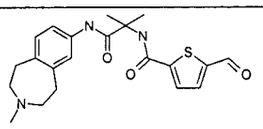
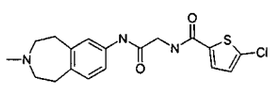
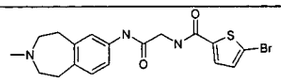
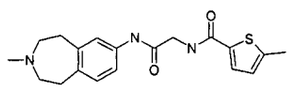
Espectro de masas:(M+H)+ = 422/4 (isótopo de cloro)

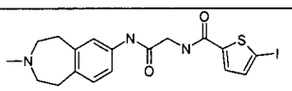
En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos anteriores

se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos eventualmente protegidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

Nº.	**Fórmula estructural**	**Rendimiento (última etapa)**	**Pico(s) de masas**	**Valor de R_f o R_t**
	Nombre			
41		32%	$(M+H)^+$= 446/448 (isótopo de cloro)	Rt = 2,50 min HPLC-Método 3a
	N-[1-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
42		46%	$(M+H)^+$ = 472/474 (isótopo de cloro)	Rt = 2,66 min HPLC-Método 3a
	Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico			
43		49%	(M-H)+ = 458/460 (isótopo de cloro)	Rt = 4,41 min HPLC-Método 3a
	Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico			

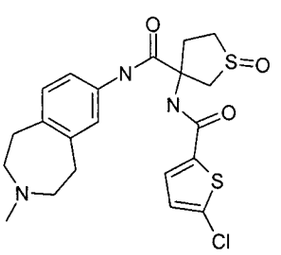
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento (última etapa)	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
44		70%	$(M+H)^+$ = 464	0,31 (RP-8; metanol/solución de NaCl al 5% = 6:4)
	N-[2-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-tiofen-2-carboxílico			
45		11%	$(M+H)^+$ = 374	0,60 (RP-8; metanol/solución de NaCl al 5% = 6:4)
	N-[2-hidroxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-tiofen-2-carboxílico			
46		54%	(M-H)- = 386	0,63 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)
	N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico			

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento (última etapa)	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
47		42%	$(M+H)^+$ = 400	0,66 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)
	N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico			
48		38%	$(M+H)^+$ = 378/380	0,86 min (HPLC-MS Método 5)
	N-[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
49		29%	$(M+H)^+$ = 422/424 (isótopo de bromo)	0,88 min (HPLC-MS Método 5)
	N-[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico			
50		34%	(M-H)- = 358	0,82 min (HPLC-MS Método 5)
	N-[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico			

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento (última etapa)	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
51		29%	$(M+H)^+$ = 470	0,89 min (HPLC-MS Método 5)
	N-[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-yodo-tiofen-2-carboxílico			

Ejemplo 52

Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-1-oxo-tetrahidro-tiofen-3-carboxílico



90 mg (0,16 mmol) de amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrotiofen-3-carboxílico (Ej. 20) se disuelven en 3,4 ml de diclorometano y 0,34 ml de ácido acético glacial y se añaden, a -5 °C, 39,3 mg (0,16 mmol) de ácido 3-cloroperoxibenzoico. A continuación, se agita durante 1 h a 0 °C, luego se calienta hasta la temperatura ambiente y se continúa agitando durante 3 h. La reacción se lava con solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5% y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra. El producto bruto se purifica con material RP (Zorbax StableBond C18; 3,5 µm; 4,6x75 mm agente eluyente: agua/acetonitrilo/ácido fórmico = 95:5:0,1 =>10:90:0,1).

Rendimiento: 14,6 mg (18 %)

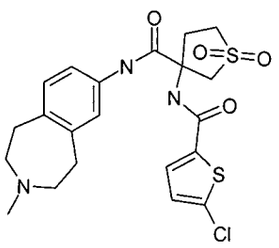
Valor R_f: 0,25 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoniaco = 8:2:0,2).

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S_2$ (466,02)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 466/468 (isótopo de cloro)

Ejemplo 53

Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-carboxílico



se aisló como producto secundario en la preparación del Ejemplo 52.

Rendimiento: 1,8 mg (2 %)

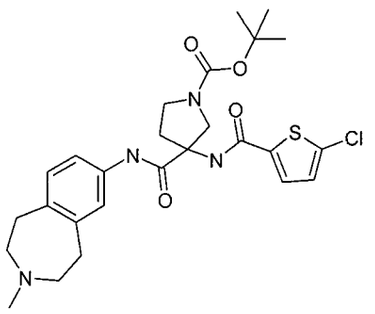
Valor R_f: 0,11 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoniaco = 8:2:0,2).

$C_{21}H_{24}ClN_3O_4S_2$ (482,02)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 482/484 (isótopo de cloro)

Ejemplo 54

Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-pirrolidin-1-terc.-butoxicarbonil-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó análogamente a la secuencia de síntesis del Ejemplo 1e/1f a partir de ácido 3-amino-pirrolidin-1-terc.-butoxicarbonil-3-carboxílico, cloruro de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico y 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina.

Rendimiento: 15,5 mg

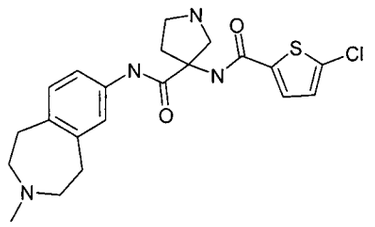
Valor R_f: 0,34 (RP-8; metanol/solución de NaCl al 5% = 6 : 4)

$C_{26}H_{33}ClN_4O_4S$ (533,09)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 533/535 (isótopo de cloro)

Ejemplo 55

Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico



10 mg (0,02 mmol) de amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]–*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-pirrolidin-1-terc.-butoxicarbonil-3-carboxílico se disuelven en 0,25 ml de THF y, a la temperatura ambiente, se añaden 0,3 ml de ácido clorhídrico 6 molar y se

continúa agitando durante 1 h. A continuación, se concentra i. vac.

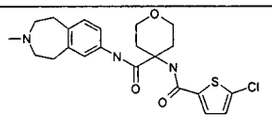
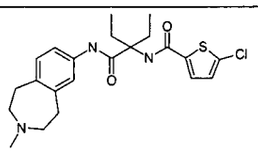
Rendimiento: 10 mg (80 %)

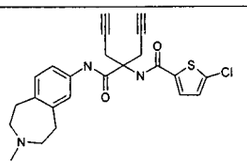
Valor R_f: 0,44 (RP-8; metanol/solución de NaCl al 5% = 6 : 4)

$C_{21}H_{25}ClN_4O_2S$ (432,98)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 433/435 (isótopo de cloro)

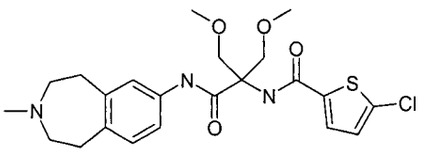
En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos anteriores o a las vías de síntesis de la bibliografía se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

Nº.	**Fórmula estructural**	**Rendimiento última etapa**	**Pico(s) de masas**	**Valor de R_f o R_t**
	Nombre			
56		68%	$(M+H)^+$ = 448/450 (isótopo de cloro)	2,7 min (HPLC-MS Método 4)
	Amida de ácido 4-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidro-piran-4-carboxílico			
57		25%	$(M+H)^+$ = 434/436 (isótopo de cloro)	0,31 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
	N-[1-etil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
59		45%	$(M+H)^+$ = 454/456 (isótopo de cloro)	0,3 (gel de sílice; diclorometano/ etanol/ ácido acético glacial = 90:10:1)
	N-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-(prop-2-inil)-but-3-inil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			

Ejemplo 58

N-[2-metoxi-1-metoximetil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) (1-hidroximetil-2-metoxi-1-metoximetil-etil)-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

1,14 g (6,16 mmol) de 2-amino-3-metoxi-2-metoximetil-propan-1-ol se

suspenden en 9 ml de THF, se enfrían en un baño de hielo y se mezclan con 2,56 ml (18,4 mmol) de TEA. 1,12 g (6,19 mmol) de cloruro de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico se disuelven en 6 ml de THF y se añaden gota a gota. Al cabo de 1,5 h, se filtra y el filtrado se concentra i. vac. A continuación, se purifica por cromatografía sobre material RP (Microsorb C18 Varian; agente eluyente: agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 90:10:0,1 =>0:100:0,1).

Rendimiento: 0,20 g (8%)

Valor de R_t: 4,25 min (HPLC-MS, método 3)

$C_{11}H_{16}ClNO_4S$ (293,77)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 294/296 (isótopo de cloro)

(b) Ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-metoxi-2-metoximetil-propiónico

0,20 g (0,49 mmol) (1-hidroximetil-2-metoxi-1-metoximetil-etil)-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se disuelven a la temperatura ambiente en 3 ml de agua / 3 ml de acetonitrilo y se mezclan con 0,08 g (0,51 mmol) de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi-radical (TEMPO) y 0,13 g (1,55 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio. A continuación, se añaden gota a gota 1,5 ml (3,14 mmol) de hipoclorito de sodio al 13% y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra i. vac. y se purifica por cromatografía sobre material RP (Microsorb C18 Varian; agente eluyente: agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 90:10:0,1 =>0:100:0,1).

Rendimiento: 0,10 g (66%)

Valor de R_t: 4,16 min (HPLC-MS, método 3)

$C_{11}H_{14}ClNO_5S$ (307,75)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 306/308 (isótopo de cloro)

(c) N-[2-metoxi-1-metoximetil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

0,05 g (0,16 mmol) de ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-metoxi-2-metoximetil-propiónico se disuleven en 1,5 ml de THF y, a la temperatura ambiente, se añaden 0,04 g (0,16 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ). Después de 30 min se añaden 0,029 g (0,16 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y se continúa agitando durante 12 h a 40 °C. A continuación, se concentra i. vac. y se purifica por cromatografía sobre material RP (Microsorb C18 Varian; eluyente: agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 90:10:0,1 =>0:100:0,1).

Rendimiento: 13,9 mg (15 %)

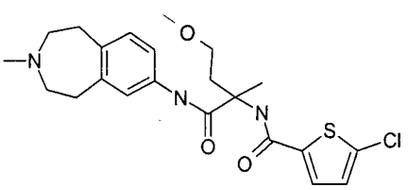
Valor de R_t: 4,09 min (HPLC-MS, método 3)

$C_{22}H_{28}ClN_3O_4S$ (466,00)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 466/468 (isótopo de cloro)

Ejemplo 60

N-[3-metoxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) Éster etílico de ácido 2-benzhidrilidenamino-4-metoxi-butanoico

15,0 g (56 mmol) de éster N-(difenilmetilen)glicinetílico se enfrían en 150 ml de THF hasta -78°C, se mezclan con 60 ml de solución de NaHMDS 1M y se agitan durante 1 h. Luego se mezclan 11 ml (117 mmol) de 1-bromo-2-metoxietano y se calientan lentamente hasta 5°C. Después de filtración, se purifica mediante cromatografía durante varias veces (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo 9:1).

Rendimiento: 8,1 g

(b) Éster etílico de ácido 2-benzhidrilidenamino-4-metoxi-2-metilbutanoico

Análogamente al Ejemplo 60 (a) ácido 2-benzhidrilidenamino-4-metoxi-butanoico se hace reaccionar con yoduro de metilo para dar el compuesto del título.

$C_{21}H_{25}NO_3$ (339,43)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 340

(c) N-(1-etoxicarbonil-3-metoxi-1-metil-propil)-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

0,57 g de éster etílico de ácido 2-benzhidrilidenamino-4-metoxi-2-metilbutanoico en 2,5 ml de THF se mezclan con 0,7 ml de HCl 4M y se agitan durante 2 h a la temperatura ambiente. A continuación, se mezcla con acetato de etilo y HCl 1 M. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y, a continuación, se liofiliza. El producto bruto se hace reaccionar con cloruro de ácido 5-clorotiofenocarbínico análogamente al Ejemplo 1(e) para dar el compuesto del título.

$C_{21}H_{25}NO_3$ (339,43)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 340

(d) *N*-[3-metoxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

A una mezcla a base de 130 mg (0,738 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina en diclorometano se añaden 0,60 ml de una solución 2M a base de trimetilaluminio en tolueno y se agita durante 15 min. A continuación, la mezcla se añade a 233 mg (0,729 mmol) de N-(1-etoxicarbonil-3-metoxi-1-metil-propil)-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y se agita durante 3 días. A continuación, se vierte sobre agua helada/NaOH 2 N, se extrae varias veces con acetato de etilo y se seca con sulfato de sodio. El producto bruto se purifica por cromatografía.

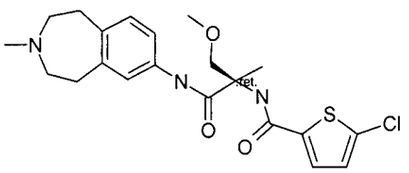
Valor de R_t: 2,53 min (HPLC-MS, método 2)

$C_{22}H_{28}ClN_3O_3S$ (450)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 450/452 (isótopo de cloro)

Ejemplo 61

N-[2-metoxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico



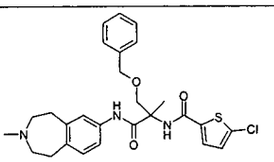
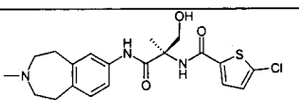
Una mezcla a base de 1,5 g (6,8 mmol) de N-terc.-butoxicarbonil-α-metilserina en 100 ml de acetonitrilo se combina, con intensa agitación, en el espacio de 5 h a intervalos de horas, en cada caso con un quinto de 7,8 g (34 mmol) de óxido de plata y 4,3 ml (68 mmol) de yodometano y se continúa agitando durante 4 días. A continuación, se filtra y el producto bruto se hace reaccionar con 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y cloruro de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico, en analogía a las condiciones de reacción descritas en los Ejemplos 1f, 55 y 58a, para dar el compuesto del título.

Valor R_f: 0,63 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_3S$ (435,97)

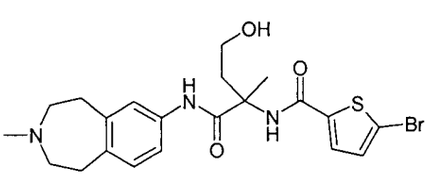
Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 436/438 (isótopo de cloro)

En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos anteriores se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
	Nombre			
62		57%	$(M+H)^+$ = 512/514 (isótopo de cloro)	Rt: 2,8 min HPLC-Método 3a
	N-[2-benciloxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
63		4%	$(M+H)^+$ = 422/424 (isótopo de cloro)	2,25 min (HPLC; Método 2)
	N-[2-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico			

Ejemplo 64

N-[3-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico



(a) Éster metílico de ácido 2-[(5-bromo-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico

5,18 g (25,30 mmol) de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico se agitan en 20 ml de cloruro de tionilo durante 1 h a 60 °C y, a continuación, se concentra i. vac. 3,52 g (25,26 mmol) DL-OMe-Ala-HCl se disponen en 100 ml de diclorometano con 20 ml (142,25 mmol) de TEA, y luego se añade gota a gota, a 0 °C, el cloruro de ácido en 20 ml de diclorometano. A la temperatura ambiente se agita durante 16 h y se concentra i. vac. A continuación, se mezcla con solución de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava 1 vez con ácido clorhídrico 1 molar y 1 vez con soluciòn saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se seca con sulfato de sodio. A continuación, se concentra i. vac. y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:3=>1:2).
Rendimiento: 6,0 g (82%)
Valor R_f: 0,17 (gel de sílice; acetato de etilo/éter de petróleo = 30:70)
$C_9H_{10}BrNO_3S$ (292,15)
Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 290/292 (isótopo de bromo)

(b) N-(3-metil-2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico (preparada análogamente a J. Org. Chem., 1993, 58, 6966)

1,90 ml (22,62 mmol) de diisopropilamina y 5,00 ml (33,34 mmol) de N,N,N,N-tetrametil-etilendiamina (TMEDA) se disponen a 0 °C en 110 ml de THF y se mezclan lentamente con 14,2 ml (22,62 mmol) de n-butil-litio 1,6 M en n-hexano. A continuación, se continúa agitando durante 20 min y se enfría hasta - 78 °C, luego se añaden lentamente gota a gota 2,12 g (7,26 mmol) de éster metílico de ácido 2-[(5-bromo-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico en 50 ml de THF y se continúa agitando durante 1 h.
En un matraz de dos bocas se condensan 4,0 ml (80,91 mmol) de óxido de etileno a -78 °C y éste se añade luego a la mezcla de reacción. Se agita durante 20 h a la temperatura ambiente. A continuación, se introduce nitrógeno a través del recipiente de reacción con el fin de expulsar óxido de etileno en exceso y luego la mezcla de reacción se combina con solución acuosa de cloruro de amonio y se concentra i. vac. El residuo se mezcla con ácido

clorhídrico 1 M y THF y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se purifica por cromatografía sobre material RP (agente eluyente: agua/acetonitrilo 90 :10=> 0:100).

Rendimiento: 0,20 g (9%)

Valor R_f: 0,52 (gel de sílice; acetato de etilo/éter de petróleo = 30:10)

$C_{10}H_{10}BrNO_3S$ (304,16)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 304/306 (isótopo de bromo)

(c) N-[3-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico

0,16 g (0,66 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina se suspenden a la temperatura ambiente en 3 ml de diclorometano, se mezclan gota a gota con 1,30 ml (2,60 mmol) de solución de trimetilaluminio 2 M en tolueno y se agita durante 30 min. A la mezcla de reacción se añaden gota a gota 0,20 g (0,66 mmol) de (3-metil-2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico en 6 ml de THF. Y se agita durante 20 h a la temperatura ambiente. A continuación, la reacción se vierte sobre 60 ml de lejía de sosa 2 M y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio y se purifican sobre material RP (Microsorb C18 Varian agente eluyente: agua/acetonitrilo 90 :10=> 0:100).

Rendimiento: 0,14 g (38%)

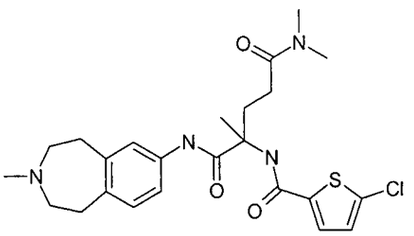
Valor de R_t: 2.22 min (HPLC-MS; Método 3a)

$C_{21}H_{26}BrN_3O_3S$ (480,43)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 480/482 (isótopo de bromo)

Ejemplo 65

N-[1-metil-3-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



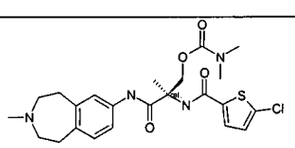
0,20 g (0,77 mmol) de ácido N-BOC-α-metil-D,L-glutámico se mezclan en 5 ml de THF, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 0,24 g (0,77 mmol) de TBTU y 0,10 ml (0,77 mmol) de TEA y se agita durante 5 min. A continuación, se añaden 0,38 ml (0,77 mmol) de dimetilamina 2M en THF y la mezcla se agita durante 15 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra i. vac. y se hace reaccionar análogamente a los Ejemplos anteriores para dar el compuesto del título.

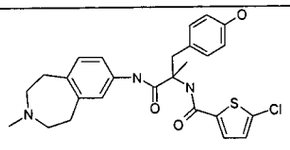
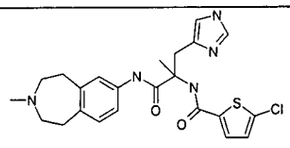
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoniaco 80:20:2).

$C_{24}H_{31}ClN_4O_3S$ (491,05)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 491/493 (isótopo de cloro)

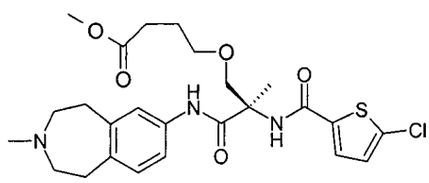
En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

66		$(M+H)^+$ = 493/495 (isótopo de cloro)	Rt: 2,5 min HPLC-Método 2a
	N-[2-dimetilaminocarboniloxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

67		$(M+H)^+$ = 498/500 (isótopo de cloro)	Rf: 0,48; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol/NH_3 = 80:20:2
	N-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
68		$(M+H)^+$ = 472/474 (isótopo de cloro)	Rf: 0,5; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol = 80:20
	N-[2-(1H-imidazol-4-il)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

Ejemplo 69

N-[2-(3-metoxicarbonil-propiloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) Éster terc.-butílico de ácido (R)-*N*-[2-(3-metoxicarbonil-prop-2-eniloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-carbámico

Una mezcla de 120 mg (0,226 mmol) de éster terc.-butílico de ácido (R)-*N*-[2-(prop-2-eniloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-

ilcarbamoil)etil]-carbámico (preparado a partir de (R)-O-alil-α-metil-N-butoxicarbonilserina y 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina) en cloruro de metileno se aclara durante 30 min con argón, se combina con 0,42 ml (4.66 mmol) de éster metílico de ácido acrílico y catalizador de Grubbs de 2ª generación y se calienta durante 4 h hasta ebullición. A continuación, se concentra y se purifica por cromatografía.

Valor de R_t: 2,53 min (HPLC-MS; Método 2)

(b) *N*-[2-(3-metoxicarbonil-propiloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Éster butílico de ácido (R)-*N*-[2-(3-metoxicarbonil-prop-2-eniloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-carbámico se hace reaccionar, a través de una secuencia de síntesis de 3 etapas, análogamente a los Ejemplos 1(c), 35 y 1(f) para dar el compuesto del título.

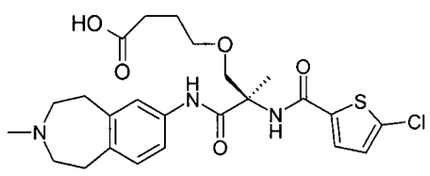
Valor de R_t: 1,79 min (Método 6)

$C_{25}H_{32}ClN_3O_5S$ (522,06)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 522/524 (isótopo de cloro)

Ejemplo 70

N-[2-(3-hidroxicarbonil-propiloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico



se prepara a partir del Ejemplo 69 por saponificación con hidróxido de litio análogamente al Ejemplo 8 (d).

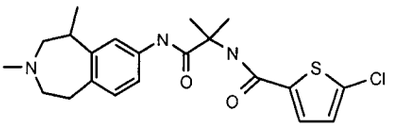
Valor de R_t: 2.4 min (HPLC-MS; Método 2)

$C_{24}H_{30}ClN_3O_5S$ (508,03)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 508/510 (isótopo de cloro)

Ejemplo 71

N-[1-metil-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ilamina

Partiendo de 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina, a través de la secuencia de síntesis reacción de Leuckart-Wallach análogamente al Ejemplo 1(b), nitración análogamente al Ejemplo 9(a) y reducción análogamente al Ejemplo 9(d), se puede preparar una mezcla de los dos compuestos del título, la cual se puede purificar por cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno/(etanol: amoniaco 95:5) 99/1-> 8/2):

3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina

Valor R_f: 0,70 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol/amoniaco 80/20/2)

$C_{12}H_{18}N_2$ (190,29)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 191

3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ilamina

Valor R_f: 0,75 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol/amoniaco 80/20/2)

$C_{12}H_{18}N_2$ (190,29)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 191

(b) *N*-[1-metil-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

se prepara por reacción de 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina análogamente al Ejemplo 1(f).

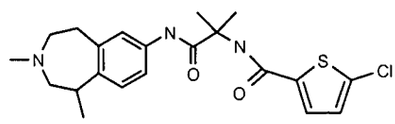
Valor R_f: 0,6 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol/amoniaco 80/20/2)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (419,97)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 420/422 (isótopo de cloro)

Ejemplo 72

N-[1-metil-1-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



se prepara a partir de 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ilamina (véase el Ejemplo 71a) análogamente al Ejemplo 1(f).

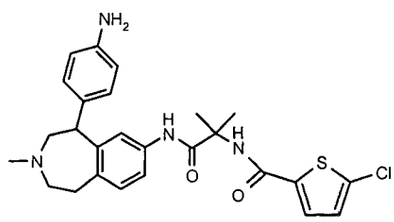
Valor R_f: 0,8 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol/amoniaco 80/20/2)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (419,97)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 420/422 (isótopo de cloro)

Ejemplo 73

N-{1-metil-1-[3-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) 3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

1,00 g (4,48 mmol) de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina se recoge en 1,7 ml de ácido fórmico y se mezcla con 1,22 ml de solución de

formalina al 37% y, a continuación, se calienta durante 2 h hasta 70°C. La mezcla de reacción se concentra, se basifica con NaOH 10 M y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan con sulfato de sodio y, a continuación, se filtran y concentran por evaporación.

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol/amoniaco 95/5/0,5)

$C_{17}H_{19}N$ (237,34)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 238

(b) 3-metil-5-(4-nitrofenil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina se nitra análogamente al Ejemplo 9(a) y se purifica por cromatografía (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo 1/1 -> 1/100)

Valor R_f: 0,2 (gel de sílice; acetato de etilo)

$C_{17}H_{17}N_3O_4$ (327,33)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 328

(c) *N*-{1-metil-1-[3-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

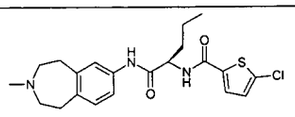
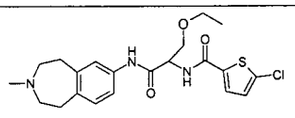
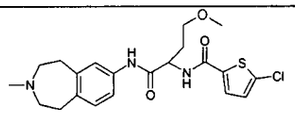
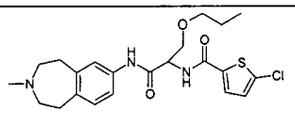
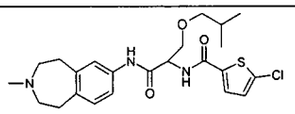
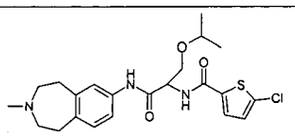
se prepara por hidrogenación de 3-metil-5-(4-nitrofenil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina análogamente al Ejemplo 1(c) y subsiguiente reacción con ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1(f).

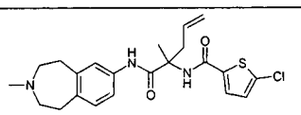
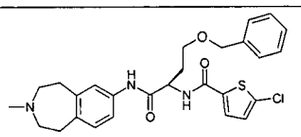
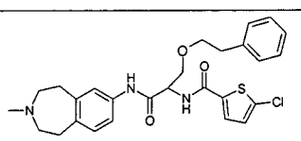
Valor R_f: 0,6 (óxido de aluminio; cloruro de metileno/etanol 95:5)

$C_{26}H_{29}ClN_4O_2S$ (497,05)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 497/499 (isótopo de cloro)

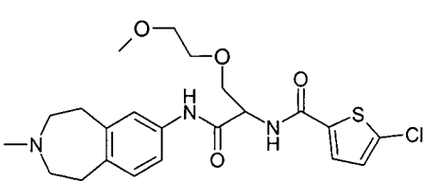
En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos o a las vías de síntesis de la bibliografía se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

74		$(M+H)^+$ = 420/422 (isótopo de cloro)	Rt: 2,63 min HPLC-Método 2
	N-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
75		$(M+H)^+$ = 436/438 (isótopo de cloro)	Rt: 2,56 min HPLC-Método 2
	N-[2-etoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
76		$(M+H)^+$ = 436/438 (isótopo de cloro)	Rt: 0,92 min HPLC-Método 5
	N-[3-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
77		$(M+H)^+$ = 450/452 (isótopo de cloro)	Rt: 2,63 min HPLC-Método 2
	N-[2-propiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
78		$(M+H)^+$ = 464/466 (isótopo de cloro)	Rt: 4,62 min HPLC-Método 3
	N-[2-isobutiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
79		$(M+H)^+$ = 450/452 (isótopo de cloro)	Rt: 4,32 min HPLC-Método 3

	N-[2-isopropiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
80		$(M+H)^+$ = 432/434 (isótopo de cloro)	Rt: 4,30 min HPLC-Método 3
	N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-but-3-enil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
81		$(M+H)^+$ = 512/514 (isótopo de cloro)	Rf: 0,25; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol/amoniaco = 90:10:1
	N-[3-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
82		$(M+H)^+$ = 512/514 (isótopo de cloro)	Rt: 4,82 min HPLC-Método 3
	N-[3-fenetiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

Ejemplo 83

N-[2-(2-metoxietiloxi)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) Éster metílico de ácido N-(5-clorotiofen-2-il)carbonil-aziridin-2-carboxílico

Una mezcla a base de 4,40 g (43,5 mmol) de éster metílico de ácido aziridin-2-carboxílico y 13,5 ml (97,3 mmol) de trietilamina en 30 ml de cloruro de metileno se combina, bajo enfriamiento con hielo, con 8,80 g (48,6 mmol) de cloruro de ácido 5-clorotiofencarboxílico en 30 ml de cloruro de metileno y, a continuación, después de retirar el baño de enfriamiento, se agita durante 3 h a la temperatura ambiente. A continuación, se diluye con agua, se extrae con cloruro de metileno, se seca con sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 80/15 -> 80/20) para dar el compuesto del título ligeramente impurificado.

Valor R_f: 0,42 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol 80:20)

$C_9H_8ClNO_3S$ (245,68)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 246/248 (isótopo de cloro)

(b) Éster metílico de ácido 2-(5-clorotiofen-2-il)carbonilamino-3-(2-metoxietiloxi)propiónico

Una mezcla a base de 0,30 g (aprox. 1 mmol) de éster metílico de ácido N-(5-clorotiofen-2-il)carbonil-aziridin-2-carboxílico y 0,29 ml (3,7 mmol) de 2-metoxietanol en 4 ml de cloruro de metileno se combina lentamente con 0,16 ml de trifluoruro-eterato de boro y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra y se purifica por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 80/20 -> 40/60).

Valor R_f: 0,05 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol 80:20)

$C_{12}H_{16}ClNO_5S$ (321,78)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 322/324 (isótopo de cloro)

(c) *N*-[2-(2-metoxietiloxi)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

El compusto del título se prepara a partir de éster metílico de ácido 2-(5-clorotiofen-2-il)carbonilamino-3-(2-metoxietiloxi)propiónico mediante saponificación con hidróxido de litio y subsiguiente reacciòn con 3-metil-2,3,4,5-

tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina con EEDQ análogamente al Ejemplo 58(c).

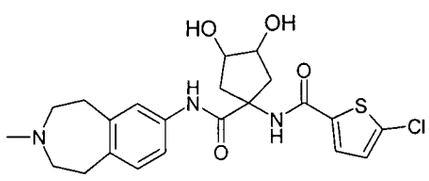
Valor de R_t: 3,98 min (Método 3)

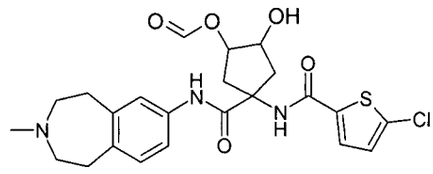
$C_{22}H_{28}ClN_3O_4S$ (465,99)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 466/468 (isótopo de cloro)

Ejemplos 84 y 85

Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dihidroxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico (84) y amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3-formiloxi-4-hidroxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico (85)





Una mezcla a base de 0,10 g (0,348 mmol) de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-epoxi-ciclopentan-1-carboxílico, 0,113 g (0,352 mmol) de TBTU y 0,116 ml (1,055 mmol) de NMM en 1,5 ml de DMF se agita durante 30 min y luego se mezcla con 62 mg (0,352 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y se agita durante una noche. Se mezcla con agua, se extrae con acetato de etilo, se concentra y el residuo se recoge en DMF y ácido trifluoroacético y se purifica por cromatografía mediante HPLC.

Ejemplo 84

Valor de R_t: 3,53 min (Método 3)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$ (463,98)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 464/466 (isótopo de cloro)

Ejemplo 85

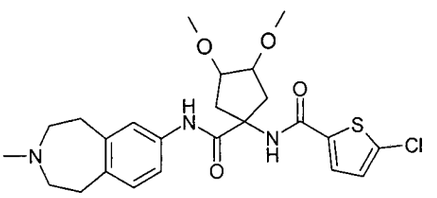
Valor de R_t: 3,72 min (Método 3)

$C_{23}H_{26}ClN_3O_5S$ (491,99)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 492/494 (isótopo de cloro)

Ejemplo 86

Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dimetoxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico



(a) Éster metílico de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-epoxi-ciclopentan-1-carboxílico

Una mezcla a base de 0,85 g (2,9 mmol) de éster metílico de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]- ciclopent-3-en-1-carboxílico y 20 ml de cloruro de metileno se combina a 0°C con 0,92 g de ácido meta-cloroperbenzoico al 70% y se agita durante 3 h a la temperatura ambiente. La mezcla se lava con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se concentra.

$C_{12}H_{12}ClNO_4S$ (301,75)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 302/304 (isótopo de cloro)

(b) Éster metílico de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dihidroxi-ciclopentan-1-carboxílico

Una mezcla a base de 0,76 g (1,84 mmol) de éster metílico de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-epoxi-ciclopentan-1-carboxílico, 3,0 ml de ácido acético y 0,38 g de hidrógeno-sulfato de potasio se agitan durante 4 h a 40°C. A continuación, se concentra, se disuelve en DMF, se acidifica con ácido trifluoroacético y se purifica mediante HPLC preparativa.

$C_{12}H_{14}ClNO_5S$ (319,76)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 320/322 (isótopo de cloro)

(c) Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dimetoxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dihidroxi-ciclopentan-1-carboxílico mediante metilación análogamente al Ejemplo 61 y subsiguiente saponificación con LiOH y reacción con 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina.

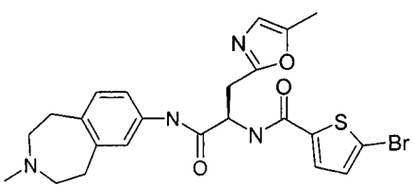
Valor de R_t: 4.09 min (HPLC-MS; Método 3)

$C_{24}H_{30}ClN_3O_4S$ (492,04)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 492/494 (isótopo de cloro)

Ejemplo 87

N-[2-(5-metil-oxazol-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico



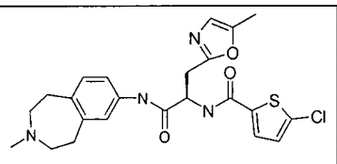
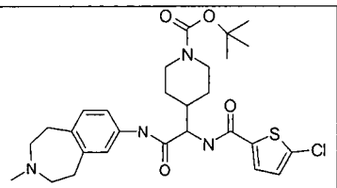
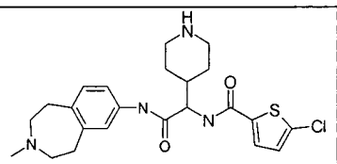
Una mezcla a base de 0,70 g (2,5 mmol) de éster metílico de ácido (R)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-propargilaminocarbonil-propiónico, 10 mg de trocloruro de oro y 9,0 ml de acetonitrilo se agita durante 16 h a 50°C. A continuación, se filtra, se concentra y se purifica por HPLC. El producto bruto se hace reaccionar, análogamente al Ejemplo 64(c), con metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y subsiguiente separación con BOC y reacción con ácido 5-bromotiofencarboxílico análogamente al Ejemplo 1(f) para dar el compuesto del título.

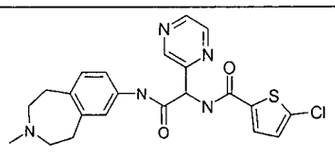
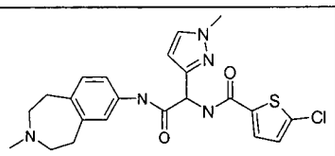
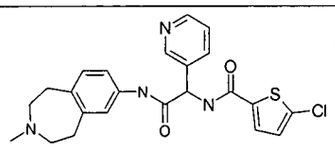
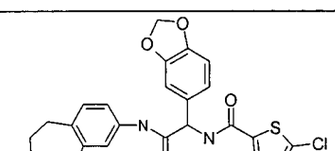
Valor de R_t: 2,52 min (HPLC-MS; Método 2)

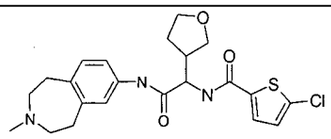
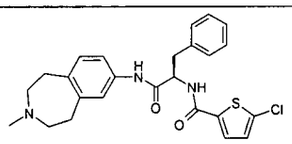
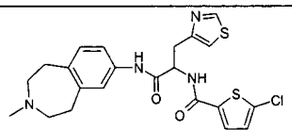
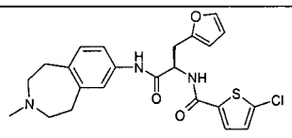
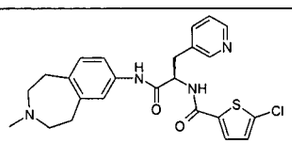
$C_{23}H_{25}BrN_4O_3S$ (517,45)

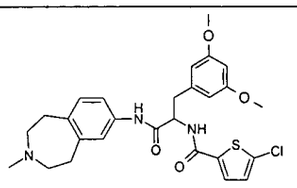
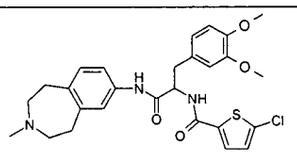
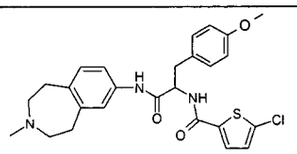
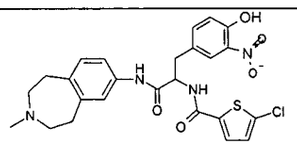
Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 517/519 (isótopo de bromo)

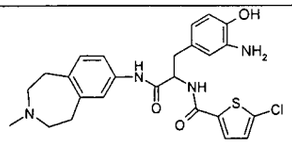
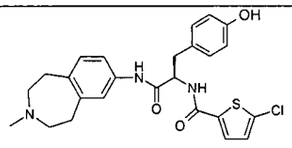
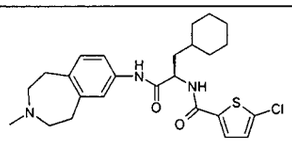
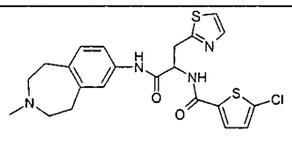
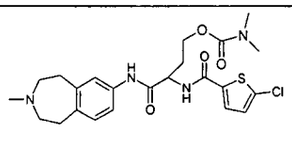
En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos o a las vías de síntesis de la bibliografía se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

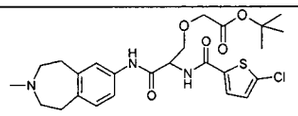
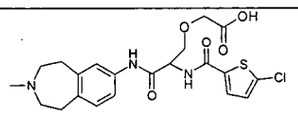
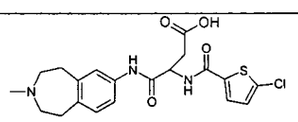
88		$(M+H)^+$ = 473/475 (isótopo de cloro)	Rt: 2,48 min HPLC-Método 2
	N-[2-(5-metil-oxazol-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
89		$(M+H)^+$ = 561/563 (isótopo de cloro)	Rf: 0,37; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 90:10:1
	N-[C-(1-terc.-butoxicarbonilpiperidin-4-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
90		$(M+H)^+$ = 461/463 (isótopo de cloro)	Rf: 0,42; RP8; MeOH/sol. de NaCl al 5% = 6:4
	N-[C-(piperidin-4-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

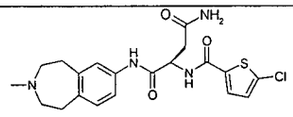
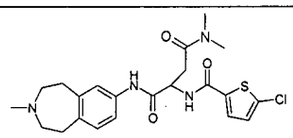
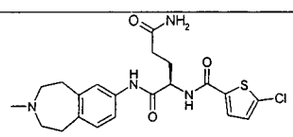
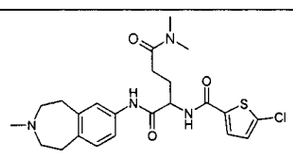
91		$(M+H)^+$ = 456/458 (isótopo de cloro)	Rf: 0,35; RP8; MeOH/sol. de NaCl al 5% = 6:4
	N-[C-(pirazin-2-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
92		$(M+H)^+$ = 458/460 (isótopo de cloro)	Rf: 0,6; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[C-(1-metil-pirazol-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
93		$(M+H)^+$ = 455/457 (isótopo de cloro)	Rf: 0,54; Alox; CH_2Cl_2/etanol = 95:5
	N-[C-(piridin-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
94		$(M+H)^+$ = 498/500 (isótopo de cloro)	Rf: 0,75; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[C-(3,4-metilendioxifenil)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

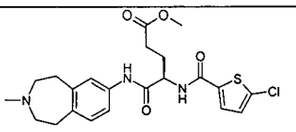
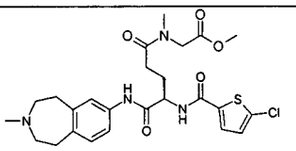
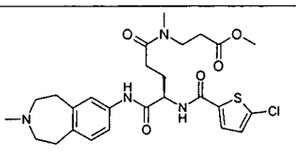
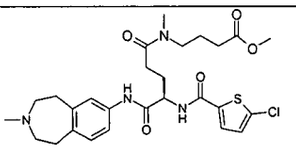
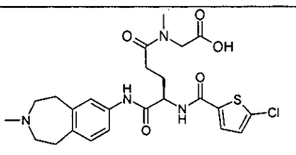
95		$(M+H)^+$ = 448/450 (isótopo de cloro)	Rt: 2,72 min HPLC-Método 4
	N-[C-(tetrahidrofuran-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
96		$(M+H)^+$ = 468/470 (isótopo de cloro)	Rf: 0,79; Alox; CH_2Cl_2/etanol = 95:5
	N-[2-fenil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
97		$(M+H)^+$ = 475/477 (isótopo de cloro)	Rf: 0,56; Alox; CH_2Cl_2/etanol = 95:5
	N-[2-(tiazol-4-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
98		$(M+H)^+$ = 458/460 (isótopo de cloro)	Rf: 0,77; Alox; CH_2Cl_2/etanol = 95:5
	N-[2-(furan-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
99		$(M+H)^+$ = 469/471 (isótopo de cloro)	Rf: 0,54; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[2-(piridin-3-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

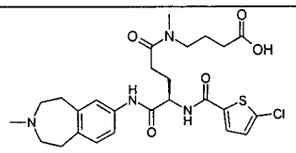
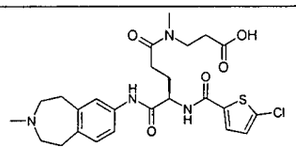
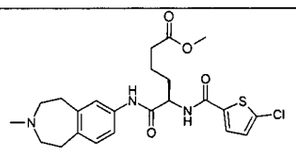
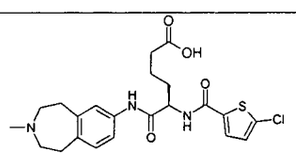
100		$(M+H)^+$ = 528/530 (isótopo de cloro)	Rf: 0,27; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 90:10:1
	N-[2-(3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
101		$(M+H)^+$ = 528/530 (isótopo de cloro)	Rf: 0,7; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
102		$(M+H)^+$ = 498/500 (isótopo de cloro)	Rf: 0,7; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[2-(4-metoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
103		$(M+H)^+$ = 529/531 (isótopo de cloro)	Rf: 0,18; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[2-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

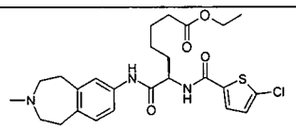
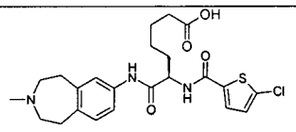
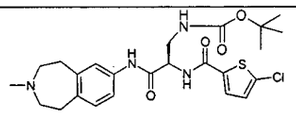
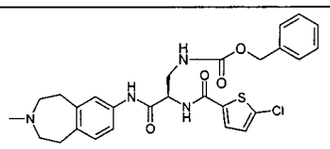
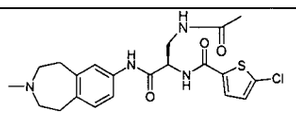
104		$(M+H)^+$ = 499/501 (isótopo de cloro)	Rf: 0,30; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[2-(4-hidroxi-3-amino-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
105		$(M+H)^+$ = 484/486 (isótopo de cloro)	Rf: 0,5; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
106		$(M+H)^+$ = 474/476 (isótopo de cloro)	Rf: 0,18; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol = 80:20
	N-[2-ciclohexil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
107		$(M+H)^+$ = 475/477 (isótopo de cloro)	Rt: 2,7 min HPLC-Método 4
	N-[2-(tiazol-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
108		$(M+H)^+$ = 493/495 (isótopo de cloro)	Rt: 4,14 min HPLC-Método 3

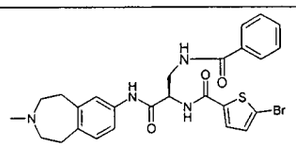
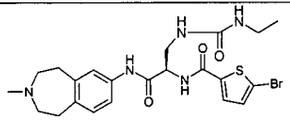
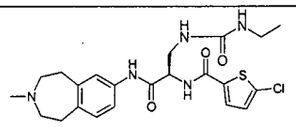
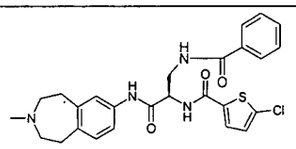
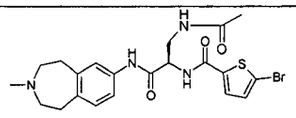
	N-[3-dimetilaminocarboniloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
109		$(M+H)^+$ = 522/524 (isótopo de cloro)	Rf: 0,74; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[2-terc.-butiloxicarbonilmetoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
110		(M+H)= 464/466 (isótopo de cloro)	Rf: 0,45; RP8; MeOH/sol. de NaCl al 5% = 6:4
	N-[2-hidroxicarbonilmetoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
111		$(M+H)^+$ = 436/438 (isótopo de cloro)	Rf: 0,65; RP8; MeOH/sol. de NaCl al 5% = 6:4
	N-[2-hidroxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

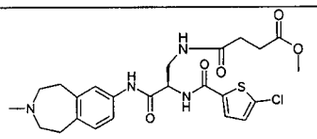
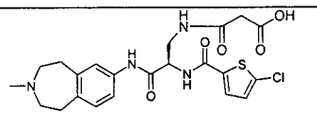
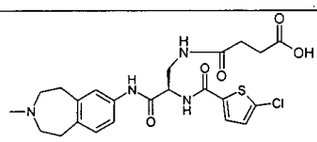
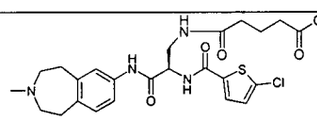
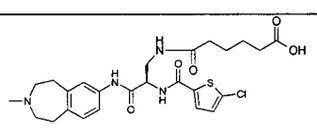
112		$(M+H)^+$ = 435/437 (isótopo de cloro)	Rf: 0,25; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[2-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
113		$(M+H)^+$ = 463/465 (isótopo de cloro)	Rf: 0,6; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[2-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
114		$(M+H)^+$ = 449/451 (isótopo de cloro)	Rf: 0,2; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[3-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
115		$(M+H)^+$ = 477/479 (isótopo de cloro)	Rf: 0,3; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[3-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

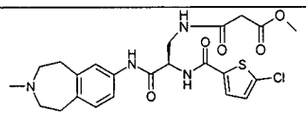
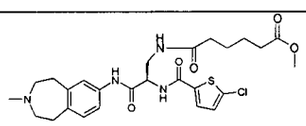
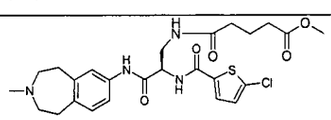
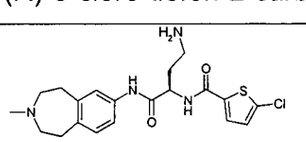
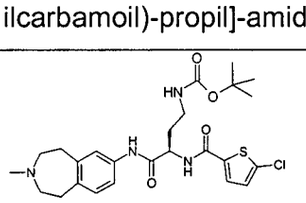
116		$(M+H)^+$ = 464/466 (isótopo de cloro)	Rt: 0,94 min HPLC-Método 5
	N-[3-metiloxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
117		$(M+H)^+$ = 535/537 (isótopo de cloro)	Rt: 0,90 min HPLC-Método 5
	N-[3-(N-metiloxicarbonilmetil-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
118		$(M+H)^+$ = 549/551 (isótopo de cloro)	Rt: 0,89 min HPLC-Método 5
	N-[3-(N-(2-metiloxicarbonil-etil)-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
119		$(M+H)^+$ = 563/565 (isótopo de cloro)	Rt: 0,89 min HPLC-Método 5
	N-[3-(N-(3-metiloxicarbonil-propil)-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
120		$(M+H)^+$ = 521/523 (isótopo de cloro)	Rt: 0,84 min HPLC-Método 5

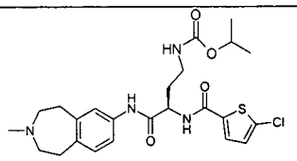
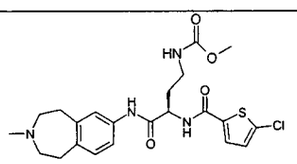
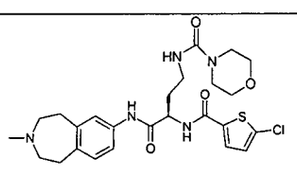
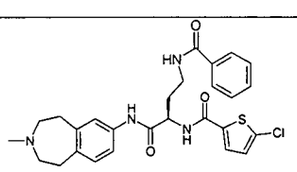
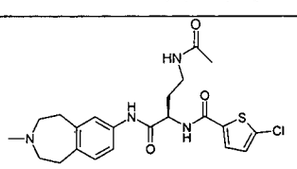
	N-[3-(N-hidroxicarbonilmetil-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
121		$(M+H)^+$ = 549/551 (isótopo de cloro)	Rt: 0,85 min HPLC-Método 5
	N-[3-(N-(3-hidroxicarbonil-propil)-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
122		$(M+H)^+$ = 535/537 (isótopo de cloro)	Rt: 0,84 min HPLC-Método 5
	N-[3-(N-(2-hidroxicarbonil-etil)-N-metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
123		$(M+H)^+$ = 478/480 (isótopo de cloro)	Rt: 2,55 min HPLC-Método 2
	N-[4-metiloxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
124		$(M+H)^+$ = 464/466 (isótopo de cloro)	Rt: 3,87 min HPLC-Método 3
	N-[4-hidroxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

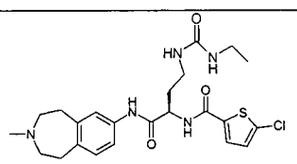
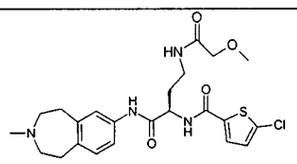
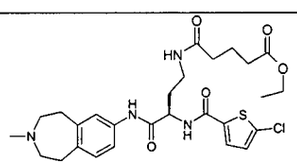
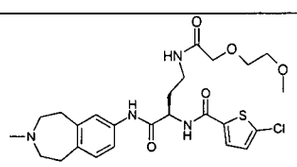
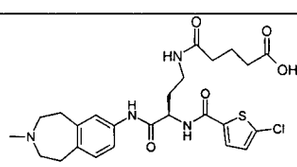
125		$(M+H)^+$ = 506/508 (isótopo de cloro)	Rt: 2,71 min HPLC-Método 2
	N-[5-etiloxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-pentil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
126		$(M+H)^+$ = 478/480 (isótopo de cloro)	Rt: 3,96 min HPLC-Método 3
	N-[5-hidroxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-pentil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
127		$(M+H)^+$ = 507/509 (isótopo de cloro)	Rt: 4,43 min HPLC-Método 3
	N-[2-terc.-butiloxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
128		$(M+H)^+$ = 541/543 (isótopo de cloro)	Rt: 1,03 min HPLC-Método 5
	N-[2-benciloxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
129		$(M+H)^+$ = 449/451 (isótopo de cloro)	Rt: 0,84 min HPLC-Método 5
	N-[2-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

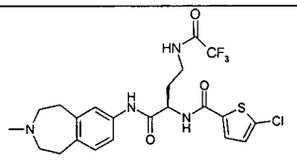
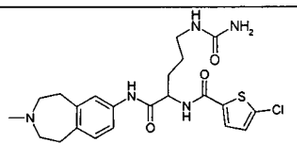
130		$(M+H)^+$ = 555/557 (isótopo de bromo)	Rt: 0,98 min HPLC-Método 5
	N-[2-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico		
131		$(M+H)^+$ = 522/524 (isótopo de bromo)	Rt: 0,90 min HPLC-Método 5
	N-[2-etilaminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico		
132		$(M+H)^+$ = 478/480 (isótopo de cloro)	Rt: 0,88 min HPLC-Método 5
	N-[2-etilaminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
133		$(M+H)^+$ = 511/513 (isótopo de cloro)	Rt: 0,97 min HPLC-Método 5
	N-[2-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
134		$(M+H)^+$ = 493/495 (isótopo de bromo)	Rt: 0,85 min HPLC-Método 5
	N-[2-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico		

135		$(M+H)^+$ = 521/523 (isótopo de cloro)	Rt: 3,99 min HPLC-Método 3
	N-[2-(2-metoxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
136		$(M+H)^+$ = 493/495 (isótopo de cloro)	Rt: 3,61 min HPLC-Método 3
	N-[2-hidroxicarbonilmetilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
137		$(M+H)^+$ = 507/509 (isótopo de cloro)	Rt: 3,64 min HPLC-Método 3
	N-[2-(2-hidroxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
138		$(M+H)^+$ = 521/523 (isótopo de cloro)	Rt: 3,66 min HPLC-Método 3
	N-[2-(3-hidroxicarbonil-propil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
139		$(M+H)^+$ = 535/537 (isótopo de cloro)	Rt: 3,71 min HPLC-Método 3

	N-[2-(4-hidroxicarbonil-butil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,		
140		$(M+H)^+$ = 507/509 (isótopo de cloro)	Rt: 3,83 min HPLC-Método 3
	N-[2-metoxicarbonilmetilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
141		$(M+H)^+$ = 549/551 (isótopo de cloro)	Rt: 4,04 min HPLC-Método 3
	N-[2-(4-metoxicarbonil-butil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
142		$(M+H)^+$ = 535/537 (isótopo de cloro)	Rt: 3,95 min HPLC-Método 3
	N-[2-(3-metoxicarbonil-propil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
143		$(M+H)^+$ = 421/423 (isótopo de cloro)	Rt: 0,77 min HPLC-Método 5
	N-[3-amino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
144		$(M+H)^+$ = 521/523 (isótopo de cloro)	Rt: 1,02 min HPLC-Método 5

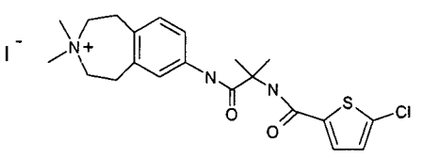
	N-[3-terc.-butoxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
145		$(M+H)^+$ = 507/509 (isótopo de cloro)	Rt: 0,97 min HPLC-Método 5
	N-[3-isopropiloxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
146		$(M+H)^+$ = 479/481 (isótopo de cloro)	Rt: 0,90 min HPLC-Método 5
	N-[3-metiloxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
147		$(M+H)^+$ = 534/536 (isótopo de cloro)	Rt: 0,87 min HPLC-Método 5
	N-[3-(morfolin-4-il)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
148		$(M+H)^+$ = 525/527 (isótopo de cloro)	Rt: 0,97 min HPLC-Método 5
	N-[3-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
149		$(M+H)^+$ = 463/465 (isótopo de cloro)	Rt: 0,85 min HPLC-Método 5

	N-[3-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
150		$(M+H)^+$ = 492/494 (isótopo de cloro)	Rt: 0,88 min HPLC-Método 5
	N-[3-etilaminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
151		$(M+H)^+$ = 493/495 (isótopo de cloro)	Rt: 0,88 min HPLC-Método 5
	N-[3-metiloximetilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
152		$(M+H)^+$ = 563/565 (isótopo de cloro)	Rt: 0,94 min HPLC-Método 5
	N-[3-(3-etiloxicarbonil-propil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
153		$(M+H)^+$ = 537/539 (isótopo de cloro)	Rt: 0,89 min HPLC-Método 5
	N-[3-(2-metiloxi-etil)-metilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
154		$(M+H)^+$ = 535/537 (isótopo de cloro)	Rt: 0,85 min HPLC-Método 5

	N-[3-(3-hidroxicarbonil-propil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
155		$(M+H)^+$ = 517/519 (isótopo de cloro)	Rt: 0,98 min HPLC-Método 5
	N-[3-trifluorometilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
156		$(M+H)^+$ = 478/480 (isótopo de cloro)	Rf: 0,2; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol /amoniaco = 80:20:2
	N-[4-aminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

Ejemplo 157

N-[1-metil-1-(3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepinio-7-ilcarbamoil]-etil}-amida-yoduro de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



Una mezcla a base de 0,50 g (2,43 mmol) de 3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepina, 0,44 ml (7,0 mmol) de yodometano y 2,0 ml de acetonitrilo se agitan durante 1 h a la temperatura ambiente y durante 1 h a la temperatura de ebullición. El precipitado resultante se filtra con succión y se seca. A continuación, se hidrogena análogamente al Ejemplo 1(c) y se hace

reaccionar, análogamente a 1(f), para dar el compuesto del título.

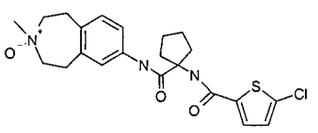
Valor de R_t: 2.7 min (HPLC-MS; Método 4)

$C_{21}H_{27}ClN_3O_2S$ I (547,88)

Espectro de masas: = 420/422 (isótopo de cloro)

Ejemplo 158

Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-3-oxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico



Una mezcla a base de 0,20 g (0,46 mmol) de amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico, 0,12 ml de ácido meta-cloroperbenzoico al 70% y 10,0 ml de cloroformo se agitan durante 2 h a la temperatura ambiente. Se diluye con agua y algunas gotas de NaOH 2 N y acetato de etilo. La mezcla se conserva durante una noche en el congelador, después de la descongelación se encuentra entre las dos fases una capa cristalina la cual se separa por filtración y se seca.

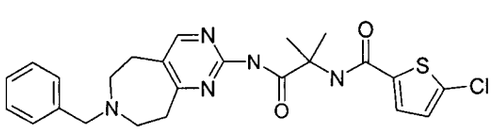
Valor de R_t: 3.14 min (HPLC-MS; Método 4)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$ (447,98)

Espectro de masas:$(M+H)^+$ = 448/450 (isótopo de cloro)

Ejemplo 159

N-[1-(7-bencil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*d*]azepin-2-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) 1-bencil-5-cloro-azepan-4-carbaldehído

Se disponen 310 ml (4 mol) de DMF y, a 10-20 °C, se añaden gota a gota 273 ml (3 mol) de oxicloruro de fósforo durante 40 min, seguidamente se continúa agitando durante 30 min y luego se mezcla con 400 ml de diclorometano y 239,7 g (1 mol) de 1-bencil-hexahidro-4*H*-azepinona y se continúa agitando durante 4 h. Se vierte sobre 3 l de agua helada y se continúa agitando durante 30 min, y a continuación se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y se concentra i. vac. y, a continuación, el producto bruto se tritura con acetona.

Rendimiento: 177,8 g (62%)

Valor R_f: 0,69 (gel de sílice; diclorometano/acetato de etilo/etanol = 4:2:0,1).

$C_{14}H_{16}ClNO$ (249,74)

(b) 7-bencil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*d*]azepin-2-ilamina

4,60 g (0,20 mol) de sodio se disuelven en 250 ml de etanol y, a la temperatura ambiente, se mezclan con 5,90 g (0,10 mmol) de hidrocloruro de guanidina y 24,97 g (0,10 mol) de 1-bencil-5-cloro-azepan-4-carbaldehído. A continuación, se calienta durante 5 h a reflujo, y luego se continúa agitando durante 15 h a la temperatura ambiente. A continuación, se concentra i. vac., se mezcla con 500 ml de diclorometano y se lava 3 veces con 400 ml de agua. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: diclorometano/metanol 95:5), se concentra i. vac. y se tritura con etanol.

Rendimiento: 1,97 g (8%)

$C_{15}H_{18}N_4$ (254,33)

Espectro de masas:(M+H)+ = 255

(c) *N*-[1-(7-bencil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*d*]azepin-2-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

0,63 g (2,75 mmol) de 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4*H*-oxazol-5-ona

y 0,70 g (2,75 mmol) de 7-bencil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*d*]azepin-2-ilamina se suspenden en 0,350 ml de ácido acético glacial, 3,15 ml de tolueno y 3,5 ml de DMF y se agita durante 20 h a 110 °C. Se separa por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: diclorometano/etanol 100:0 => 93:7). A continuación, se mezcla con acetato de etilo y se lava con solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5% y agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra i. vac.

Rendimiento: 0,20 g (15%)

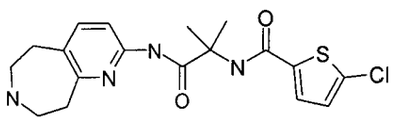
Valor R_f: 0,5 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 90:10)

$C_{24}H_{26}ClN_5O_2S$ (484,01)

Espectro de masas:(M-H)- = 482/4 (isótopo de cloro)

Ejemplo 160

N-[1-metil-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-d]azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*d*]azepin-2-ilamina

1,2 g (3,68 mmol) de 7-bencil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-d]azepin-2-ilamina se disuelven en 20 ml de metanol y se mezclan con 0,12 g de óxido de paladio. Se hidrogena en un equipo Parr a 50ºC y a una presión de hidrógeno de 1 bar. A continuación, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra i. vac. Se recristaliza en metanol.

Rendimiento: 0,50 g (57%)

Valor R_f: 0,21 (gel de sílice; diclorometano/metanol/amoniaco = 5:1:0,1).

Punto de fusión: 290°C

$C_9H_{13}N_3$ (163,22)

(b) Éster terc.-butílico de ácido 2-amino-5,6,8,9-tetrahidro-pirido[2,3-d]azepin-7-carboxílico

0,38 g (1,61 mmol) de 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-piridio[2,3-*d*]azepin-2-ilamina en se suspenden en 10 ml de diclorometano, a continuación se añaden 0,667 g (4,83 mmol) de carbonato de potasio y se agitan durante 10 min a la temperatura ambiente. Luego se añaden lentamente, gota agota, bajo enfriamiento con hielo 0,369 g (1,69 mmol) de anhídrido de BOC en 10 ml de diclorometano, a continuación se agita durante 17 h a la temperatura ambiente, se diluye con 20 ml de diclorometano y se lava con agua. El producto bruto se seca con sulfato de sodio, se concentra y se cromatografía sobre gel de sílice. (agente eluyente: diclorometano/etanol 98:2=>90:10).
Rendimiento: 0,20 g (47%)
Valor R_f: 0,5 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 90:10)
$C_{14}H_{21}N_3O_2$ (263,34)

(c) Éster terc.-butílico de ácido 2-{2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbamilamino]-2-metil-propionilamino}-5,6,8,9-tetrahidro-pirido[2,3-d]azepina-7-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1(f), a partir de éster terc.-butílico de ácido 2-amino-5,6,8,9-tetrahidro-pirido[2,3-d]azepin-7-carboxílico y ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico con HATU y NMM en DMF a 70°C y subsiguiente purificación sobre gel de sílice (agente eluyente:diclorometano/etanol 100:0=>97:3).
Rendimiento: 0,15 g (40%)
Valor R_f: 0,65 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 90:10)
$C_{23}H_{29}ClN_4O_4S$ (493,02)

(d) *N*-[1-metil-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-d]azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

0,150 g (0,30 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 2-{2-[(5-cloro-tiofen-

2-il)-carbamilamino]-2-metil-propionilamino}-5,6,8,9-tetrahidro-pirido[2,3-d]azepina-7-carboxílico se disuelven a la temperatura ambiente en 2 ml de diclorometano, se mezclan con 0,40 ml (5,23 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitan durante 2 h. A continuación, se concentra i. vac. y se purifica por cromatografía sobre material RP (Zorbax StableBond C18, 3,5 µm; agente eluyente: agua/acetonitrilo/ácido fórmico = 80:20:0,1 => 10:90:0,1).

Rendimiento: 0,080 g (52%)

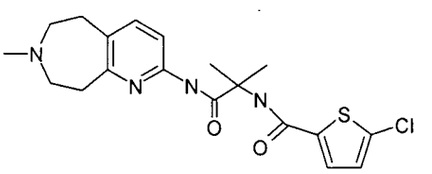
Valor R_f: 0,25 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoniaco = 90:10:1)

$C_{18}H_{21}ClN_4O_2S$ (392,91)

Espectro de masas: (M+H)+ = 393/5 (isótopo de cloro)

Ejemplo 161

N-[1-metil-1-(7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-d]azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



70 mg (0,14 mmol) de *N*-[1-metil-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-d]azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se disuelven en 1 ml (26,50 mmol), luego se añaden 15,0 µl (0,20 mmol) de solución de formaldehído al 37% y se agita durante 3 h a 90 °C. A continuación, se concentra i. vac.

Rendimiento: 40 mg (56 %)

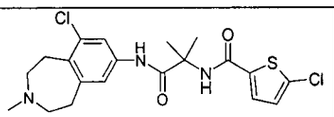
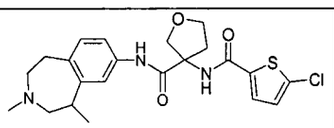
Valor R_f: 0,25 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoniaco = 80:20:2)

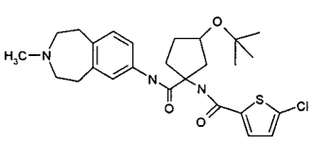
$C_{19}H_{23}ClN_4O_2S$ (604,94)

Espectro de masas:(M+H)+ = 407/9 (isótopo de cloro)

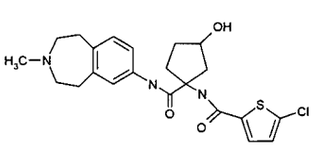
En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos o a las vías de síntesis de la bibliografía se pueden preparar los siguientes compuestos a

partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

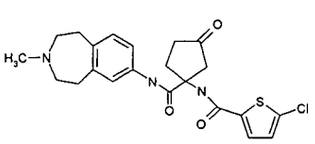
162		$(M+H)^+$ = 440/442/444 (modelo de isótopos de dicloro)	Rf: 0,33; RP8; MeOH/sol. de NaCl al 5% = 6:4
	N-[1-metil-1-(3-metil-9-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
163		$(M+H)^+$ = 448/450 (isótopo de cloro)	Rf: 0,75; gel de sílice; CH_2Cl_2/etanol/ amoniaco = 80:20:2
	Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico		

Ejemplo 164 

Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-3-terc.-butoxi-1-carboxílico

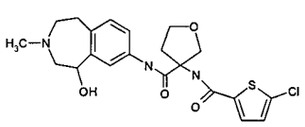
Ejemplo 165 

Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-3-hidroxi-1-carboxílico

Ejemplo 166 

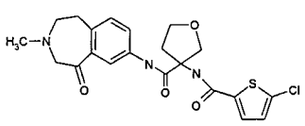
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-3-oxo-1-carboxílico

Ejemplo 167



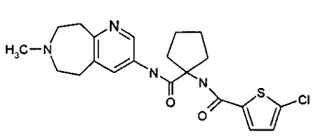
Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-5-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 168



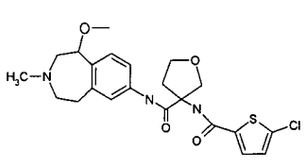
Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 169



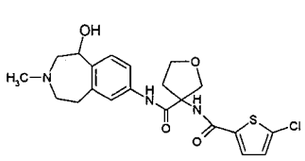
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*d*]azepin-3-il)-ciclopentan-1-carboxílico

Ejemplo 170



Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-1-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

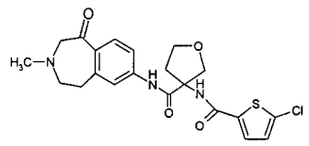
Ejemplo 171



Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-1-hidroxi-

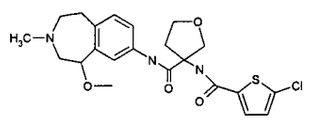
2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 172



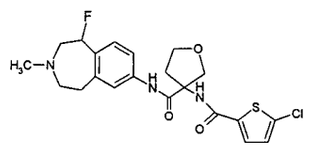
Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 173



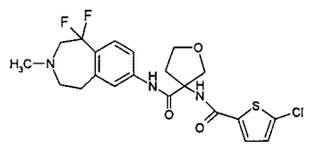
Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-5-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 174



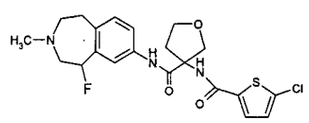
Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-1-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 175



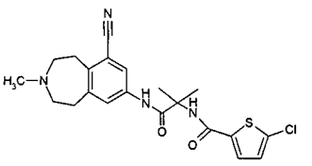
Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-1,1-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 176



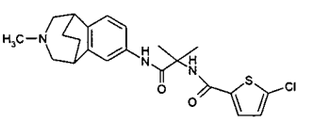
Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-5-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 177



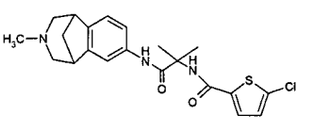
N-[1-metil-1-(3-metil-9-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 178



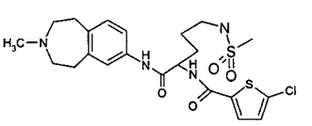
N-[1-metil-1-(10-metil-10-aza-triciclo[6.3.2.02,7]trideca-2(7),3,5-trien-4-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 179



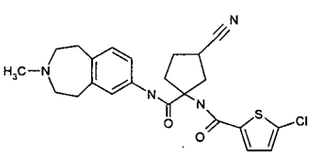
N-[1-metil-1-(10-metil-10-aza-triciclo[6.3.1.02,7]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 180



N-[4-metilsulfonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

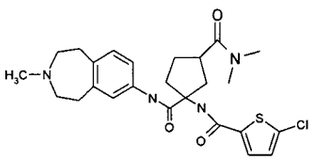
Ejemplo 181



Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-

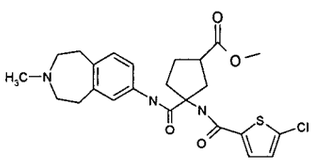
tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-3-ciano-ciclopentan-1-carboxílico

Ejemplo 182



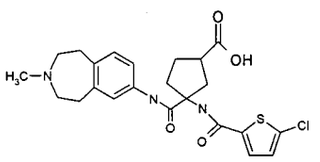
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-3-dimetilaminocarbonil-ciclopentan-1-carboxílico

Ejemplo 183



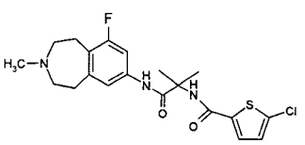
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-3-metoxicarbonil-ciclopentan-1-carboxílico

Ejemplo 184



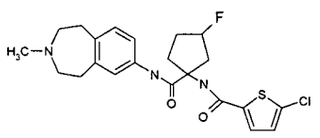
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-3-hidroxicarbonil-ciclopentan-1-carboxílico

Ejemplo 185



N-[1-metil-1-(3-metil-9-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 186



Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-3-ciano-ciclopentan-1-carboxílico

Los siguientes Ejemplos describen la preparación de formas de aplicación farmacéuticas que como principio activo contienen un compuesto arbitrario de la fórmula general I.

Ejemplo A

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por cada 10 ml

Composición:

principio activo	75,0 mg
manitol	50,0 mg
agua para fines de inyección hasta	10,0 ml

Preparación:

El principio activo y manitol se disuelven en agua. Después del llenado se liofiliza. La disolución para formar la solución lista para ser usada se efectúa con agua para fines de inyección.

Ejemplo B

Ampolla seca con 35 mg de principio activo por cada 2 ml

Composición:

principio activo	35,0 mg
manitol	100,0 mg
agua para fines de inyección hasta	2,0 ml

Preparación:

El principio activo y manitol se disuelven en agua. Después del llenado se liofiliza.

La disolución para formar la solución lista para ser usada se efectúa con agua para fines de inyección.

Ejemplo C

Comprimido con 50 mg de principio activo

Composición:

(1) principio activo	50,0 mg
(2) lactosa	98,0 mg
(3) almidón de maíz	50,0 mg
(4) polivinilpirrolidona	15,0 mg
(5) estearato de magnesio	2,0 mg
	215,0 mg

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade (5) por mezcladura. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.

Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo D

Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición:

(1) principio activo	350,0 mg
(2) lactosa	136,0 mg
(3) almidón de maíz	80,0 mg
(4) polivinilpirrolidona	30,0 mg
(5) estearato de magnesio	4,0 mg
	600,0 mg

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade (5) por mezcladura. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.

Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo E

Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición:

(1) principio activo	50,0 mg
(2) almidón de maíz secado	58,0 mg
(3) lactosa pulverizada	50,0 mg
(4) estearato de magnesio	2,0 mg
	160,0 mg

Preparación:

(1) se mezcla triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezcladura.

Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del tamaño 3.

Ejemplo F

Cápsulas con 350 mg de principio activo

Composición:

(1) principio activo	350,0 mg
(2) almidón de maíz secado	46,0 mg
(3) lactosa pulverizada	30,0 mg
(4) estearato de magnesio	4,0 mg
	430,0 mg

Preparación:

(1) se mezcla triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezcladura.

Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del tamaño 0.

Ejemplo G

Supositorios
con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene:

principio activo	100,0 mg
polietilenglicol (P.M. 1500)	600,0 mg
polietilenglicol (P.M. 6000)	460,0 mg
monoestearato de polietilensorbitan	840,0 mg
	2000,0 mg

Preparación:

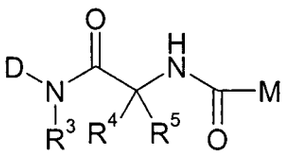
El polietilenglicol se funde junto con monoestearato de polietilensorbitán.

A 40°C la sustancia activa molida se dispersa homogéneamente en la masa fundida. Se enfría hasta 38°C y se vierte en moldes para supositorios débilmente enfriados previamente.

5

Reivindicaciones

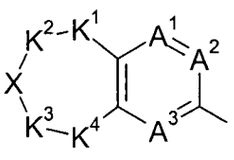
1. Compuestos de la fórmula general (I)



(I)

en la que

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



(II)

en el que

K^1 y K^4,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$, $-CR^{7b}R^{7c}-$ o un grupo -C(O), y en donde

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un átomo de fluoro, un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, cicloalquilen C_{3-5}-imino o alquil C_{1-5}-carbonilamino,

un grupo alquilo C_{1-5}, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquilo C_{1-5}, amino-alquilo C_{1-5}, alquil C_{1-5}-amino-alquilo C_{1-5}, di-(alquil C_{1-5})-amino-alquilo C_{1-5}, cicloalquilen C_{4-7}-imino-alquilo C_{1-5}, carboxi-alquilo C_{0-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquilo C_{0-5}, aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, alquil C_{1-5}-aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, cicloalquilen C_{4-7}-

iminocarbonil-alquilo C_{0-5},

un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxi, metoxi, ciano, alquilo C_{1-5} o un átomo de fluoro, cloro o bromo,

en donde al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} no pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, a excepción de que $-C(R^{7b}R^{7c})-$ corresponda a un grupo $-CF_2$,

o

dos radicales R^{7b}/R^{7c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, piperidina, sulfuro de pentametileno, hexametilenimina, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, hexahidropiridazina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, 2-imidazolidinona, 2-oxazolidinona, tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, [1,3]oxazinan-2-ona,

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y/o

en el que un grupo $-CH_2$, junto a un átomo de N, puede estar reemplazado por un grupo -CO, y/o

sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-carbonilo, y/o

en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un sulfóxido o grupo sulfona,

K^2 y K^3,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo

$-CH_2-$, $-CHR^{8a}-$, $-CR^{8b}R^{8c}-$ o un grupo -C(O), y en donde

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-5}, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquilo C_{1-5}, amino-alquilo C_{1-5}, alquil C_{1-5}-amino-alquilo C_{1-5}, di-(alquil C_{1-5})-amino-alquilo C_{1-5}, cicloalquilen C_{4-7}-imino-alquilo C_{1-5}, carboxi-alquilo C_{0-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquilo C_{0-5}, aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, alquil C_{1-5}-aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonil-alquilo C_{0-5}, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonil-alquilo C_{0-5},

o dos radicales R^{8b}/R^{8c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, piperidina, sulfuro de pentametileno, hexametilenimino, hexahidropiridazina, tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, [1,3]oxazinan-2-ona,

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y/o

en el que un grupo $-CH_2$, junto a un átomo de nitrógeno, puede estar reemplazado por un grupo -CO, y/o

sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-carbonilo, y/o

en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un sulfóxido o grupo sulfona,

con la condición de que un heteroátomo incorporado por R^{8b} o R^{8c} no pueda ser separado por sólo un átomo de carbono de X en la fórmula (I), y

en la fórmula (II) pueden estar presentes en total como máximo cuatro radicales seleccionados de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c}, y

X significa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo sulfeno, sulfona, o un grupo NR^1, en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, un grupo alquilo C_{1-5}, alquenil C_{2-5}-CH_2, alquinil C_{2-5}-CH_2, cicloalquilo C_{3-6}, ciocloalquenilo C_{4-6}, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, alquil C_{1-5}-carbonilo, trifluorometilcarbonilo, cicloalquil C_{3-6}-carbonilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, cicloalquil C_{3-6}-sulfonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo,

en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos mencionados precedentemente pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3}, carboxi, alcoxi C_{1-5}-carbonilo o con un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, amino, alquil C_{1-5}-amino, dialquil C_{1-5}-amino o cicloalquilen C_{4-7}-imino, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o

uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S,

y en el que

A^1 significa N o CR^{10},

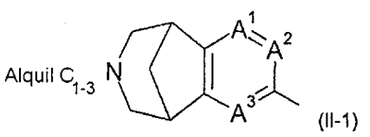
A^2 significa N o CR^{11},

A^3 significa N o CR^{12},

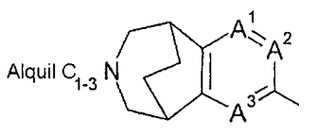
en donde R^{10}, R^{11} y R^{12}, en cada caso independientemente uno de otro,

significan un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C_{1-5}, CF_3, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, un grupo ciano, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, CF_3O-, CHF_2O-, CH_2FO-, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino o cicloalquilen C_{4-7}-imino, o

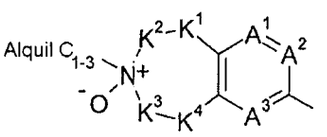
D representa uno de los cuatro grupos (II-1), (II-2), (II-3) o (II-4)



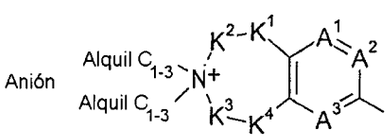
(II-1)



(II-2)



(II-3)



(II-4)

en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y

Anión en (II-4) significa un fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, y

R^4 y R^5, en cada caso independientemente uno de otro, significan

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos metileno y/o metilo del grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, eventualmente en su totalidad o en parte, con átomos de fluoro,

y/o

en donde uno o dos átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada pueden estar sustituidos en sus fragmentos metileno y/o metilo, eventualmente en cada caso independientementen uno de otro, con un grupo cicloalquilo C_{3-7}, un grupo nitrilo, hidroxi o alquiloxi C_{1-5},

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquiloxi C_{1-5} pueden estar reemplazados, eventualmente en su totalidad o en parte, por átomos de fluoro,

un grupo aliloxi, propargiloxi, fenilmetiloxi, fenetiloxi, alquil C_{1-5}-carboniloxi, alquiloxi C_{1-5}-carboniloxi, carboxi-alquiloxi C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquiloxi C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquiloxi C_{2-5}, mercapto, alquil C_{1-5}-sulfanilo, alquil C_{1-5}-sulfinilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarboniloxi, di-(alquil C_{1-5})-aminocarboniloxi, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-5}-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminosulfonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminosulfonilo, di-(alquil C_{1-5})-fosforilo, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, trifluoroacetilamino, alquiloxi C_{1-5}-alquil C_{1-5}-carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C_{1-5}-aminocarbonilamino, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilamino, alquiloxi C_{1-5}-carbonilamino, fenilmetiloxi-carbonilamino, alquiloxi C_{1-5}-alquiloxi-C_{2-5}-alquil-C_{1-2}-carbonilamino, alquil C_{1-5}-sulfonilamino, *N*-(alquil C_{1-5}-sulfonil)-alquil C_{1-5}-amino, cicloalquil C_{3-6}-carbonilamino, 4-morfolinocarbonilamino, o un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,

en donde los carbociclos y heterociclos en el anillo antes mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1

a 4 grupos alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-carbonilo, o en cada caso con 1 ó 2 grupos oxo, y/o

en donde los radicales fenilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, amino o trifluorometilo, o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo $-CH_2-O-CH_2$, y/o

en donde los grupos alquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con un grupo ciano-alquiloxi C_{1-5}-carbonilo o carboxi,

en donde las amidas de ácido carboxílico o sulfónico antes mencionadas pueden estar eventualmente sustituidas en el nitrógeno, adicionalmente, con un grupo alquilo C_{1-5},

y/o en donde los átomos de hidrógeno de los átomos de carbono sp^2-hibridados del grupo alquenilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de fluoro,

un grupo carboxi, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, cicloalquil C_{3-6}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo,

un grupo fenilo, heteroarilo mono- o bi-cíclico, fenil-alquilo C_{1-5} o heteroaril-alquilo C_{1-5} mono- o bi-cíclico,

que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar sustituido, eventualmente una a tres veces, con sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados del grupo consistente en átomos de fluoro, cloro, bromo y yodo, y grupos alquilo C_{1-5}, trifluorometilo, bencilo, amino, nitro, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi y alquiloxi C_{1-5}-carbonilo,

o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo $-CH_2-O-CH_2$,

o

significan un grupo cicloalquilo C_{3-7}, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,

que puede estar eventualmente sustituido con uno o dos radicales, independientemente seleccionados uno de otro, de alquilo C_{1-3}, acetilo, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo e hidroxicarbonilo, o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos,

forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquenilo C_{5-7},

en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C_{4-7} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo -NH, -N(alquilo C_{1-5}), -N(alquil C_{1-4}-carbonilo), -N(alquiloxi C_{1-4}-carbonilo) o por un grupo carbonilo, sulfinilo o sulfonilo, y/o

en donde dos grupos metileno, directamente vecinos, de un grupo cilolaquilo C_{4-7} pueden estar reemplazados juntos por un grupo -C(O)NH, -C(O)N(alquilo C_{1-5}), $-S(O)_2NH$ o $-S(O)_2N$(alquilo C_{1-5}), y/o

en donde 1 a 3 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C_{3-7}, eventualmente de forma independiente uno de otro, pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de fluoro o uno o dos grupos alquilo C_{1-5}, o con un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, formiloxi, alquil C_{1-5}-carboniloxi, alquil C_{1-5}-sulfanilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-5}-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminosulfonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminosulfonilo, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, alquil C_{1-5}-sulfonilamino, *N*-(alquil C_{1-5}-sulfonil)-alquil C_{1-5}-amino, cicloalquil C_{3-6}-carbonilamino, nitrilo, carboxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquilo C_{1-5}, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo o cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo, y/o

en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquenilo C_{5-7} pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente

uno de otro, en cada caso con un grupo alquilo C_{1-5}, nitrilo, carboxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquilo C_{1-5}, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, cicloalquilen C_{3-6}-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-5}-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminosulfonilo, cicloalquilen C_{3-6}-iminosulfonilo ó 1-2 átomos de fluoro, y/o

1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquenilo C_{4-7}, que no están unidos a través de un doble enlace a otro átomo de carbono, pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente uno de otro, con un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, alquil C_{1-5}-carboniloxi, alquil C_{1-5}-sulfanilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, alquil C_{1-5}-sulfonilamino, *N*-(alquil C_{1-5}-sulfonil)-alquil C_{1-5}-amino o cicloalquil C_{3-6}-carbonilamino,

con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquenilo C_{5-7} de este tipo, formado junto con R^4 y R^5,

en el que dos heteroátomos en el ciclo del grupo oxígeno y nitrógeno están separados uno de otro exactamente por un grupo $-CH_2$ eventualmente sustituido, y/o

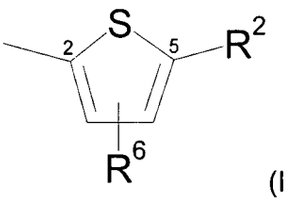
en el que uno o los dos grupos metileno del ciclo, que están directamente unidos con el átomo de carbono, al que están unidos los radicales R^4 y R^5, están reemplazados por un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, y/o

en el que un sustituyente unido al grupo cíclico, el cual se distingue porque un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno, azufre y fluoro está directamente unido al grupo cíclico, está separado de otro heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, con excepción del grupo sulfona, a través de exactamente un grupo metileno eventualmente sustituido, y/o

en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O o

-S-O,

M representa un anillo de tiofeno conforme a la fórmula (III),



(III)

el cual está unido a través de la posición 2 al grupo carbonilo en la fórmula (I) y en la posición 5 está sustituido con R^2 y, eventualmente, de forma adicional, con R^6, en donde

R^2 significa un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un grupo metoxi, alquilo C_{1-2}, formilo, NH_2CO o etinilo,

R^6 significa un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C_{1-2} o amino,

en donde, si no se mencionó de otra manera, por la expresión „grupo heteroarilo" mencionada precedentemente en las definiciones, se ha de entender un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, un átomo de oxígeno o azufre, o

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} o un átomo de oxígeno o azufre y, adicionalmente, uno o dos átomos de nitrógeno, o

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y tres átomos de nitrógeno,

y, además, a los grupos heteroarilo monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado, a través de dos átomos de carbono vecinos, un anillo de fenilo eventualmente sustituido con un

átomo de fluoro, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino o cicloalquilen C_{3-6}-imino,

y la unión se efectúa a través de un átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo de fenilo condensado,

y en donde, si no se mencionó de otra manera, por la expresión „átomo de halógeno" mencionada precedentemente en las definiciones, se ha de entender un átomo del grupo fluoro, cloro, bromo y yodo,

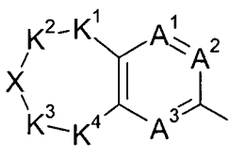
y en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alquiloxi contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

y en donde los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, si no se mencionó de otro modo, pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, con átomos de fluoro,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los cuales

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



(II)

en el que

K^1 y K^4,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo

$-CH_2-$, $-CHR^{7a}-$, $-CR^{7b}R^{7c}-$ o un grupo -C(O), en donde

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un átomo de fluoro, un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, un grupo alquilo C_{1-5}, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquilo-C_{1-5}, o significa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxi, metoxi, ciano, alquilo C_{1-5} o un átomo de fluoro, cloro o bromo, o significa un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en donde al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} no pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, a excepción de que $-C(R^{7b}R^{7c})-$ corresponda a un grupo $-CF_2$, o

dos radicales R^{7b}/R^{7c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano,

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y

K^2 y K^3,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2-$, $-CHR^{8a}-$, $-CR^{8b}R^{8c}-$ o un grupo -C(O), y en donde

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-5}, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxi-alquilo C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquilo C_{1-5},

o dos radicales R^{8b}/R^{8c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un

anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano,

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro,

con la condición de que un heteroátomo incorporado por R^{8b} o R^{8c} no pueda ser separado por sólo un átomo de carbono de X en la fórmula (I), y

en la fórmula (II) pueden estar presentes en total como máximo cuatro radicales seleccionados de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c}, y

X significa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo sulfeno, sulfona, o un grupo NR^1, en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-5}, alquenil C_{2-5}-CH_2, alquinil C_{2-5}-CH_2, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquenilo C_{4-6}, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, alquil C_{1-5}-carbonilo, trifluorometilcarbonilo, cicloalquil C_{3-6}-carbonilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, cicloalquil C_{3-6}-sulfonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo,

en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos mencionados precedentemente pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3}, carboxi, alcoxi C_{1-5}-carbonilo o con un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, amino, alquil C_{1-5}-amino, dialquil C_{1-5}-amino o cicloalquilen C_{4-7}-imino, en la medida en que los grupos metileno o metilo no están unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o

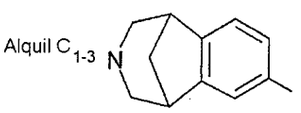
uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar

reemplazados por átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S,

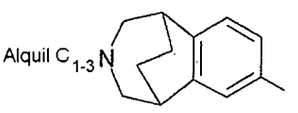
y en el que

A^1, A^2 y A^3 en cada caso están definidos como se describe en la 1ª forma de realización, o

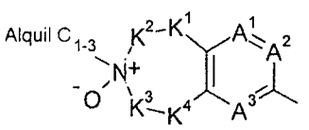
D representa uno de los cuatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) o (II-4)



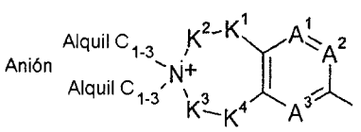
(II-1a)



(II-2a)



(II-3)



(II-4)

en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y

Anión en (II-4) significa un fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

y

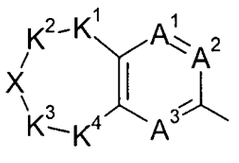
R^3 significa un átomo de hidrógeno, y

R^4, R^5 y M en cada caso están definidos como se describe en la 1ª forma de realización,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, en los cuales

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



(II)

en el que

K1, K2, K3 y K4 están definidos como en la reivindicación 1 ó 2, y en donde

X significa un grupo NR^1, en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-5}, alquenil C_{2-5}-CH_2, alquinil C_{2-5}-CH_2, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquenilo C_{4-6},

en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos mencionados precedentemente pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3}, carboxi, alcoxi C_{1-5} -carbonilo o con un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, amino, alquil C_{1-5}-amino, dialquil C_{1-5}-amino o cicloalquilen C_{4-7}-imino, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o

uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente al átomo de nitrógeno,

y en el que

A^1 significa N o CR^{10},

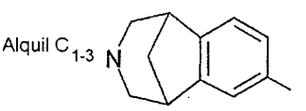
A^2 significa N o CR^{11},

A^3 significa N o CR^{12},

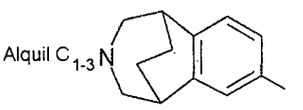
en donde R^{10}, R^{11} y R^{12}, en cada caso independientemente uno de otro,

significan un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o un grupo alquilo C_{1-5}, CF_3, un grupo ciano, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, CF_3O, CHF_2O, CH_2FO, o

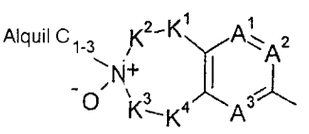
D representa uno de los cuatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) o (II-4)



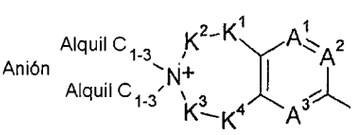
(II-1a)



(II-2a)



(II-3)



(II-4)

en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato y tartrato, y

R^3, R^4, R^5 y M están definidos en cada caso como en la reivindicación 1 ó 2, en donde R^6 significa un átomo de hidrógeno,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los cuales

D, R^3 y M están definidos en cada caso como en una de las reivindicaciones 1 a 3, y

R^4 significa un grupo alquenilo C_{3-6} o alquinilo C_{3-6} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} de

cadena lineal o ramificada pueden estar eventualmente reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de fluoro,

y en el que eventualmente uno a dos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, independientemente uno de otro, por un grupo cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, fenilmetiloxi, fenetiloxi, carboxi-alquiloxi C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquiloxi C_{1-5}, alquiloxi C_{1-5}-alquiloxi C_{2-5}, alquil C_{1-5}-sulfanilo, alquil C_{1-5}-sulfinilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarboniloxi, di-(alquil C_{1-5})-aminocarboniloxi, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo, amino, alquil C_{1-5}-amino o di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, trifluoroacetilamino, alquiloxi C_{1-5}-alquil C_{1-5}-carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C_{1-5}-aminocarbonilamino, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilamino, alquiloxi C_{1-5}-carbonilamino, fenilmetiloxi-carbonilamino, alquiloxi C_{1-5}-alquiloxi C_{2-5}-alquil C_{1-2}-carbonilamino, alquil C_{1-5}-sulfonilamino-, cicloalquil C_{3-6}-carbonil-amino, 4-morfolinocarbonilamino,

en donde los carbociclos y heterociclos en el anillo antes mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1 a 4 grupos alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-carbonilo, o en cada caso con 1 ó 2 grupos oxo, y/o

en donde los radicales fenilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 a 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluorometilo, o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo $-CH_2-O-CH_2$, y/o

en donde los grupos alquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con un grupo ciano-alquiloxi C_{1-5}-carbonilo o carboxi,

en donde las amidas de ácido carboxílico o sulfónico antes

mencionadas pueden estar eventualmente sustituidas en el nitrógeno, adicionalmente, con un grupo alquilo C_{1-5},

un grupo fenilo, fenil-alquilo C_{1-2}, heteroaril-alquilo C_{1-2} o heteroarilo enlazado a C, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piridinilo, y que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar eventualmente sustituido, una a dos veces, con sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de átomos de cloro o fluoro o grupos alquilo C_{1-3}, bencilo, hidroxi, amino, CF_3-, CH_3O- o CHF_2O,

R^5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, en donde los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, con átomos de fluoro, o significa un grupo propargilo o alquiloxi C_{1-3}-alquilo C_{1-3}, o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C_{5-6} o cicloalquilo C_{3-7},

en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C_{4-7} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo -NH, -N(alquilo C_{1-5}), -N(alquil C_{1-4}-carbonilo), carbonilo, sulfinilo o un grupo sulfonilo, o dos grupos metileno directamente vecinos de un grupo cicloalquilo C_{4-7} juntos pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)NH, -C(O)N(alquilo C_{1-5}), $-S(O)_2NH$ o $-S(O)_2N$(alquilo C_{1-5}),

y/o en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C_{3-7} pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente uno de otro, con en cada caso uno o dos átomos de fluoro o con uno o dos grupos alquilo C_{1-5}, o un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, formiloxi, amino, alquil C_{1-5}-amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, cicloalquil C_{3-6}-carbonilamino, nitrilo, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo o cicloalquilen

C_{4-7}-iminocarbonilo,

con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C_{3-7} formado conjuntamente a base de R^4 y R^5,

en el que dos heteroátomos en el ciclo del grupo oxígeno y nitrógeno están separados uno de otro exactamente por un grupo $-CH_2$ eventualmente sustituido, y/o

en el que uno o los dos grupos metileno del ciclo, que están directamente unidos con el átomo de carbono, al que están unidos los radicales R^4 y R^5, están reemplazados por un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, y/o

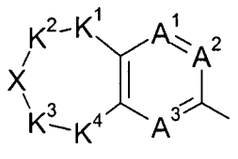
en el que un sustituyente unido al grupo cíclico, el cual se distingue porque un heteroátomo del grupo átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre y fluoro está directamente unido al grupo cíclico, está separado de otro heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, a través de exactamente un grupo metileno eventualmente sustituido, y/o

en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O o -S-O,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, en los cuales

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



(II)

en el que

K^1 y K^4,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2$,

-CHR^{7a} o un grupo -$CR^{7b}R^{7c}$, en donde

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-2}

o un grupo fenilo, que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxi, metoxi, ciano, alquilo C_{1-5} o un átomo de fluoro, cloro o bromo,

K^2 y K^3

significa en cada caso un grupo -CH_2,

X significa un grupo NR^1, en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-5}, alquenil C_{2-4}-CH_2, alquinil C_{2-4}-CH_2 o cicloalquilo C_{3-6},

en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos alquilo C_{2-5} precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con uno a tres átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos al átomo de nitrógeno,

y en el que

A^1 significa N o CR^{10},

A^2 significa N o CR^{11},

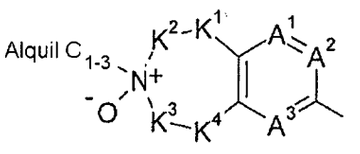
A^3 significa N o CR^{12},

en donde R^{10}, R^{11} y R^{12}, en cada caso independientemente uno de otro,

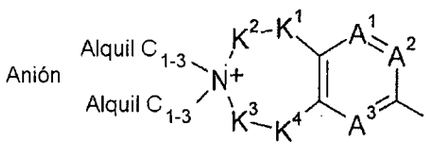
significan un átomo de hidrógeno, fluoro o cloro, o un grupo alquilo C_{1-3}, CF_3, hidroxi o CH_3O,

o

D representa uno de los grupos (II-3) o (II-4)



(II-3)



(II-4)

en las que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y el Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato, y

R^3 significa un átomo de hidrógeno,

R^4 significa un grupo alquenilo C_{3-6} o alquinilo C_{3-6} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada pueden estar eventualmente reemplazados, en parte, con hasta cuatro átomos de fluoro,

y en el que eventualmente uno a dos átomos de hidrógeno, independientemente uno de otro, pueden estar reemplazados por un grupo cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, fenilmetiloxi, alquil C_{1-5}-sulfanilo, alquil C_{1-5}-sulfinilo, alquil C_{1-5}-sulfonilo, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo, amino, alquil C_{1-5}-amino o di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5}-carbonilamino, carboxi-alquil C_{1-5}-carbonilamino o un grupo alquiloxi C_{1-5}-carbonil-alquil C_{1-5}-carbonilamino,

en donde los radicales fenilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluorometilo, o en

donde las amidas de ácido carboxílico antes mencionadas pueden estar sustituidas, eventualmente en el nitrógeno adicionalmente con un grupo alquilo C_{1-5},

un grupo fenilo, fenil-alquilo C_{1-2}, heteroaril-alquilo C_{1-2} o heteroarilo enlazado a C, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo y piridinilo, y que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar eventualmente sustituido, una a dos veces, con sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de átomos de cloro o fluoro o grupos alquilo C_{1-3}, CF_3, HO, CH_3O o CHF_2O,

R^5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, un grupo propargilo o alquiloxi C_{1-3}-alquilo C_{1-3}, o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos,

forman un grupo cicloalquileno C_{5-6} o cicloalquilo C_{3-7},

en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C_{4-7} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo sulfonilo, o

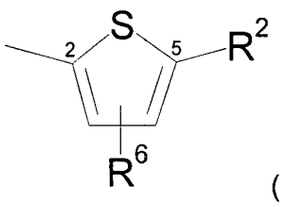
en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C_{3-7}, eventualmente de forma independiente uno de otro, pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de fluoro, o uno o dos grupos alquilo C_{1-5}, o un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5}, formiloxi, nitrilo, carboxi, alquiloxi C_{1-5}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo o cicloalquilen C_{4-7}-iminocarbonilo,

con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C_{3-7} formado conjuntamente a base de R^4 y R^5,

en el que uno de los grupos metileno del ciclo, que está directamente unido con el átomo de carbono al que están unidos los radicales R^4 y R^5, esté reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,

y

M representa un anillo de tiofeno conforme a la fórmula (III),



(III)

el cual está unido a través de la posición 2 al grupo carbonilo en la fórmula (I) y en la posición 5 está sustituido con R^2, en donde

R^2 significa un átomo de cloro o bromo o un grupo etinilo, y

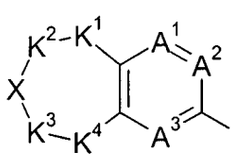
R^6 significa un átomo de hidrógeno,

en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alquiloxi contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, en los cuales el radical

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



(II)

en el que

K^1 y K^4,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2$, $-CHR^{7a}$ o un grupo $-CR^{7b}R^{7c}$, en donde

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-2},

K^2 y K^3

significa en cada caso un grupo $-CH_2$,

X significa un grupo NR^1, en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-5} o cicloalquilo C_{3-6},

en donde uno a tres átomos de hidrógeno de los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos al átomo de nitrógeno,

y en el que

A^1 significa CR^{10},

A^2 significa CR^{11},

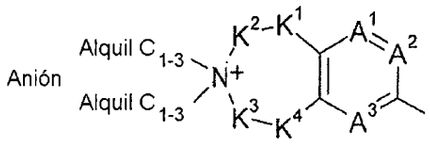
A^3 significa CR^{12},

en donde R^{10}, R^{11} y R^{12}, en cada caso independientemente uno de otro,

significan un átomo de hidrógeno, fluoro o cloro, o un grupo alquilo C_{1-3}, CF_3, HO o CH_3O,

o

D representa el grupo (II-4)



(II-4)

en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y el Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

7. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, en los cuales

R^4 ni R^5 pueden significar un átomo de hidrógeno,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

8. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, en los cuales

R^4 y R^5, junto con el átomo de carbono al que están unidos,
forman un grupo cicloalquileno C_{5-6} o cicloalquilo C_{3-7},
en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C_{4-7} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,
con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C_{3-7} formado conjuntamente a base de R^4 y R^5,
en el que uno de los grupos metileno del ciclo, que está directamente unido con el átomo de carbono al que están unidos los radicales R^4 y R^5, esté reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

9. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 9, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

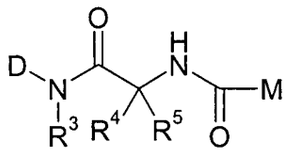
11. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8 o de una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 9 para la producción de un medicamento con un efecto inhibidor sobre el factor Xa y/o un efecto inhibidor sobre serina proteasas relacionadas.

12. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 10, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto según al mneos una de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 9 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

Resumen

NUEVAS GLICINAMIDAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

Objeto de la presente invención son nuevas glicinamidas sustituidas de la fórmula general (I)



(I)

en las cuales D, M, R^3, R^4 y R^5 están definidos como en la memoria descriptiva, sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, los cuales presentan valiosas propiedades.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/063611

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D409/14 C07D409/12 C07D487/04 C07D413/14 C07D417/14
C07D471/04 A61K31/55 A61P29/00 A61P35/00 A61P9/00

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)
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, 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.
A	WO 2004/046138 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH, DIETER; CEZANNE, BERTRAM; MEDERSKI, WERNER;) 3 June 2004 (2004-06-03) the whole document	1-12
A	WO 01/47919 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; STRAUB, ALEXANDER; LAMPE, THOMAS; POHLMANN,) 5 July 2001 (2001-07-05) the whole document	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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	Date of mailing of the international search report
3 August 2006	10/08/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
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	Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/063611

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004046138 A	03-06-2004	AU 2003286145 A1	15-06-2004
		CA 2506716 A1	03-06-2004
		DE 10254336 A1	03-06-2004
		EP 1562939 A1	17-08-2005
		JP 2006512321 T	13-04-2006
		US 2006052376 A1	09-03-2006
WO 0147919 A	05-07-2001	AT 289605 T	15-03-2005
		AU 775126 B2	15-07-2004
		AU 2841401 A	09-07-2001
		AU 2004218729 A1	04-11-2004
		BG 106825 A	28-02-2003
		BR 0017050 A	05-11-2002
		CA 2396561 A1	05-07-2001
		CN 1434822 A	06-08-2003
		CZ 20022202 A3	13-11-2002
		DE 19962924 A1	05-07-2001
		EE 200200341 A	15-10-2003
		EP 1261606 A1	04-12-2002
		ES 2237497 T3	01-08-2005
		HR 20020617 A2	31-12-2004
		HU 0203902 A2	28-03-2003
		JP 2003519141 T	17-06-2003
		JP 2005068164 A	17-03-2005
		MA 25646 A1	31-12-2002
		MX PA02006241 A	28-01-2003
		NO 20023043 A	14-08-2002
		NZ 519730 A	25-02-2005
		NZ 537058 A	28-04-2006
		PL 355665 A1	04-05-2004
		PT 1261606 T	29-07-2005
		SK 9082002 A3	01-04-2003
		TR 200201636 T2	21-10-2002
		TR 200401314 T2	23-08-2004
		TW 226330 B	11-01-2005
		UA 73339 C2	15-10-2002
		US 2003153610 A1	14-08-2003
		ZA 200204188 A	27-05-2003

369

PATENT COOPERATION TREATY

EINGANG
A Patentte Biberach
05. Sep. 2007
Erledigt:

Eingang CD Patents
22. Aug. 2007

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SB gesehen
erledigt

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAMMANN, Heinz
Binger Str. 173
55216 Ingelheim Am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
08 August 2007 (08.08.2007)

Applicant's or agent's file reference
P01-1890

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/063611

International filing date *(day/month/year)*
28 June 2006 (28.06.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
HANDSCHUH, Sandra Schustergasse 3 88447 Warthausen Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
HANDSCHUH, Sandra Beim Fohrhaeldele 16 88400 Biberach Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

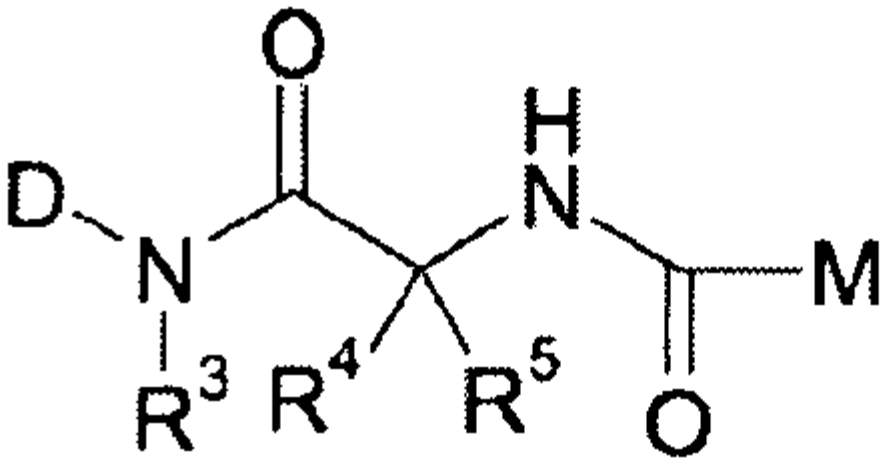
4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

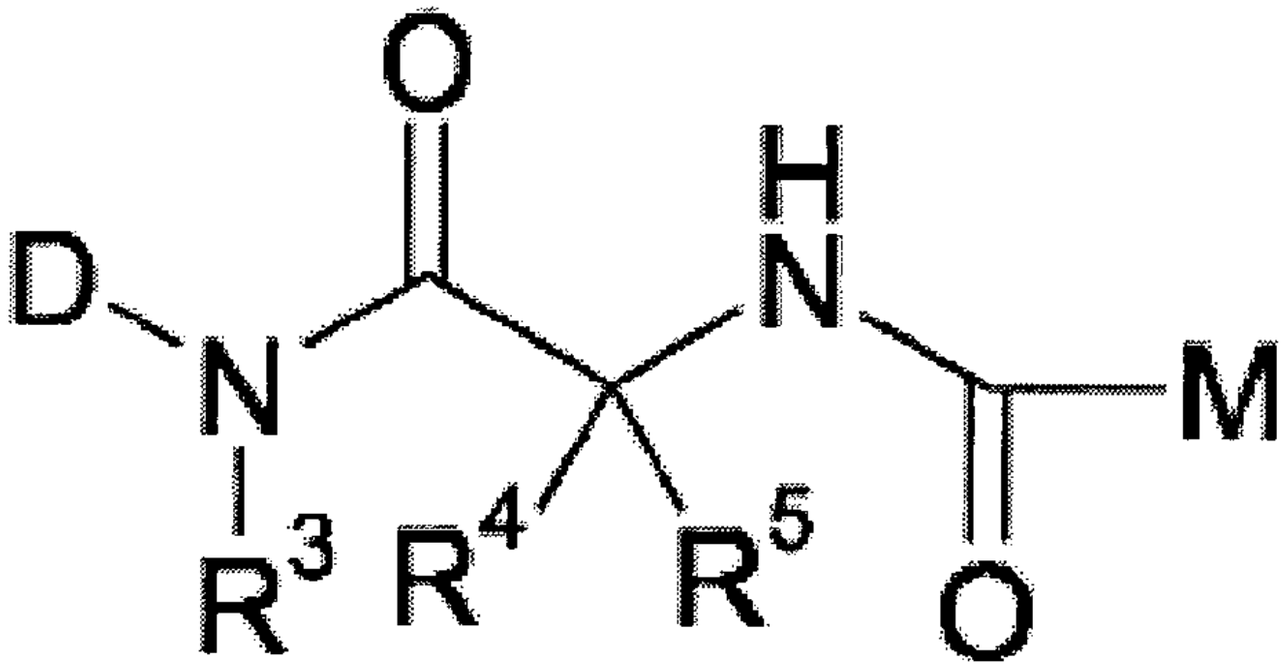
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

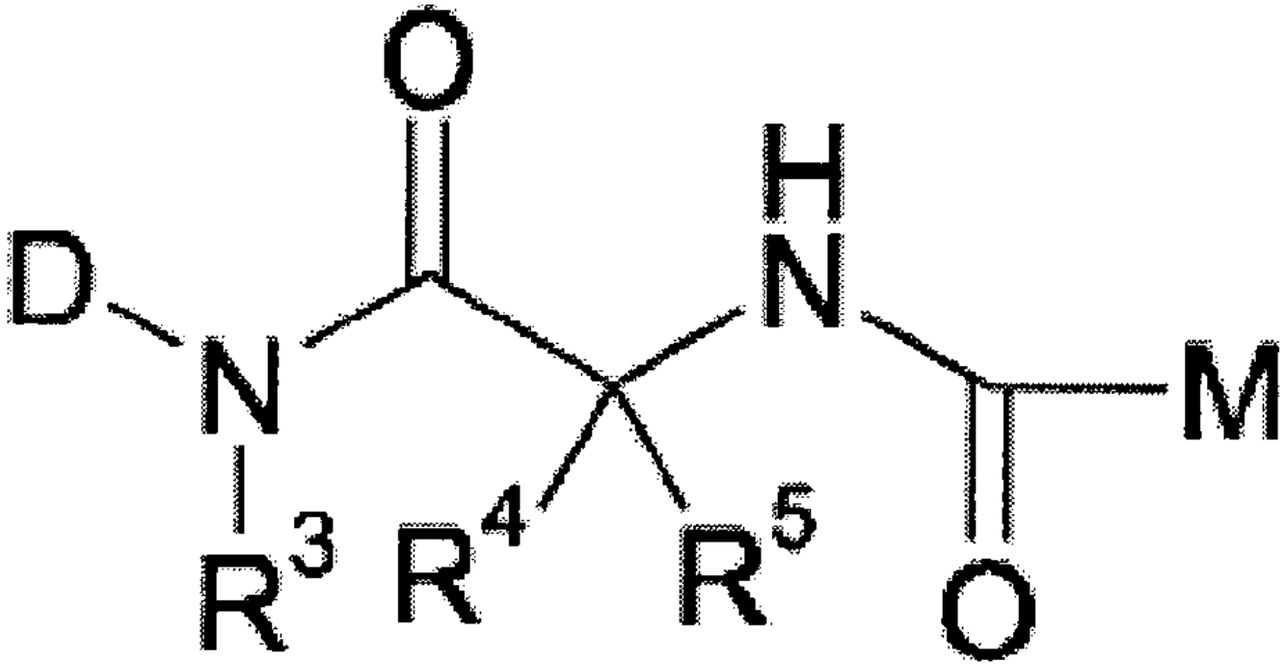
Authorized officer
Blanc Veronique
e-mail Veronique.Blanc@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 96 66



(I)



(I)



(I)

372

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-136259- -00000-0000

Fecha: 2007-12-26 17:09:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 372

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 100,350
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49377610	10/12/2007	44,065,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Colo 0925-841-088-9

373

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-136259- -00000-0000

Fecha: 2007-12-26 17:09:48 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 372

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

Indicación de que se solicita la concesión de una patente	[x]
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[x]
Descripción de la invención	[x]
Dibujos de ser estos pertinentes	[ ]
Comprobante de pago de las tasas establecidas	[x]

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	[ ]
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[ ]
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	[ ]
Comprobante de pago de las tasas establecidas	[ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado	[ ]
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[ ]
Representación gráfica del esquema trazado	[ ]
Comprobante de pago de las tasas establecidas	[ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia