



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 047 840 A1** 2006.03.30

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 047 840.6**

(22) Anmeldetag: **29.09.2004**

(43) Offenlegungstag: **30.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 333/38** (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
55218 Ingelheim, DE**

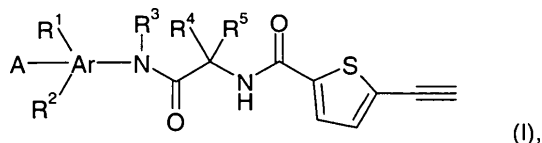
(72) Erfinder:

**Priepke, Henning, Dr., 88447 Warthausen, DE;
Gerlach, Kai, Dr., 88400 Biberach, DE; Pfau,
Roland, Dr., 88400 Biberach, DE; Wienen,
Wolfgang, Dr., 88400 Biberach, DE; Schuler-Metz,
Annette, Dr., 89081 Ulm, DE; Nar, Herbert, Dr.,
88416 Ochsenhausen, DE; Handschuh, Sandra,
Dr., 88447 Warthausen, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Neue substituierte Thiophencarbonsäureamide, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel**

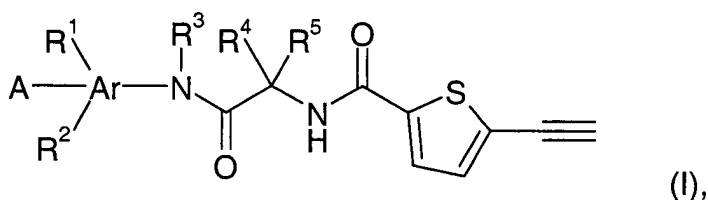
(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel,



in der A, Ar und R¹ bis R⁵ wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel



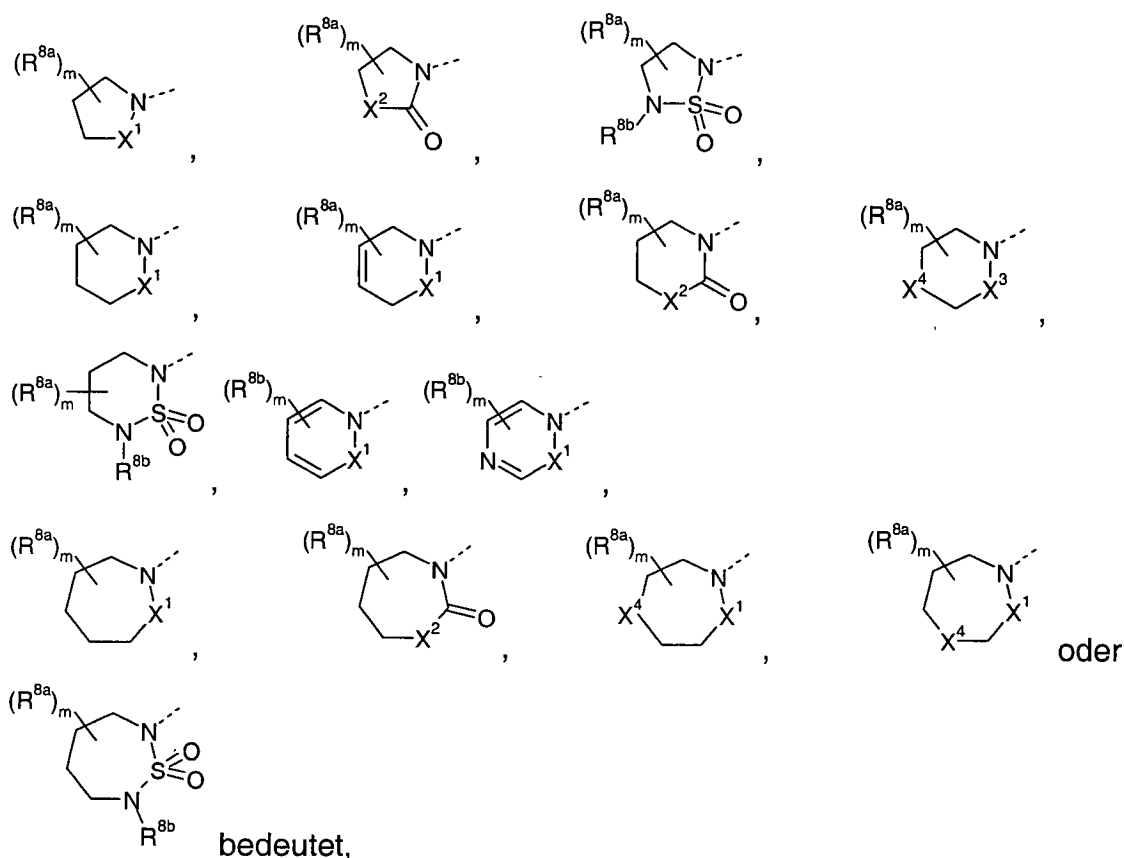
deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

[0002] 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.

[0003] 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.

[0004] Eine 1. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A einen Rest der allgemeinen Formel



in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

R^{8a} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine C₁₋₅-Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₅-alkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-, C₁₋₅-Alkoxy-C₁₋₅-alkyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, Ami-

no- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylamino- C_{1-5} -alkyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-amino- C_{1-5} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{1-5} -Alkylcarbonylaminogruppe bedeutet, wobei bei den voranstehend genannten substituierten 5- bis 7-gliedrigen Resten A die gegebenenfalls mit R^{8a} als Substituenten eingeführten Heteroatome F, Cl, Br, I, O oder N nicht durch genau ein Kohlenstoffatom von einem Heteroatom aus der Gruppe N, O, S getrennt sind,

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

X^1 eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-NO_2$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe,

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

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist,

X^3 eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-NO_2$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

X^4 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

Ar einen aromatischen Ring ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrrolyl, Pyrrolyl darstellt,

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

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

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

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Nitril-, Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-5} -Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Allyloxy-, Propargyloxy-, Benzyloxy-, C_{1-5} -Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyloxy-, Carboxy- C_{1-5} -alkyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl- C_{1-5} -alkyloxy-, Mercapto-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfinyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5} -Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-phosphoryl-, 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} -Cycloalkylcarbonylaminogruppe substituiert sein kann, eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkoxy-carbonyl-, C_{4-6} -Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl- C_{1-5} -alkyl- oder 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 Halogenatomen, C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino-, 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} -Alkyloxycarbonylgruppen substituiert sein können, eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl- C_{1-5} -alkyl- oder Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkylgruppe, in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil eine Methylengruppe gegebenenfalls durch eine $-N(R^{8c})$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-S(O)$ - oder $-S(O)_2$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, oder in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil zwei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine $-C(O)N(R^{8b})$ - oder $-S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, oder in der bei 6- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil drei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine substituierte $-OC(O)N(R^{8b})$ - oder $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})$ - oder $-N(R^{8b})S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, mit der Maßgabe, dass eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl- C_{1-5} -alkyl- oder Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkylgruppe, in der zwei Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte $-CH_2$ -Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen ist, wobei eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl- C_{1-5} -alkyl- oder Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkylgruppe an einer oder zwei $-CH_2$ -Gruppen durch jeweils eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, bedeutet, oder R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-8} -Cycloalkyl- oder C_{3-8} -Cy-

cloalkenylgruppe bilden,

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-8} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-N(R^{8c})$ -, oder eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, und/oder

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

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

wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C_{3-8} -Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche Halogenatome oder C_{1-5} -Alkyl-, Nitril-, Hydroxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-, C_{1-5} -Alkylcarbonyloxy-, Carboxy- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5} -Alkylaminosulfonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonyl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-amino-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, N- $(C_{1-5}$ -Alkylsulfonyl)- C_{1-5} -alkylamino- oder C_{3-6} -Cycloalkylcarbonylaminogruppen substituiert sein können,

wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-8} -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 substituiert sein können,

und 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{4-8} -Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch ein Fluoratom oder 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_{3-8} -Cycloalkyl- oder C_{3-8} -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 Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder

in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, ausgeschlossen ist,

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

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

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

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

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine 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,

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

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

weise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können, und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0005] 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.

[0006] 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.

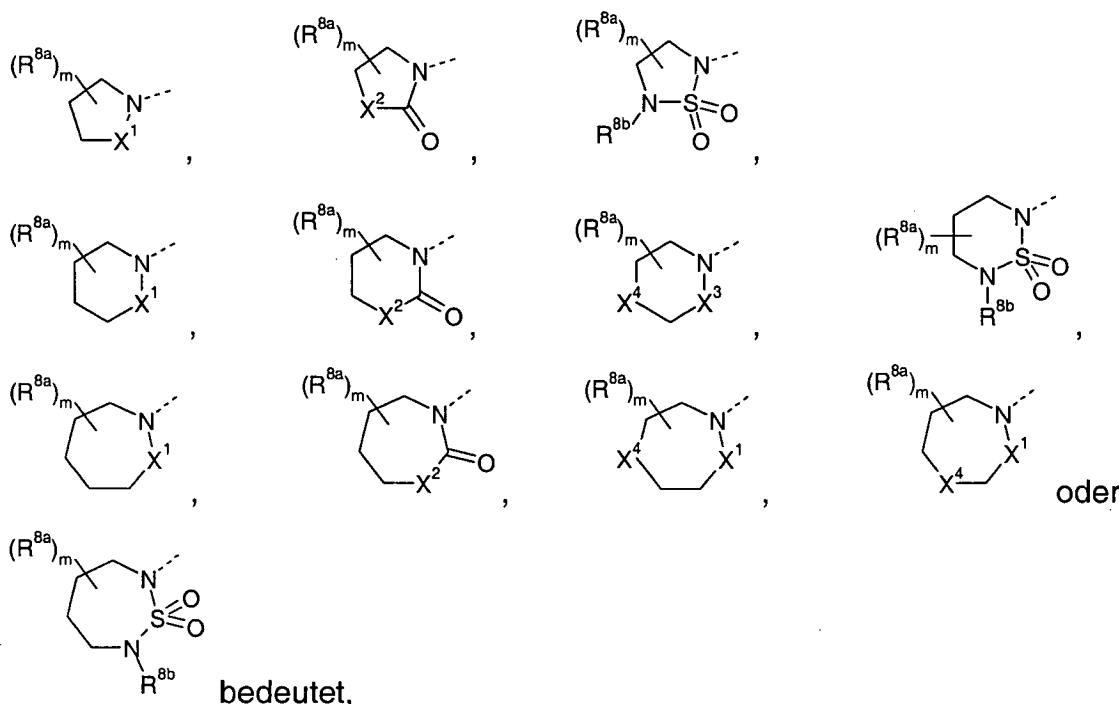
[0007] Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten C₁₋₆-Alkylgruppen sind die Methyl-, Ethyl-, 1-Propyl-, 2-Propyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, 1-Pentyl-, 2-Pentyl-, 3-Pentyl-, neo-Pentyl-, 3-Methyl-2-butyl-, 1-Hexyl-, 2-Hexyl-, 3-Hexyl-, 3-Methyl-2-pentyl-, 4-Methyl-2-pentyl-, 3-Methyl-3-pentyl-, 2-Methyl-3-pentyl-, 2,2-Dimethyl-3-butyl- oder 2,3-Dimethyl-2-butyl-Gruppe.

[0008] Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten C₁₋₅-Alkyloxygruppen sind die Methyloxy-, Ethyloxy-, 1-Propyloxy-, 2-Propyloxy-, n-Butyloxy-, sec-Butyloxy-, tert-Butyloxy-, 1-Pentyloxy-, 2-Pentyloxy-, 3-Pentyloxy- oder neo-Pentyloxy-Gruppe.

[0009] Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten C₂₋₆-Alkenylgruppen sind die Ethenyl-, 1-Propen-1-yl-, 2-Propen-1-yl-, 1-Buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 3-Buten-1-yl-, 1-Penten-1-yl-, 2-Penten-1-yl-, 3-Penten-1-yl-, 4-Penten-1-yl-, 1-Hexen-1-yl-, 2-Hexen-1-yl-, 3-Hexen-1-yl-, 4-Hexen-1-yl-, 5-Hexen-1-yl-, But-1-en-2-yl-, But-2-en-2-yl-, But-1-en-3-yl-, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl-, Pent-1-en-2-yl-, Pent-2-en-2-yl-, Pent-3-en-2-yl-, Pent-4-en-2-yl-, Pent-1-en-3-yl-, Pent-2-en-3-yl-, 2-Methyl-but-1-en-1-yl-, 2-Methyl-but-2-en-1-yl-, 2-Methyl-but-3-en-1-yl-, 2-Ethyl-prop-2-en-1-yl-, Hex-1-en-2-yl-, Hex-2-en-2-yl-, Hex-3-en-2-yl-, Hex-4-en-2-yl-, Hex-5-en-2-yl-, Hex-1-en-3-yl-, Hex-2-en-3-yl-, Hex-3-en-3-yl-, Hex-4-en-3-yl-, Hex-5-en-3-yl-, Hex-1-en-4-yl-, Hex-2-en-4-yl-, Hex-3-en-4-yl-, Hex-4-en-4-yl-, Hex-5-en-4-yl-, 4-Methyl-pent-1-en-3-yl-, 3-Methyl-pent-1-en-3-yl-, 2-Methyl-pent-1-en-3-yl-, 2,3-Dimethyl-but-1-en-3-yl-, 3,3-Dimethyl-but-1-en-2-yl- oder 2-Ethyl-but-1-en-3-yl-Gruppe,

[0010] Beispiele für die voranstehend in den Definitionen erwähnten C₂₋₆-Alkynylgruppen sind die Ethinyl-, 1-Propinyl-, 2-Propinyl-, 1-Butin-1-yl-, 1-Butin-3-yl-, 2-Butin-1-yl-, 3-Butin-1-yl-, 1-Pentin-1-yl-, 1-Pentin-3-yl-, 1-Pentin-4-yl-, 2-Pentin-1-yl-, 2-Pentin-3-yl-, 3-Pentin-1-yl-, 4-Pentin-1-yl-, 2-Methyl-1-butin-4-yl-, 3-Methyl-1-butin-1-yl-, 3-Methyl-1-butin-3-yl-, 1-Hexin-1-yl-, 2-Hexin-1-yl-, 3-Hexin-1-yl-, 4-Hexin-1-yl-, 5-Hexin-1-yl-, 1-Hexin-3-yl-, 1-Hexin-4-yl-, 1-Hexin-5-yl-, 2-Hexin-4-yl-, 2-Hexin-5-yl-, 3-Hexin-5-yl-, 3-Methyl-1-pentin-3-yl-, 4-Methyl-1-pentin-3-yl-, 3-Methyl-1-pentin-4-yl-, 4-Methyl-1-pentin-4-yl-, 4-Methyl-2-pentin-4-yl-, 4-Methyl-2-pentin-1-yl-, 2,2-Dimethyl-3-butin-1-yl- oder 2-Ethyl-3-butin-1-yl-Gruppe.

[0011] Eine 2. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen
A einen Rest der allgemeinen Formel



in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

R^{8a} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine C_{1-5} -Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkoxy-, C_{1-5} -Alkoxy- C_{1-5} -alkyl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-amino-, Amino- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylamino- C_{1-5} -alkyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-amino- C_{1-5} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{1-5} -Alkylcarbonylaminogruppe bedeutet, wobei bei den voranstehend genannten substituierten 5- bis 7-gliedrigen Resten A die gegebenenfalls mit R^{8a} als Substituenten eingeführten Heteroatome F, Cl, Br, I, O oder N nicht durch genau ein Kohlenstoffatom von einem Heteroatom aus der Gruppe N, O, S getrennt sind,

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

X^1 eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-NO_2$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe,

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

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist,

X^3 eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-NO_2$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

X^4 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

Ar einen aromatischen Ring ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrrolyl darstellt,

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

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

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

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

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

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Nitril-, Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-5} -Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Benzyloxy-, C_{1-5} -Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-carbonyloxy-, Carboxy- C_{1-5} -alkyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-carbonyl- C_{1-5} -alkyloxy-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, C_{1-5} -Alkylsulfinyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5} -Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-phosphoryl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-amino-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, oder eine N-(C_{1-5} -Alkylsulfonyl)- C_{1-5} -alkylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-ami-

nocarbonyl-, C₁₋₅-Alkoxy-carbonyl-, C₄₋₆-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₅-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₅-alkylgruppe, die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis dreifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino-, C₁₋₅-alkyl-amino-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, Mono-, Di- oder Trifluormethoxy-, Carboxy- und C₁₋₅-Alkyloxy-carbonylgruppen substituiert sein können, eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe, in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil eine Methylengruppe gegebenenfalls durch eine -N(R^{8c})-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -S(O)- oder -S(O)₂-Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, oder in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil zwei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, oder in der bei 6- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil drei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine substituierte -OC(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, mit der Maßgabe, dass eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe, in der zwei Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen ist, wobei eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl-C₁₋₅-alkyl- oder Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkylgruppe an einer oder zwei -CH₂-Gruppen durch jeweils eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, bedeutet, R⁵ ein Wasserstoffatom, eine C₂₋₆-Alkenyl- oder C₂₋₆-Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C₁₋₆-Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₅-Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein kann, bedeutet, oder R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bilden, wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -N(R^{8c})-, oder eine Carbonyl-, oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, und/oder zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, und/oder drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₆₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -OC(O)O-, -OC(O)N(R^{8b})-, -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche Halogenatome oder C₁₋₅-Alkyl-, Nitril-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, C₁₋₅-Alkylcarbonyloxy-, Carboxy-C₁₋₅-alkyl-, C₁₋₅-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₅-alkyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₅-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, oder N-(C₁₋₅-Alkylsulfonyl)-C₁₋₅-alkylaminogruppen substituiert sein können, wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Nitril-, Carboxy-C₁₋₅-alkyl-, C₁₋₅-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₅-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminocarbonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₅-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-aminosulfonyl-, C₃₋₆-Cycloalkyleniminosulfonylgruppen substituiert sein können, und 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch ein Fluoratom oder eine Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, C₁₋₅-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₅-Alkylsulfonyl)-C₁₋₅-alkylamino- oder C₃₋₆-Cycloalkylcarbonylamino-gruppen substituiert sein können, mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵ gebildete C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalke-

nylgruppe,

in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte $-\text{CH}_2-$ Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder

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

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

in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind,

ausgeschlossen ist,

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

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

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

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

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxygruppe, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(\text{C}_{1-3}$ -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,

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

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

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0012] Eine 3. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A einen Rest der allgemeinen Formel



m die Zahl 1 oder 2 ist.

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

R^{Bc} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe bedeutet,

X³ eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, C=NR^{8c}-, C=N-OR^{8c}-, C=N-CN- oder Sulfonylgruppe, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist.

Ar einen aromatischen Ring ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl darstellt.

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

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet.

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

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

eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C_{1,3}-alkyl- oder Heteroaryl-C_{1,3}-alkylgruppe,

die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis dreifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino-,

C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Mono-, Di- oder Trifluormethoxy-, Carboxy- und C₁₋₃-Alkyloxycarbonylgruppen substituiert sein können, bedeutet,

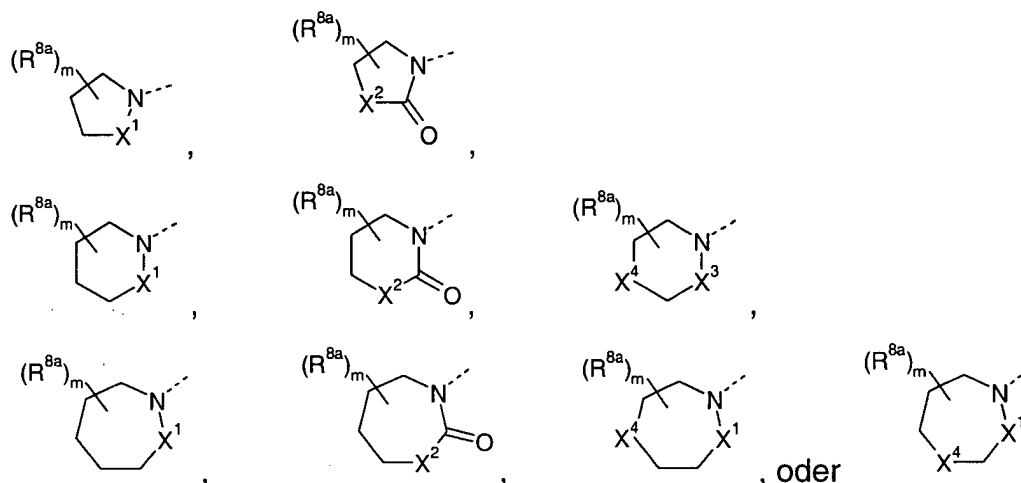
R⁵ ein Wasserstoffatom, eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkinylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C₁₋₄-Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C₁₋₃-Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein kann, bedeutet, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe bilden, wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Carbonyl-, Sulfonyl- oder -N(R^{8c})-Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, und/oder zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, und/oder drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₆₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -OC(O)O-, -OC(O)N(R^{8b})-, -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylaminogruppen substituiert sein können, wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können, und 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₄₋₈-Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R⁴ und R⁵ gebildete C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe, in der zwei Heteroatome im Cyclus aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte -CH₂-Gruppe voneinander getrennt sind, und/oder in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R⁴ und R⁵ angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder in der ein an die cyclische Gruppe gebundener Substituent, der sich dadurch auszeichnet, daß ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, ausgeschlossen ist, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, eine C₃₋₆-Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält, und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxygruppe, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₃₋₆-Cycloalkyleniminogruppe substituierter Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist, wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder

verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können, und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0013] Eine 4. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A einen Rest der allgemeinen Formel



bedeutet,

in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

R^{8a} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe bedeutet, wobei

bei den voranstehend genannten substituierten 5- bis 7-gliedrigen Resten A die gegebenenfalls mit R^{8a} als Substituenten eingeführten Heteroatome O oder N nicht durch genau ein Kohlenstoffatom von einem Heteroatom aus der Gruppe N, O, S getrennt sind,

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

X^1 eine Carbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe,

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

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist,

X^3 eine Carbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

X^4 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

Ar eine Phenyl- oder Pyridylgruppe darstellt,

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

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

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

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

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

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Nitril-, Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-5} -Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C_{1-5} -Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyloxy-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5} -Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-phosphoryl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-amino-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, oder eine N-(C_{1-5} -Alkylsulfonyl)- C_{1-5} -alkylaminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe,

die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis dreifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, C₁₋₃-Alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Mono-, Di- und Trifluormethoxygruppen substituiert sein können, bedeutet,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder

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

R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₈-Cycloalkylgruppe bilden, wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfonyl- oder -N(R^{8c})-Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, und/oder zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, und/oder drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₆₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -OC(O)O-, -OC(O)N(R^{8b})-, -N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})- oder -N(R^{8b})S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist,

wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppen substituiert sein können,

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

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

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

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

in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, ausgeschlossen ist,

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

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

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

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

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

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

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

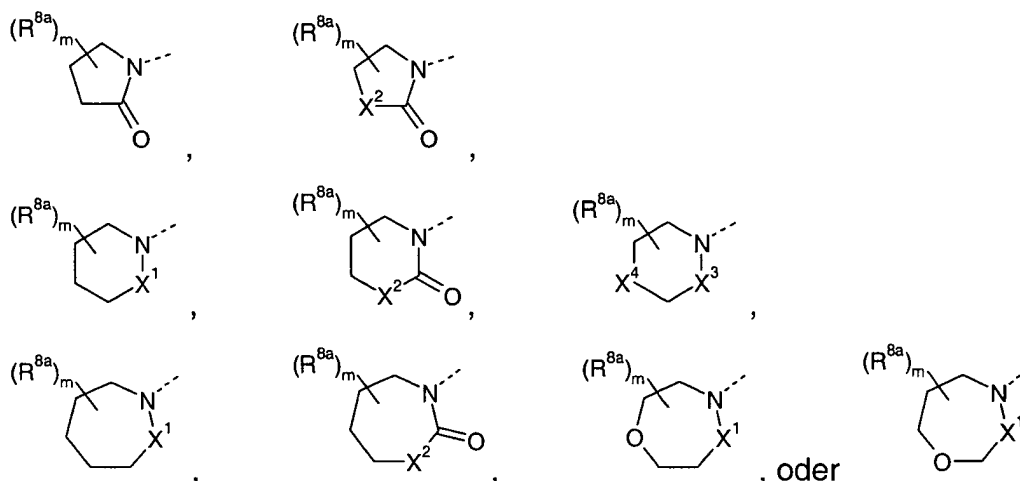
wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

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

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0014] Eine 5. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A einen Rest der allgemeinen Formel



bedeutet,

in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

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

X^1 eine Carbonyl-, $C=NH$, $C=N-OH$, $C=N-CN$ oder Sulfonylgruppe,

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe,

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

X^3 eine Carbonyl-, $C=NH$, $C=N-OH$, $C=N-CN$ oder Sulfonylgruppe,

X^4 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet,

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

Ar eine Phenyl oder Pyridylgruppe darstellt,

R^1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Methyl- oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,

R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfinyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-phosphorylgruppe substituiert sein kann,

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, Pyrazolyl, Tetrazolyl 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} -Alkylgruppen, substituiert sein kann, bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom oder

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-4} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe bilden, wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-8} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfonyl- oder $-N(R^{8c})$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, und/oder

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

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

wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-7} -Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe 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

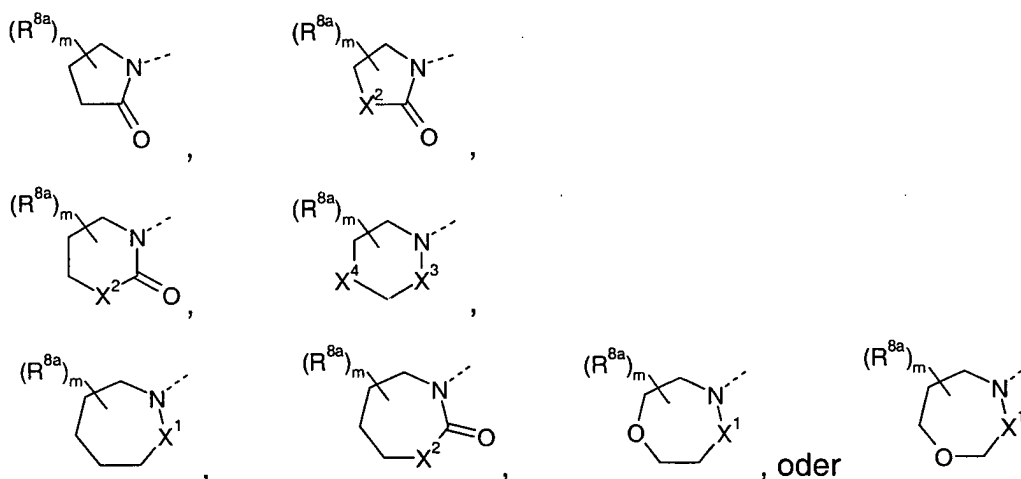
in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R^4 und R^5 angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

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

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,
wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können,
und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0015] Eine 6. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A einen Rest der allgemeinen Formel



bedeutet

in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

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

X^1 eine Carbonyl-, $C=NH$, $C=N-OH$, $C=N-CN$ oder Sulfonylgruppe,

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe,

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

X^3 eine Carbonyl-, $C=NH$, $C=N-OH$, $C=N-CN$ oder Sulfonylgruppe,

X^4 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet,

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

Ar eine Phenyl- oder Pyridylgruppe darstellt,

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

R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

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

die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkoxygruppe, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, C_{1-5} -Alkylsulfinyl-,

C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-phosphorylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl, Benzyl-, Heteroaryl- C_{1-2} -alkyl- oder C-verknüpfte Heteroarylgruppe wobei die Heteroarylgruppe

ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl, Furanyl, Pyrazolyl-, Tetrazolyl und Pyridinyl, und die

im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis zweifach durch gleiche oder unterschiedliche Substitu-

enten ausgewählt aus Chlor- oder Fluoratomen oder C_{1-3} -Alkylgruppen, substituiert sein kann,

bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, oder

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

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-6} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-N(R^{8c})$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5 gebildete C_{3-6} -Cycloalkylgruppe, 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, ausgeschlossen ist,

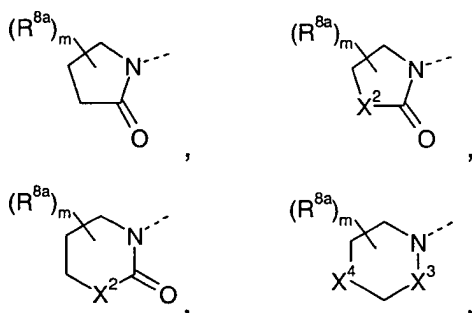
wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

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

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0016] Eine 7. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A einen Rest der allgemeinen Formel



bedeutet

in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

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

X^1 eine Carbonylgruppe,

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe,

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

X^3 eine Carbonylgruppe,

X^4 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet,

R^{8c} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet,

Ar eine Phenyl- oder Pyridylgruppe darstellt,

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

R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfinyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-phosphorylgruppe substituiert sein kann,

eine Heteroaryl- C_{1-2} -alkyl- oder C-verknüpfte Heteroarylgruppe wobei die Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl, Furanyl, Pyrazolyl-, Tetrazolyl und Pyridinyl,

bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe bilden, wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-6} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-N(R^{8c})$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5 gebildete C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

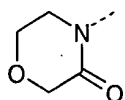
in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R^4 und R^5 angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind,

ausgeschlossen ist,

wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können, und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0017] Eine 8. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, entsprechend den Ansprüchen 1,2,3,4,5,6,7 in denen A und die $-N(R^3)-C(O)-C(R^4R^5)-NH-CO$ -Kette in einem 6-gliedrigen Aromaten oder Heteroaromaten Ar in 1,4-Stellung und in einem 5-gliedrigen Heteroaromaten Ar in 1,3-Stellung zueinander angeordnet sind.

[0018] Eine 9. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend eine der vorhin definierten Ausführungsformen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, in denen der Rest A die Gruppe



bedeutet.

[0019] Eine 10. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 entsprechend eine der vorhin definierten Ausführungsformen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 in denen weder R^4 noch R^5 Wasserstoff bedeuten.

[0020] Eine 11. Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend eine der vorhin definierten Ausführungsformen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 in denen R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine cyclische Gruppe bilden, wobei bevorzugt diese cyclische Gruppe eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe oder eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe ist, die jeweils wie in der 5., 6. oder 7. Ausführungsform definiert ist.

[0021] Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt, sowohl als deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze:

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-brom-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-butyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methylsulfanyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methylsulfinyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methylsulfonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methylsulfanyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methylsulfinyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methylsulfonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-dimethoxyphosphoryl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methoxycarbonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-hydroxycarbonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-(tetrazol-5-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-phenyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-(pyridin-3-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(pyridin-3-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(1H-imidazol-4-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(1H-1-methylimidazol-4-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(1H-1-methylpyrazol-3-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(furan-2-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methoxymethyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methylsulfanylmethyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-trifluormethyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[6-fluor-3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-cyclobut-1-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-cyclopent-1-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-cyclohex-1-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-brom-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-oxetan-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-thietan-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1,1-dioxo-thietan-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{5-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-2-oxo-1,3-dioxinane-5-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{5-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-2-oxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-acetyl-3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-aceti-
din-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[5-(3-oxo-morpholin-4-yl)-pyridyl-2-carbamoyl]-tetrahydrofu-
ran-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofu-
ran-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-5-methyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetra-
hydrofuran-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-4-methyl-oxazolidin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-tetra-
hydrofuran-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-4,4-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-tetra-
hydrofuran-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-5,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetra-
hydrofuran-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofu-
ran-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofu-
ran-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-methyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetra-
hydrofuran-3-yl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenylcarbamo-
yl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl)-phenylcarba-
moyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-tetrahydropyrimidin-1-yl)-phenylcarba-
moyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenylcarbamo-
yl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylcarbamo-
yl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(1,1-dioxo-perhydro-1,2-thiazin-2-yl)-phenylcar-
bamoyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenylcarbamo-
yl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-imino-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-
yl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-imino-perhydroazepin-1-yl)-phenylcarbamo-
yl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(5-oxo-perhydro-1,4-oxazepin-4-yl)-phenylcarb-
amoyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazepin-3-yl)-phenylcarb-
amoyl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-chlor-4-(5-cyanimino-perhydro-1,4-oxazepin-4-yl)-phenylcarbamo-
yl]-ethyl}-amid
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(5-hydroxyimino-perhydro-1,4-oxazepin-4-yl)-phenylcarb-
amoyl]-ethyl}-amid

[0022] Gegenstand der Erfindung sind auch physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den vorhin definierten Ausführungsformen und Beispiele.

[0023] 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.

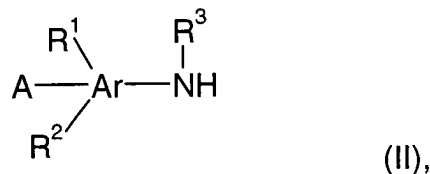
[0024] Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer Verbindung oder ein physiologisch verträgliches Salz einer Verbindung gemäß den vorhin definierten Ausführungsformen und Beispiele, zur Herstellung eines Arzneimittels mit einem inhibitorischen Effekt auf Faktor Xa und/oder einem inhibitorischen Effekt auf verwandte Serinproteasen.

[0025] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekenn-

zeichnet, 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.

[0026] Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

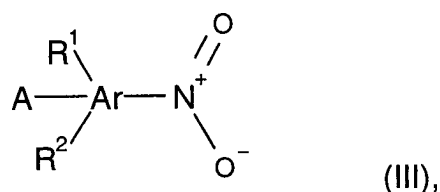
(a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A und R¹ bis R³ wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind:

1) Darstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der R³ ein Wasserstoffatom bedeutet und A, R¹ und R² wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind:

i) Reduktion der Nitrogruppe einer Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

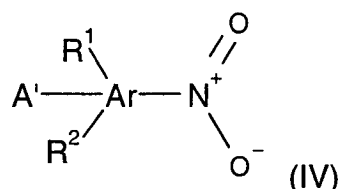


in der A, R¹ und R² wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind:

[0027] 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-C₁₋₅-Alkylmorpholin, N-C₁₋₅-Alkylpiperidin, N-C₁₋₅-Alkylpyrrolidin, Triethylamin, Pyridin, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C, vorzugsweise jedoch zwischen 0 und 150°C, durchgeführt.

[0028] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) können folgendermaßen erhalten werden:

a) Selektive Oxidation von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV):



in der A' eine gegebenenfalls weitere Heteroatome enthaltende, substituierte Cycloalkyleniminogruppe darstellt und R¹ und R² wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind:

[0029] Die Oxidation einer dem Stickstoff benachbarten Methylengruppe wird beispielsweise mit Oxidationsmitteln wie Kaliumpermanganat, Kaliumchromat, Kaliumdichromat, Chrom(VI)oxid, Quecksilber(II)chlorid, Se-

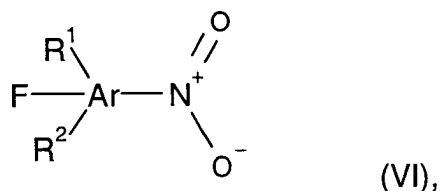
len(IV)oxid, Blei(IV)oxid, Blei(II,IV)oxid, Kaliumperoxomonosulfat, Wasserstoffperoxid, Natriumhypochlorit, gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie Nickel(II)chlorid, Cobalt(II)chlorid, Ruthenium(III)chlorid, Osmium(VIII)oxid, Vanadium(IV)oxid und/oder in Gegenwart eines Kronenethers wie 18-Krone-6, in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Ameisensäure, Essigsäure, Ethylacetat, Benzol, Pyridin, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, gegebenenfalls unter 2-Phasen-Bedingungen in Gegenwart eines geeigneten Phasentransfer-Katalysators wie beispielsweise Tetrabutylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumbromid, Benzyl-triethyl-ammoniumchlorid oder Methyltrioctyl-ammoniumchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Natriumhydrogensulfat, Natriumdihydrogenphosphat und/oder einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Pyridin, Kaliumphosphat, Dikaliumhydrogenphosphat oder Natriumacetat bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C , vorzugsweise jedoch zwischen 0 und 150°C durchgeführt. Beispielsweise kann diese Umsetzung wie beschrieben bei J. H. Markgraf, C. A. Stickney, J. Heterocycl. Chem. 2000, 37(1), 109, durchgeführt werden.

[0030] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) können folgendermaßen erhalten werden:

a)i) Nucleophile Substitution mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A' eine gegebenenfalls weitere Heteroatome enthaltende Cycloalkyleniminogruppe darstellt, am Aromaten der allgemeinen Formel



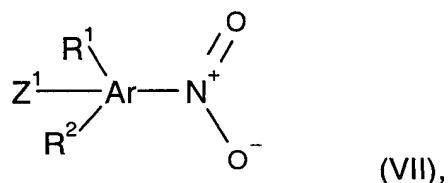
in der R^1 und R^2 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind.

[0031] Die nucleophile Substitution wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glykol, Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Tetralin, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan 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 , gegebenenfalls zweckmäßigerweise in Gegenwart von Basen wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natrium-ethanolat, Kaliumhexamethyldisilazan, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid durchgeführt.

a)ii) Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A' eine gegebenenfalls weitere Heteroatome enthaltende Cycloalkyleniminogruppe darstellt, am Aromaten der allgemeinen Formel

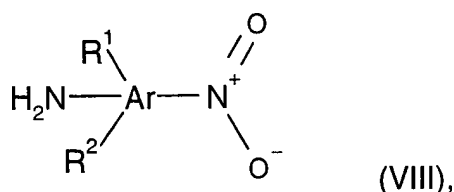


in der R^1 und R^2 wie im Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind und Z^1 ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine Triflatgruppe darstellen.

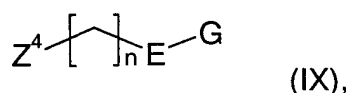
[0032] Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Benzol, Toluol, Xylol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, tert.-Butyl-methyl-ether, Ethylenglykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Tetralin, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlormethan, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C , vorzugsweise jedoch zwischen 0 und 150°C , zweckmäßigerweise in Gegenwart von Übergangsmetall-Katalysatoren wie Nickel auf Aktivkohle, Palladiumkohle, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0),

Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0), Palladium(II)acetat, Palladium(II)chlorid, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(tricyclohexylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(triethylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(tri-o-tolylphosphin)-palladium(II)-chlorid, gegebenenfalls in Gegenwart von Liganden wie Triphenylphosphin, Tri-o-tolylphosphin, Tri-tert.-butylphosphin, 1,3-Bis-(diphenylphosphino)-propan, 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-dinaphthyl, 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen, Xantphos, und zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natrium-tert.-butylat, Kalium-tert.-butylat, Natrium-tert.-butyldimethyl-silanoat, Kaliumhexamethyldisilazan, Lithiumdiisopropylamid, Kaliumcarbonat, Rubidiumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Kaliumphosphat, Natriumhydrid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Komplexbildners wie 18-Krone-6-Ether sowie zweckmäßigerweise unter Anwendung einer Inertgasatmosphäre (beispielsweise Stickstoff oder Argon) und gegebenenfalls unter Druck durchgeführt.

b) Acylierung/Sulfonylierung und Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^1 und R^2 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

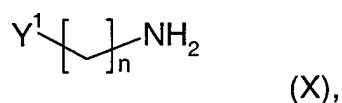


in der E eine Carbonyl-, Oxycarbonyl-, Sulfonyl- oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom einer wie in Ausführungsform 1 erwähnten substituierten Sulfamoylgruppe, G ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine Anhydrid-, C_{1-5} -Alkoxy- oder Benzotriazoloxylgruppe oder E und G zusammen eine Isocyanato- oder Cyano-Gruppe und Z^4 eine nucleofuge Austrittsgruppe, beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Tosylat-, Triflat- oder Mesylatgruppe, darstellen und n eine Zahl zwischen 2 und 5 ist, wobei einzelne Methylengruppen gemäß der in Ausführungsform 1 erwähnten Beschreibung zusätzlich substituiert oder durch Heteroatome ausgetauscht sein können, und anschließende intramolekulare Cyclisierung durch Alkylierung des anilidischen Stickstoffs unter Abspaltung der nucleofugen Austrittsgruppe Z^4 .

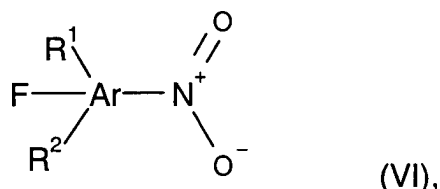
[0033] Die Acylierung/Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glykoldimethylether, Diethylen glykoldimethylether, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Tetralin, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, 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 , zweckmäßigerweise in Gegenwart von Basen wie Pyridin, Triethylamin, p-Dimethylaminopyridin, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriummethanolat, Natriumethanolat oder basischem Ionenaustauscher durchgeführt.

[0034] Die nachfolgende intramolekulare Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glykoldimethylether, Diethylen glykoldimethylether, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Methylenchlorid, Tetrachlormethan, 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 , zweckmäßigerweise in Gegenwart von Basen wie Pyridin, Triethylamin, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumhydrid, Kaliumhexamethyldisilazan oder Lithiumdiisopropylamid durchgeführt.

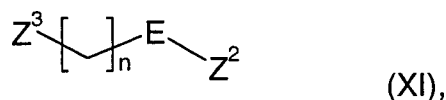
c) Nucleophile Substitution mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der Y^1 eine gegebenenfalls durch eine entsprechende Schutzgruppe blockierte Hydroxyl-, Amino- oder Thiol-Funktion und n eine Zahl zwischen 0 und 4 darstellt, am Aromaten der allgemeinen Formel



in der R^1 und R^2 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind, und nachfolgendem Ringschluß durch Reaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

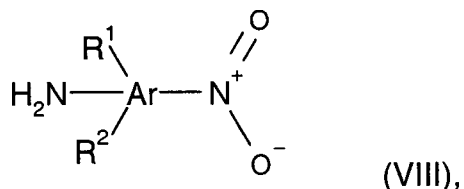


in der Z^2 und Z^3 nucleofuge Austrittsgruppen wie Chlor-, Brom- oder Iodatome oder Triflat-, Mesylat- oder Tosylatgruppen, E die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und n eine Zahl zwischen 0 und 4 darstellt, wobei einzelne Methylengruppen gemäß der Beschreibung in Ausführungsform 1 substituiert oder durch gegebenenfalls substituierte Heteroatome oder andere Gruppierungen ersetzt sein können.

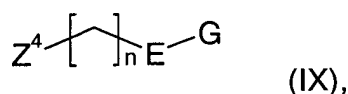
[0035] Die initiale nucleophile aromatische Substitution wird beispielsweise wie unter (a) 1) i) a)i) beschrieben geführt. Es schließt sich gegebenenfalls die Deblockierung der nucleophilen Gruppe Y^1 nach literaturbekannten Verfahren bzw. wie allgemein weiter unten beschrieben an.

[0036] Die Umsetzung der dabei entstandenen Verbindung mit der Verbindung der allgemeinen Formel (X) wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidin, Tetralin, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, 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 , zweckmäßigerweise in Gegenwart von Basen wie Pyridin, Triethylamin, p-Dimethylaminopyridin, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriummethanolat, Natriummethanolat oder basischem Ionenaustauscher durchgeführt.

d) Alkylierung und nachfolgende Acylierung/Sulfonylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^1 und R^2 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



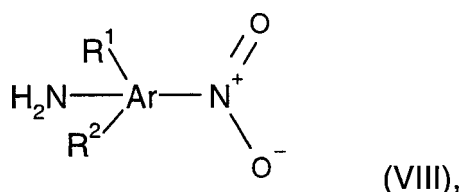
in der E eine Carbonyl-, Oxycarbonyl-, Sulfonyl- oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom einer wie in Ausführungsform 1 erwähnten substituierten Sulfamoylgruppe, G ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine Anhydrid-, C_{1-5} -Alkoxy- oder Benzotriazoloxycygruppe oder E und G zusammen eine Isocyanogruppe und Z^4 eine nucleofuge Austrittsgruppe, beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Tosylat-, Triflat- oder Mesylatgruppe, darstellen und n eine Zahl zwischen 2 und 5 ist, wobei einzelne Methylengruppen gemäß der in Ausführungsform 1 erwähnten Beschreibung zusätzlich substituiert oder durch Heteroatome ausgetauscht sein können, und anschließende intramolekulare Cyclisierung durch Alkylierung des anilidischen Stickstoffs unter Abspaltung der nucleofugen Austrittsgruppe Z^4 .

[0037] Die Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Methylenchlorid, Tetrachlormethan, 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 , zweckmäßigerweise in Gegenwart von Basen wie Pyridin, Triethylamin, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriummethanolat, Natri-

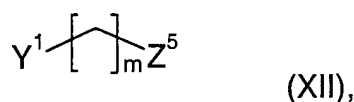
umethanolat, Natriumhydrid, Kaliumhexamethyldisilazan oder Lithiumdiisopropylamid durchgeführt.

[0038] Die nachfolgende intramolekulare Acylierung/Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glykoldimethylether, Diethylen-glykoldimethylether, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Tetralin, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Methylen-chlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, N-Ethyl-diisopropylamin, N-C₁₋₅-Alkylmorpholin, N-C₁₋₅-Alkylpiperidin, N-C₁₋₅-Alkylpyrrolidin, Triethylamin, Pyridin, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C, vorzugsweise jedoch zwischen 0 und 150°C, zweckmäßigerweise in Gegenwart von Basen wie Pyridin, Triethylamin, p-Dimethylaminopyridin, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriummethanolat, Natriummethanolat oder basischem Ionenaustauscher durchgeführt.

e) Sequentielle Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

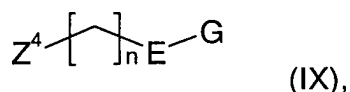


in der R¹ und R² wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der Z⁵ eine nucleofuge Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Brom- oder Chloratom oder eine Tosylat-, Triflat- oder Mesylatgruppe, Y¹ eine gegebenenfalls durch eine geeignete Schutzgruppe blockierte nucleophile Gruppe wie eine Hydroxy- oder eine gegebenenfalls wie oben beschrieben substituierten Aminogruppe und m eine Zahl zwischen 2 und 5 darstellen, wobei einzelne Methylengruppen gemäß der in Ausführungsform 1 erwähnten Beschreibung zusätzlich substituiert oder durch Heteroatome ausgetauscht sein können,

mit nachfolgender Acylierung/Sulfonylierung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

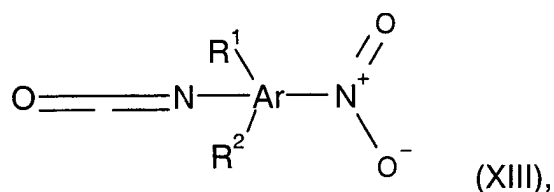


in der E eine Carbonyl-, Oxycarbonyl-, Sulfonyl- oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom einer wie in Ausführungsform 1 erwähnten substituierten Sulfamoylgruppe, G ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine Anhydrid-, C₁₋₅-Alkoxy- oder Benzotriazoloxo-Gruppe oder E und G zusammen eine Isocyanato- oder Cyano-Gruppe und Z⁴ eine nucleofuge Gruppe, beispielsweise ein Brom- oder Chloratom oder eine Tosylat-, Triflat- oder Mesylatgruppe, darstellen und n eine Zahl zwischen 2 und 5 ist, wobei einzelne Methylengruppen gemäß der in Ausführungsform 1 erwähnten Beschreibung zusätzlich substituiert oder durch Heteroatome ausgetauscht sein können,

und anschließende intramolekulare Cyclisierung durch Alkylierung der gegebenenfalls vorher deblockierten nucleophilen Gruppe Y¹ unter Abspaltung der nucleofugen Austrittsgruppe Z⁴.

[0039] Sowohl die nötigen Alkylierungen als auch die Acylierung/Sulfonylierung können analog den unter (a) 1) i) b) bzw. (a) 1) i) d) beschriebenen Bedingungen durchgeführt werden.

f) Carbamoylierung/Harnstoffbildung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R¹ und R² wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind, und die durch literaturbekannte Verfahren aus Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII), beispielsweise durch Umsetzen mit Phosgen in Toluol, erhalten werden kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der Z⁶ eine nucleofuge Austrittsgruppe, beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Tosylat-, Triflat- oder Mesylatgruppe, und E eine Hydroxyl-, Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminofunktion darstellt und n eine Zahl zwischen 2 und 4 ist, wobei einzelne Methylengruppen zusätzlich gemäß der in Ausführungsform 1 erwähnten Beschreibung substituiert sein können, und anschließende intramolekulare Cyclisierung durch Alkylierung des anilidischen Stickstoffs unter Abspaltung der nucleofugen Austrittsgruppe Z⁶.

[0040] Die Carbamoylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glykoldimethylether, Diethylen glykoldimethylether, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Tetralin, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, N-Ethyl-diisopropylamin, N-C₁₋₅-Alkylmorpholin, N-C₁₋₅-Alkylpiperidin, N-C₁₋₅-Alkylpyrrolidin, Triethylamin, Pyridin, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C, vorzugsweise jedoch zwischen 0 und 150°C, durchgeführt.

[0041] Die nachfolgende intramolekulare Alkylierung wird beispielsweise analog wie unter (a) 1) i) b) beschrieben durchgeführt.

ii) Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A eine wie im Ausführungsform 1 erwähnt definiert ist, am Aromaten der allgemeinen Formel



in der R¹ und R² wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind und Z¹ ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine Triflatgruppe darstellen.

[0042] Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Benzol, Toluol, Xylol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, tert.-Butyl-methyl-ether, Ethylenglykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Tetralin, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlormethan, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C, vorzugsweise jedoch zwischen 0 und 200°C, zweckmäßigerweise in Gegenwart von Übergangsmetall-Katalysatoren wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0), Palladium(II)acetat, Palladium(II)chlorid, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(tricyclohexylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(triethylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(tri-o-tolylphosphin)-palladium(II)-chlorid, gegebenenfalls in Gegenwart von Liganden wie Triphenylphosphin, Tri-o-tolylphosphin, Tri-tert.-butylphosphin, 1,3-Bis-(diphenylphosphino)-propan, 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-dinaphthyl, 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen, Xantphos, oder beispielsweise in Gegenwart eines Übergangsmetall-Katalysators wie Kupfer(I)-iodid, Kupfer(I)-bromid oder Kupfer(I)-acetat und zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base wie Tetramethylguanidin, Tetramethylethylendiamin oder N,N'-Dimethylethylendiamin und zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base wie Natriummethanolat, Natriummethanolat, Natrium-tert.-butylat, Kalium-tert.-butylat, Natrium-tert.-butyldimethyl-silanoat, Kaliumhexamethyldisilazan, Lithiumdiisopropylamid, Kaliumcarbonat, Rubidiumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Kaliumphosphat, Natriumhydrid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Komplexbildners wie 18-Krone-6-Ether sowie zweckmäßigerweise unter Anwendung einer Inertgasatmosphäre (beispielsweise Stickstoff oder Argon) und gegebenenfalls unter Druck durchgeführt.

2) Darstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der R³ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet und A und R¹ bis R³ wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind:

Reduktive Aminierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der R³ ein Wasserstoffatom bedeutet und A und R¹ bis R³ wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind:

[0043] Die Umsetzung mit dem entsprechenden R³-Aldehyd (Formaldehyd bzw. Paraformaldehyd für R³ Methyl, Acetaldehyd bzw. Paraldehyd für R³ Ethyl, Propionaldehyd für R³ Propyl) wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, tert.-Butyl-methyl-ether, Ethylenglykoldimethylether, Diethylenglykoldimethyl-

lether, Sulfolan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Tetralin, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlormethan, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C , vorzugsweise jedoch zwischen -10 und 150°C , gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natrium-tert.-butylat, Kalium-tert.-butylat, Natrium-tert.-butyldimethyl-silanoat, Kaliumhexamethyldisilazan, Lithiumdiisopropylamid, Kaliumcarbonat, Rubidiumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Kaliumphosphat, Natriumhydrid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Komplexbildners wie 18-Krone-6-Ether durchgeführt, gefolgt von Reduktion des dabei entstehenden Imids durch Hydrierung mit Wasserstoff, beispielsweise unter einem Druck zwischen 0.5 und 100 bar, vorzugsweise jedoch zwischen 1 und 50 bar, zweckmäßigerweise in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Raney-Nickel, Palladiumkohle, Platinoxid, Platin auf Mineralfaser oder Rhodium, oder mit komplexen Hydriden wie Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C , vorzugsweise jedoch zwischen 0 und 150°C .

3) Darstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der R^1 bis R^3 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind und die gemäß der Definition für A Thiocarbonyl- oder gegebenenfalls entsprechend substituierte Iminogruppen im Ring enthalten:

i) Thionylierung der entsprechenden Carbonyl-analogen Verbindung der allgemeinen Formel (XV), gegebenenfalls mit nachfolgender Alkylierung des Schwefels und Umsetzung mit einem entsprechend substituierten Amin (beispielsweise Methylamin, Hydroxylamin, Acetoxyamin, Methoxyamin, Cyanamid oder entsprechende analoge Verbindungen), und nachfolgende Kupplung der erhaltenen Verbindung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI) gemäß Beschreibung (a) 1) ii)

[0044] Die Thionierung wird beispielsweise zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Heptan, Benzol, Toluol, Xylol, Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, N-Methylpyrrolidinon, oder aber N-Ethyl-diisopropylamin, N-C₁₋₅-Alkylmorpholin, N-C₁₋₅-Alkylpiperidin, N-C₁₋₅-Alkylpyrrolidin, Triethylamin, Pyridin, mit Reagentien wie beispielsweise Phosphorpentasulfid, 2,2-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid (Lawessons Reagents) oder Reagentien gemischen wie beispielsweise Phosphoroxychlorid gefolgt von 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilathian, Trifluorsulfonsäure-anhydrid gefolgt von Schwefelwasserstoff, oder der Mischung von Schwefelwasserstoff, Chlortrimethylsilan und Lithium-diisopropylamid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Pyridin, Triethylamin beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C , vorzugsweise jedoch zwischen -10 und 150°C , durchgeführt.

[0045] Eine etwaig sich anschließende Alkylierung der entsprechenden Thiocarbonylverbindungen wird beispielsweise zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Heptan, Benzol, Toluol, Xylol, Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol, Pyridin, Wasser, Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, Aceton, Butanon, Acetonitril oder Nitromethan, gegebenenfalls unter 2-Phasen-Bedingungen unter Zugabe eines Phasentransferkatalysators wie Tetrabutyl-ammoniumchlorid, Tetrabutyl-ammonium-bromid, Methyl-trioctyl-ammonium-chlorid oder Aliquat 336 mit Reagentien wie beispielsweise Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat, Diethylsulfat oder Trimethyloxonium-tetrafluoroborat gegebenenfalls zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Pyridin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-C₁₋₅-Alkylmorpholin, N-C₁₋₅-Alkylpiperidin, N-C₁₋₅-Alkylpyrrolidin, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C , vorzugsweise jedoch zwischen -10 und 150°C , durchgeführt. Die auf eine Alkylierung folgende Umsetzung mit einer Amino-Verbindung zur Darstellung des entsprechenden Imins wird beispielsweise zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Heptan, Benzol, Toluol, Xylol, Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol, Pyridin, Wasser, Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, Aceton, Butanon, Acetonitril oder Nitromethan, mit entsprechenden Reagentien je nach Substitution des Imins wie beispielsweise Ammoniak, Natriumamid, Hydroxylamin, Methoxyamin, Ethoxyamin, Propoxyamin, Acetoxyamin oder Cyanamid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Pyridin, Triethylamin und gegebenenfalls unter Druck beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C , vorzugsweise jedoch zwischen -20 und 120°C , durchgeführt.

ii) Thionylierung der entsprechenden Carbonyl-analogen Verbindung der allgemeinen Formel (III), die nach den unter (a) 1) i) a), b), c), d) und e) beschriebenen Verfahren erhalten werden kann, gegebenenfalls mit nachfolgender Alkylierung des Schwefels und Umsetzung mit einem entsprechend substituierten Amin (beispielsweise Methylamin, Hydroxylamin, Acetoxyamin, Methoxyamin, Cyanamid oder entsprechende analoge Verbindungen), und nachfolgende Reduktion der Nitrogruppe gemäß der unter (a) 1) i) beschriebenen

Verfahren, gegebenenfalls mit nachfolgender reduktiver Aminierung nach unter (a) 2) beschriebenen Verfahren.

[0046] Die Thionylierung sowie die sich gegebenenfalls anschließenden Umsetzung zur Alkylierung und Iminbildung können analog den unter (a) 3) i) beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

iii) Thionylierung der entsprechenden Carbonyl-analogen Verbindung der allgemeinen Formel (II), die nach den unter (a) 1) i), ii), iii) und (a) 2) beschriebenen Verfahren erhalten werden kann, gegebenenfalls mit nachfolgender Alkylierung des Schwefels und Umsetzung mit einem entsprechend substituierten Amin (beispielsweise Methylamin, Hydroxylamin, Acetoxylamin, Methoxyamin, Cyanamid oder entsprechende analoge Verbindungen), wobei bei einer etwaig sich anschließenden Alkylierung die vorhandene anilinische Aminogruppe zweckmäßigerweise durch geeignete Schutzgruppen blockiert ist, die nach Umsetzung zum Imin abgespalten werden.

[0047] Die Thionylierung sowie die sich gegebenenfalls anschließenden Umsetzung zur Alkylierung und Iminbildung können analog den unter (a) 3) i) beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

4) Darstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der R^1 bis R^3 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind und die gemäß der Definition für A gegebenenfalls entsprechend substituierte Iminogruppen im Ring enthalten:

i) Alkylierung der Carbonyl-analogen Verbindungen der allgemeinen Formel (XV) und nachfolgend Umsetzung mit einem entsprechend substituierten Amin (beispielsweise Methylamin, Hydroxylamin, Acetoxylamin, Methoxyamin, Cyanamid oder entsprechende analoge Verbindungen), und nachfolgende Kupplung der erhaltenen Verbindung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI) gemäß Beschreibung (a) 1) ii)

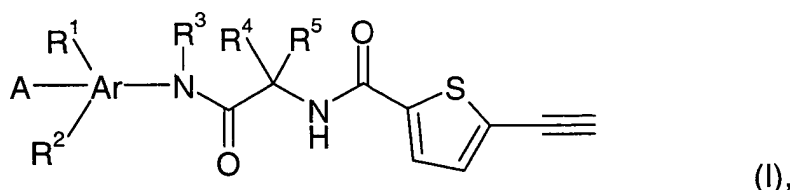
[0048] Die Alkylierung sowie die folgende Umsetzung mit einer Amino-Verbindung zur Darstellung des entsprechenden Imins kann wie unter (a) 3) i) beschrieben durchgeführt werden.

ii) Alkylierung der Carbonyl-analogen Verbindungen der allgemeinen Formel (III), die nach den unter (a) 1) i) a), b), c), d) und e) beschriebenen Verfahren erhalten werden kann, und nachfolgend Umsetzung mit einem entsprechend substituierten Amin (beispielsweise Methylamin, Hydroxylamin, Acetoxylamin, Methoxyamin, Cyanamid oder entsprechende analoge Verbindungen), und nachfolgende Reduktion der Nitrogruppe gemäß der unter (a) 1) i) beschriebenen Verfahren, gegebenenfalls mit nachfolgender reduktiver Aminierung nach unter (a) 2) beschriebenen Verfahren.

[0049] Die Alkylierung sowie die folgende Umsetzung mit einer Amino-Verbindung zur Darstellung des entsprechenden Imins kann wie unter (a) 3) i) beschrieben durchgeführt werden.

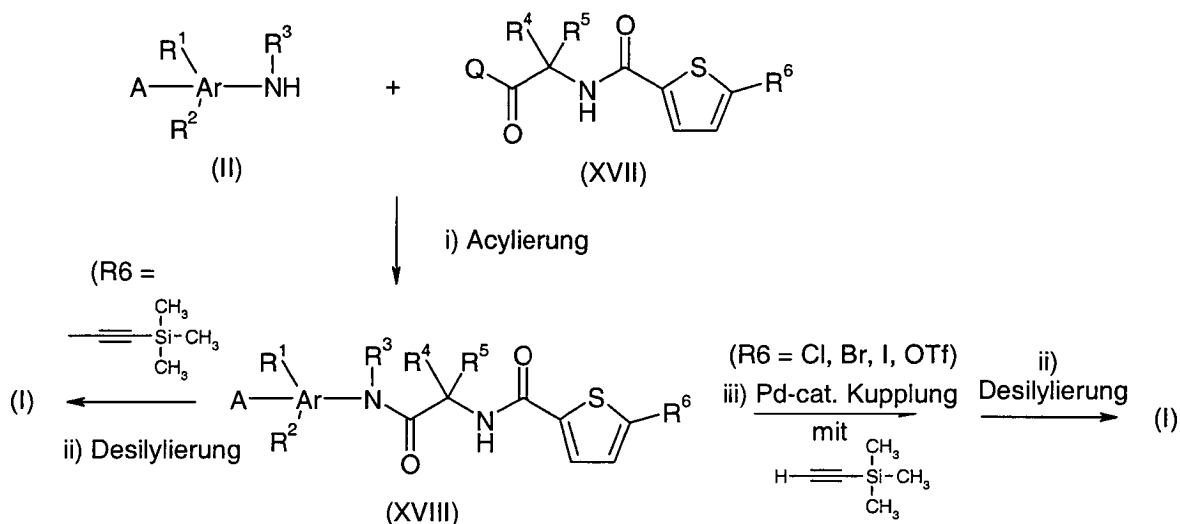
5) Eine Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet und A, R^1 und R^2 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind kann aber auch in Analogie zu den in WO 2004/76429 bzw. in WO2004/65369 dargelegten Synthesestrategien hergestellt werden.

(b) Die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel

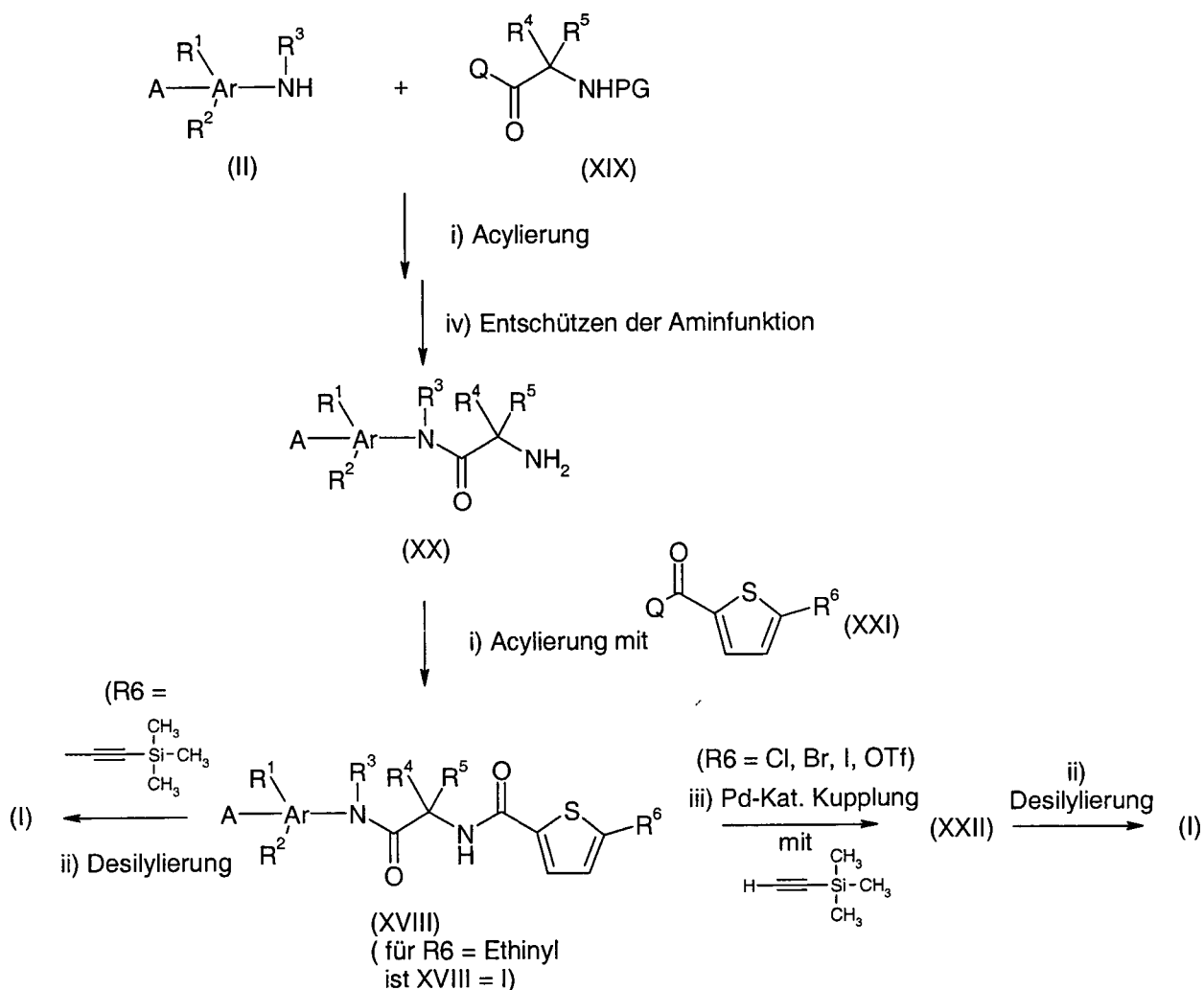


in der A, Ar und R^1 bis R^5 wie in Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind, kann beispielsweise nach einem der folgenden Formelschemata 1 und 2 aus II hergestellt werden:

Schema 1



Schema 2



wobei

R6 ein Chlor, Brom- oder Iodatome oder eine Trifluormethansulfonyl-Trimethylsilylethynyl- oder eine Ethynylgruppe darstellt, und

Q eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Alkoxycarbonyloxy- oder Acyloxygruppe darstellt und

PG ein Wasserstoffatom oder eine literaturbekannte Schutzgruppe der Aminofunktion wie beispielsweise eine

tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder eine Trifluoracetylgruppe darstellt

[0050] Die in Schema 1 und 2 beschriebenen Reaktionsstufen i) -iv) können auf die in den Beispielen beschriebene Weise oder nach literaturbekannten Bedingungen beispielsweise wie folgt durchgeführt werden:

i) Acylierung eines Amins (II) oder (XX) mit einer gegebenenfalls aktivierten Carbonsäure (XVII) beziehungsweise (XIX) oder (XXI)

[0051] 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.

[0052] 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, N,M-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/Camphersulfonsäure (analog Helvetica Chimica Acta 1986, 1153), N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumtetrafluorborat/N-Methylmorpholin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumtetrafluorborat/N-Ethyl-diisopropylamin, O-Pentafluorophenyl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat/Triethylamin, N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C , durchgeführt werden.

[0053] Die Acylierung kann jedoch auch in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Dichlormethan, Trichlormethan, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Hexamethyldisiloxan, Acetonitril, N-Ethyl-diisopropylamin, N-C₁₋₅-Alkylmorpholin, N-C₁₋₅-Alkylpiperidin, N-C₁₋₅-Alkylpyrrolidin, Triethylamin, Pyridin, in Gegenwart von 4-Trifluormethyl-benzoesäure-anhydrid, Silbertriflat und Titan(IV)chlorid, zweckmäßigerweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molsieb, Natriumsulfat, Magnesiumsulfat, oder in Gegenwart von 4-Trifluormethyl-benzoesäure-anhydrid und Ytterbium(III)triflat, wobei dem Lösungsmittelgemisch auch Wasser beigelegt werden kann, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -30 und 250°C , vorzugsweise jedoch zwischen 0 und 150°C , durchgeführt (I. Shiina, M. Miyashita, M. Nagai, T. Mukaiyama; Heterocycles 1995, 40 (1), 141-148.).

[0054] Weitere Verfahren zur Amidkupplung sind beispielsweise in P.D. Bailey, I.D. Collier, K.M. Morgan in "Comprehensive Functional Group Interconversions", Vol. 5, Seite 257ff., Pergamon 1995 beschrieben.

ii) Desilylierung einer silylierten Ethinylverbindung (XVIII) oder (XXII)

[0055] Die Abspaltung eines Trimethylsilylrestes erfolgt beispielsweise in Wasser, einem wässrigen Lösemittelemisch oder einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Natriummethylat. Zur Abspaltung in organischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dichlormethan, eignen sich auch Fluoridreagenzien, wie z.B. Tetrabutylammoniumfluorid oder Kaliumfluorid.

iii) Palladium- katalysierte Kupplung von Trimethylacetylen mit einer Verbindung (XVIII) in der R6 ein Chlor, Brom oder Iodatome oder eine Trifluormethylsulfonylgruppe bedeutet:

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid oder einem Lösungsmittelgemisch in Gegenwart eines Palladium-Katalysators wie beispielsweise Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid, Palladium(II)-[1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-chlorid oder Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) in Gegenwart einer tertiären oder anorganischen Base wie Triethylamin, N-Isopropyl-diethylamin, Kalium-tert.butylat, Natriumcarbonat oder Cäsiumcarbonat und in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Kupferhalogenid wie Kupfer(I)iodid und bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C , vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 90°C unter Argon- oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt (siehe auch K. Sonogashira, Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3, Seite 52ff., Pergamon Press, Oxford 1991).

iv) Abspaltung einer Aminoschutzgruppe

[0056] 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.

[0057] 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.

[0058] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden. Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Methoxy-, Benzyloxy-, Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe, als Schutzrest für eine Ethinylgruppe die Trimethylsilyl-, Diphenylmethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl- oder eine 1-Hydroxy-1-methyl-ethylgruppe in Betracht.

[0059] Weitere Schutzgruppen und deren Abspaltung sind in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 und 1999 beschrieben.

[0060] 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.

[0061] 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.

[0062] 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.

[0063] Die Abspaltung einer Methoxygruppe erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart Bortribromid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -35 und -25°C.

[0064] Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

[0065] 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.

[0066] 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.

[0067] 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.

[0068] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

[0069] 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 mindestens zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

[0070] 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 (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

[0071] 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.

[0072] 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.

[0073] 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.

[0074] Die im Experimentellen Teil angeführten Verbindungen wurden auf ihre Wirkung auf die Hemmung des Faktors Xa wie folgt untersucht:

Methodik:

[0075] 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 IC₅₀ 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 Reaktionsansatz
 Testsubstanz: Endkonzentration 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 μ Mol/l

Durchführung:

[0076] 10 μ l einer 23.5-fach konzentrierteren Ausgangslösung der Testsubstanz bzw. Lösungsmittel (Kontrolle), 175 μ l TRIS/HSA-Puffer und 25 μ l Faktor Xa-Gebrauchslösung von 65.8 U/L werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 25 μ l 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.

[0077] Alle getesteten Verbindungen zeigten IC_{50} -Werte, die kleiner als 100 μ mol/L sind.

[0078] Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind im allgemeinen gut verträglich.

[0079] 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. 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 Aktivatorn 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.

[0080] 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 $\times$ täglich.

[0081] 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, Milchezucker, 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, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

[0082] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne diese jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Experimenteller Teil

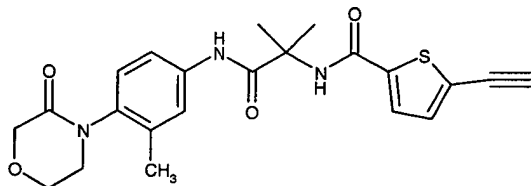
[0083] Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel Schmelzpunkte, IR-, UV-, ^1H -NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R_f -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. 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 (MATREXTM, 35–70 μm) verwendet. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Stereoisomere oder um Enantiomeren/Diastereomeren-gemische handelt.

[0084] In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Boc	tert.-Butoxycarbonyl
DIPEA	N-Ethyl-diisopropylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	N,N-Dimethylformamid
Pd(dppf)Cl_2	Palladium(II)-[1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-chlorid
ges.	gesättigt
i.Vak.	im Vakuum
konz.	Konzentriert
NMM	N-Methyl-morpholin
NMP	N-Methyl-pyrrolidin-2-on
quant.	quantitativ
R_f	Retentionsfaktor
R_t	Retentionszeit
rac.	Racemisch
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
tert.	tertiär

Beispiel 1

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid



(a) 2-N-Boc-Amino-isobuttersäure-N'[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid

[0085] Eine Lösung aus 1.52 g (7.50 mmol) 2-N-Boc-Amino-isobuttersäure in 5.0 ml DMF wird unter Rühren mit 1.10 ml (10.0 mmol) NMM und 2.57 g (8.00 mmol) TBTU versetzt, 5 min gerührt und anschließend wird 1.55 g (7.5 mmol) 3-Methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-anilin zugegeben. Nach 5 h werden weitere 0.13 g 2-N-Boc-Amino-isobuttersäure zugegeben, es wird weitere 15 min bei 30°C gerührt und in Eiswasser gegossen. Es wird Natriumbicarbonatlösung versetzt, und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessiv mit ges. Bicarbonatlösung, mit 0.25 M KHSO_4 -Lösung und ges. NaCl -Lösung ge-

waschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach dem Konzentrieren i.Vak. erhält man leicht verunreinigte Titelverbindung.

Rohausbeute: 92 %

R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol = 9:1)

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ (391.46)

Massenspektrum:

$(\text{M}+\text{H})^+ = 392$

(b) 2-Amino-isobuttersäure-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid

[0086] Eine Suspension aus 8.95 g (22.9 mmol) 2-N-Boc-Amino-isobuttersäure-N'-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid wird 1 h mit 135 ml 6-molarer Salzsäure in 30 ml Dioxan gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether gewaschen, in Eis/Ammoniak-Lösung gegossen und 6 × mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und i. Vak. konzentriert.

Rohausbeute: 83 %

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Ethylacetat/Ethanol = 9:1 + 1 % konz. Ammoniak-Lösung)

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (291.35)

Massenspektrum:

$(\text{M}+\text{H})^+ = 292$

(c) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]carbamo-yl}-ethyl}-amid

[0087] Eine Lösung aus 0.642 g (3.10 mmol) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure in 2.0 ml DMF wird unter Rühren mit 0.770 ml (7.00 mmol) NMM und 1.06 g (3.3 mmol) TBTU versetzt, 5 min gerührt und anschließend wird 0.900 g (3.10 mmol) 2-Amino-isobuttersäure-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid zugegeben. Nach 4 h wird in Eiswasser gegossen, mit Natriumbicarbonatlösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessiv mit ges. Bicarbonatlösung, mit 0.25 M KHSO_4 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach dem Konzentrieren i.Vak. wird mit Diethylether versetzt, die Kristalle werden abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 91 %

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

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$ (480.38)

Massenspektrum:

$(\text{M}+\text{H})^+ = 480/482$ (Bromisotope)

(d) 5-(2-Trimethylsilylethynyl)-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]carbamo-yl}-ethyl}-amid

[0088] Eine Lösung aus 1.00 g (2.08 mmol) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]carbamo-yl}-ethyl}-amid, 40 mg (0.208 mmol) Kupfer(I)iodid, 0.62 g (4.16 mmol) Natriumiodid und 0.044 ml (0.416 mmol) N,N-Dimethylethylen-1,2-diamin in 2.5 ml Dioxan wird 20 h bei 100°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt mit konz. Ammoniak und Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Essigester extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. konzentriert. Das Rohprodukt (0.86 g) wird direkt weiter umgesetzt. Eine Suspension aus dem obigen Rohprodukt (0.86 g), 0.45 ml (3.26 mmol) Trimethylsilylacetylen und 0.68 ml (4.8 mmol) Triethylamin in 10 ml Acetonitril/20 ml THF wird mehrmals mit Argon gesättigt und mit 67 mg (0.082 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ und 15 mg (0.082 mmol) Kupfer(I)iodid versetzt. Die zunächst rotbraune Suspension wird nach ca. 15 min zitronengelb. Nach 16 h Rühren wird mit Essigester verdünnt, mit 5%-Ammoniaklösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. konzentriert.

Ausbeute: 78 % (2 Stufen)

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSi}$ (497.68)

Massenspektrum:

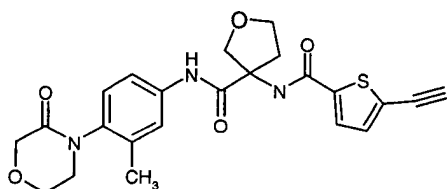
$(\text{M}+\text{H})^+ = 498$

e) 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

[0089] Eine Mischung aus 0.81 g (1.63 mmol) 5-(2-Trimethylsilylethynyl)-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid und 0.57 g (1.79 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat in 30 ml Methylenchlorid wird 2 h gerührt und anschließend wird die organische Phase 3 × mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Methylecnchlorid → Methylenchlorid:Ethanol 25:1).
 Ausbeute: 85 %
 R_f -Wert: 0.52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)
 $C_{22}H_{23}N_3O_4S$ (425.502)
 Massenspektrum:
 $(M+H)^+ = 426$
 $(M-H)^- = 424$

Beispiel 2

(a) 3-Boc-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-N-[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid



(a) 3-Boc-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-N-[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid

[0090] Hergestellt analog Beispiel 1a aus 3-Boc-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure und 3-Methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-anilin mit TBTU und NMM in DMF.
 Ausbeute: 60 %
 R_f -Wert: 0.53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1 + Ammoniak)
 $C_{21}H_{29}N_3O_6$ (419.47)
 Massenspektrum:
 $(M-H)^- = 418$

(b) 3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid

[0091] 760 mg (1.81 mmol) 3-Boc-amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid werden bei Raumtemperatur in ethanolischer Salzsäure gelöst und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i. Vak. erhält man die Titelverbindung als HCl-Salz.
 Ausbeute: 720 mg (quantitativ)
 R_f -Wert: 0.76 (RP-8-Kieselgel; MeOH:5%NaCl-Lösung 6:4)
 $C_{16}H_{21}N_3O_4 \cdot 2HCl$ (392.28/319.36)
 Massenspektrum:
 $(M+H)^+ = 320$

(c) 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure

[0092] Eine Lösung von 9.93 g (39 mmol) Ethyl-5-(2-trimethylsilyl)ethynylthiophencarbonsäure (Herstellung s. WO1996/03407) in 50 ml Ethanol wird mit 200 ml 2M NaOH 4 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird i. Vak. konzentriert, mit Wasser versetzt und 2 × mit Methylenchlorid extrahiert. Die Wasserphase wird mit HCl angesäuert, gekühlt und der ausfallende Niederschlag abgesaugt.
 Ausbeute: 4.8 g (80%)
 R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Methylenchlorid:MeOH 95:5)
 $C_7H_4O_4S \cdot 2HCl$ (152.17)
 Massenspektrum:
 $(M-H)^- = 151$

(d) 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

[0093] Hergestellt analog Beispiel 1a aus 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure und 3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid mit TBTU und NMM in DMF.

Ausbeute: 74 %

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₂₃H₂₃N₃O₅S (453.512)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 454

(M-H)⁻ = 452

Beispiel 3

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

[0094] Hergestellt analog Beispiel 1a aus 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure und 2-Amino-3-methoxy-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-propionsäureamid mit TBTU und NMM in DMF.

Ausbeute: 62 %

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1 + 1 Tropfen Ammoniak)

C₂₂H₂₃N₃O₅S (441.501)

Massenspektrum:

(M+H)⁺ = 442

(M-H)⁻ = 440

[0095] Analog werden hergestellt:

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-brom-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-butyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methylsulfanyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methylsulfinyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methylsulfonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methylsulfanyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methylsulfinyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methylsulfonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-dimethoxyphosphoryl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methoxycarbonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-hydroxycarbonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-(tetrazol-5-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-propyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-phenyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-(pyridin-3-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(pyridin-3-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

yl]-methyl)-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(1H-imidazol-4-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(1H-1-methylimidazol-4-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(1H-1-methylpyrazol-3-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(furan-2-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-methyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methoxymethyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methylsulfanylmethyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-trifluormethyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[6-fluor-3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-cyclobut-1-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-cyclopent-1-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-cyclohex-1-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-brom-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-oxetan-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-thietan-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1,1-dioxo-thietan-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{5-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-2-oxo-1,3-dioxinane-5-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{5-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-2-oxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-acetyl-3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-aceticin-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[5-(3-oxo-morpholin-4-yl)-pyridyl-2-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-5-methyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-4-methyl-oxazolidin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-4,4-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-5,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

ahydrofuran-3-yl)-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-methyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-tetrahydropyrimidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(1,1-dioxo-perhydro-1,2-thiazin-2-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-imino-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-imino-perhydroazepin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(5-oxo-perhydro-1,4-oxazepin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazepin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-chlor-4-(5-cyanimino-perhydro-1,4-oxazepin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(5-hydroxyimino-perhydro-1,4-oxazepin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid

[0096] 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:

[0097] 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:

[0098] Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

[0099] Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel C

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50.0 mg
(2) Milchzucker	98.0 mg
(3) Maisstärke	50.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>
	215.0 mg

Herstellung:

[0100] (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.

[0101] 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	<u>4.0 mg</u>
	600.0 mg

Herstellung:

[0102] (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.

[0103] 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	<u>2.0 mg</u>
	160.0 mg

Herstellung:

[0104] (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

[0105] 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	<u>4.0 mg</u>
	430.0 mg

Herstellung:

[0106] (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

[0107] Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel G

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

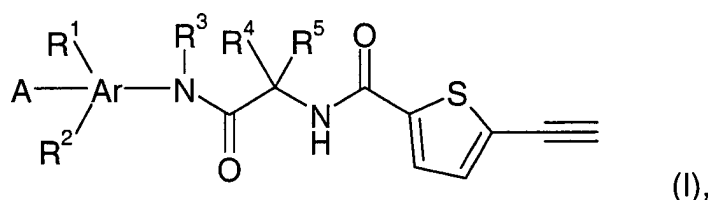
Wirkstoff	100.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840.0 mg</u>
	2000.0 mg

Herstellung:

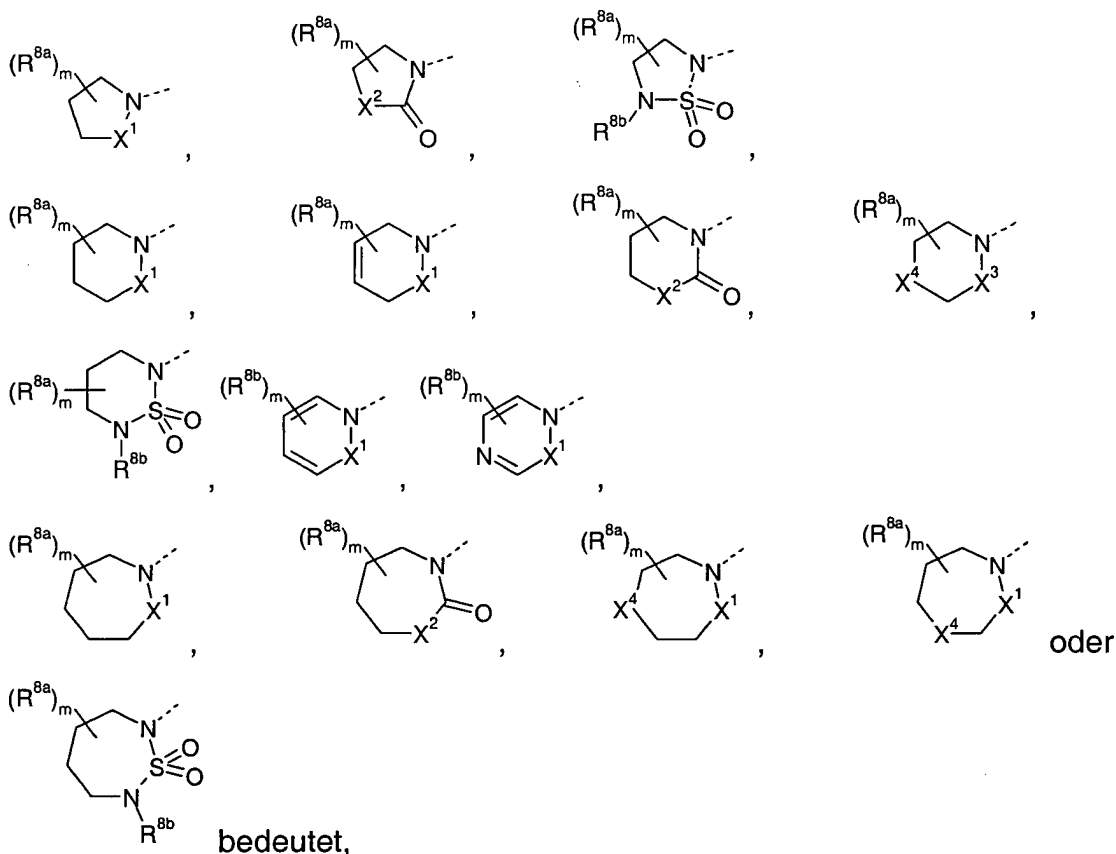
[0108] Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel



dadurch gekennzeichnet, dass
A einen Rest der allgemeinen Formel



in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

R^{8a} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine C_{1-5} -Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkoxy-, C_{1-5} -Alkoxy- C_{1-5} -alkyl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-amino-, Amino- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylamino- C_{1-5} -alkyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-amino- C_{1-5} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{1-5} -Alkylcarbonylaminogruppe bedeutet, wobei bei den voranstehend genannten substituierten 5- bis 7-gliedrigen Resten A die gegebenenfalls mit R^{8a} als Substituenten eingeführten Heteroatome F, Cl, Br, I, O oder N nicht durch genau ein Kohlenstoffatom von einem Heteroatom aus der Gruppe N, O, S getrennt sind,

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

X^1 eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-NO_2$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe,

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

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist,

X^3 eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-NO_2$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

X^4 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

Ar einen aromatischen Ring ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl darstellt,

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

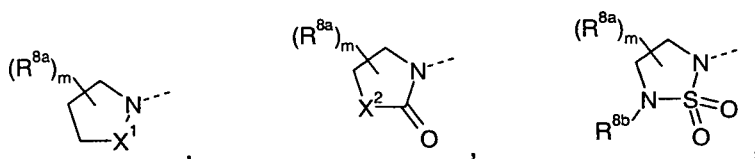
R^2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet,

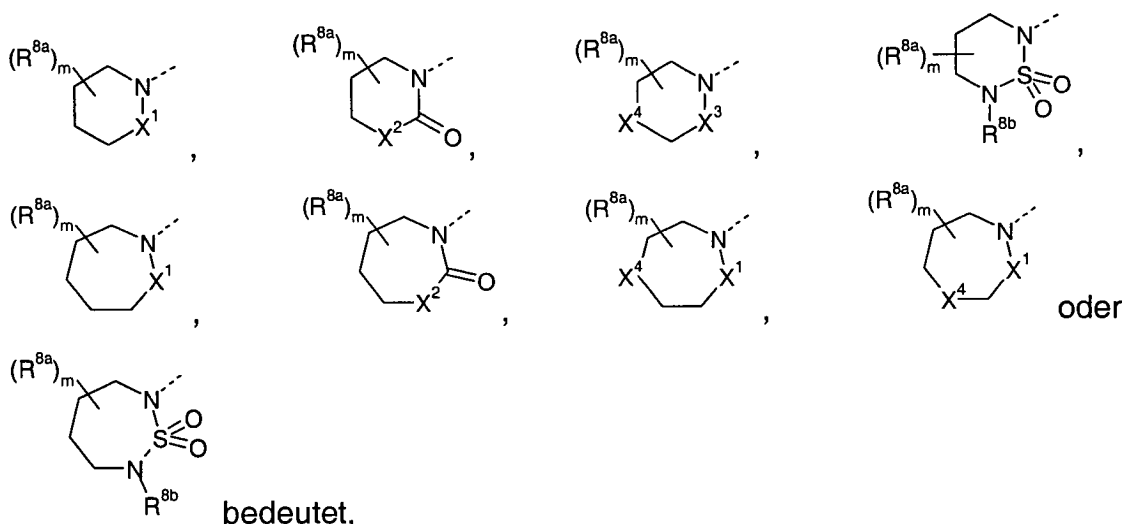
R^3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet,
 R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander
 ein Wasserstoffatom, eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkynylgruppe,
 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,
 wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Nitril-, Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-5} -Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Allyloxy-, Propargyloxy-, Benzyloxy-, C_{1-5} -Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyloxy-, Carboxy- C_{1-5} -alkyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl- C_{1-5} -alkyloxy-, Mercapto-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Amino-carbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5} -Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-phosphoryl-, 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} -Cycloalkylcarbonylamino-Gruppe substituiert sein kann, eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkoxycarbonyl-, C_{4-6} -Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl- C_{1-5} -alkyl- oder 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 Halogenatomen, C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino-, 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} -Alkyloxycarbonylgruppen substituiert sein können, eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl- C_{1-5} -alkyl- oder Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkylgruppe, in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil eine Methylengruppe gegebenenfalls durch eine $-N(R^{8c})$ -Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-S(O)$ - oder $-S(O)_2$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, oder in der bei 4- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil zwei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine $-C(O)N(R^{8b})$ - oder $-S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, oder in der bei 6- bis 7-gliedrigen Cyclen im cyclischen Teil drei benachbarte Methylengruppen zusammen gegebenenfalls durch eine substituierte $-OC(O)N(R^{8b})$ - oder $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})$ - oder $-N(R^{8b})S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, mit der Maßgabe, dass eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl- C_{1-5} -alkyl- oder Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkylgruppe, in der zwei Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff durch genau eine gegebenenfalls substituierte $-CH_2$ -Gruppe voneinander getrennt sind, abgeschlossen ist, wobei eine wie oben definierte 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl- C_{1-5} -alkyl- oder Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkylgruppe an einer oder zwei $-CH_2$ -Gruppen durch jeweils eine oder zwei C_{1-5} -Alkylgruppen substituiert sein kann, bedeutet, oder R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-8} -Cycloalkyl- oder C_{3-8} -Cycloalkenylgruppe bilden, wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-8} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-N(R^{8c})$ -, oder eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, und/oder zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C_{4-8} -Cycloalkylgruppe zusammen durch eine $-C(O)N(R^{8b})$ - oder $-S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein können, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, und/oder drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C_{6-8} -Cycloalkylgruppe zusammen durch eine $-OC(O)O$ -, $-OC(O)N(R^{8b})$ -, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})$ - oder $-N(R^{8b})S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein können, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C_{3-8} -Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche Halogenatome oder C_{1-5} -Alkyl-, Nitril-, Hydroxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-, C_{1-5} -Alkylcarbonyloxy-, Carboxy- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5} -Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonyl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-amino-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, N-(C_{1-5} -Alkylsulfonyl)- C_{1-5} -alkylamino- oder C_{3-6} -Cycloalkylcarbonylamino-Gruppen substituiert sein können, wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-8} -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} -Alkyloxycar-

bonyl-, 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 substituiert sein können, und 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{4-8} -Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch ein Fluoratom oder eine Hydroxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-, C_{1-5} -Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, 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_{3-8} -Cycloalkyl- oder C_{3-8} -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 Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, ausgeschlossen ist, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-5} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl-, Amino- C_{2-3} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylamino- C_{2-3} -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl-, eine C_{3-6} -Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält, und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-5} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-5} -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, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist, wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können, und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

A einen Rest der allgemeinen Formel





in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

R^{8a} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine C_{1-5} -Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkoxy-, C_{1-5} -Alkoxy- C_{1-5} -alkyl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-amino-, Amino- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylamino- C_{1-5} -alkyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-amino- C_{1-5} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{1-5} -Alkylcarbonylaminogruppe bedeutet, wobei bei den voranstehend genannten substituierten 5- bis 7-gliedrigen Resten A die gegebenenfalls mit R^{8a} als Substituenten eingeführten Heteroatome F, Cl, Br, I, O oder N nicht durch genau ein Kohlenstoffatom von einem Heteroatom aus der Gruppe N, O, S getrennt sind,

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

X^1 eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-NO_2$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe,

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

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist,

X^3 eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-NO_2$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

X^4 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

Ar einen aromatischen Ring ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl darstellt,

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

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

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

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

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

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Nitril-, Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-5} -Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Benzyloxy-, C_{1-5} -Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-carbonyloxy-, Carboxy- C_{1-5} -alkyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-carbonyl- C_{1-5} -alkyloxy-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, C_{1-5} -Alkylsulfinyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5} -Alkylaminosulfonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-phosphoryl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-amino-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, oder eine N- $(C_{1-5}$ -Alkylsulfonyl)- C_{1-5} -alkylaminogruppe substituiert sein kann,

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

eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl- C_{1-5} -alkyl- oder 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 Halogenatomen, C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino-, 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} -Alkyloxy-carbonylgruppen substituiert sein können,

eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyl-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyl- C_{1-5} -alkyl- oder Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkylgruppe,

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

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

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

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

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

bedeutet,

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

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

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-5} -Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, substituiert sein kann,

bedeutet, oder

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

wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-8} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-N(R^{8c})$ -, oder eine Carbonyl-, oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, und/oder

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

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

wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C_{3-8} -Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch jeweils ein oder zwei gleiche oder unterschiedliche Halogenatome oder C_{1-5} -Alkyl-, Nitril-, Hydroxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-, C_{1-5} -Alkylcarbonyloxy-, Carboxy- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl- C_{1-5} -alkyl-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5} -Alkylaminosulfonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonyl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-amino-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, oder N- $(C_{1-5}$ -Alkylsulfonyl)- C_{1-5} -alkylaminogruppen substituiert sein können,

wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-8} -Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch 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 substituiert sein können,

und 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{4-8} -Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch ein Fluoratom oder 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_{3-8} -Cycloalkyl- oder C_{3-8} -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 angebonden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, und/oder

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

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

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

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

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

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

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

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

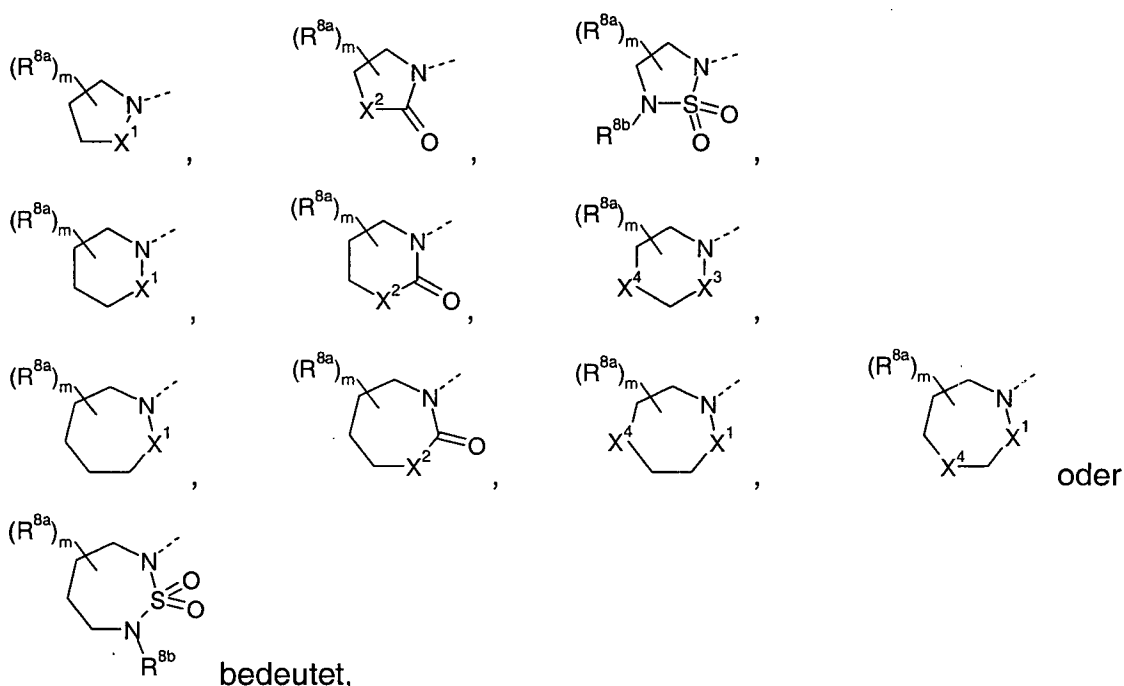
wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

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

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

A einen Rest der allgemeinen Formel



in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

R^{8a} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoff- oder ein Fluoratom oder eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylaminogruppe bedeutet, wobei bei den voranstehend genannten substituierten 5- bis 7-gliedrigen Resten A die gegebenenfalls mit R^{8a} als Substituenten eingeführten Heteroatome F, O oder N nicht durch genau ein Kohlenstoffatom von einem Heteroatom aus der Gruppe N, O, S getrennt sind,

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

X¹ eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, C=NR^{8c}-, C=N-OR^{8c}-, C=N-CN- oder Sulfonylgruppe,

R^{8c} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe bedeutet,

X² ein Sauerstoffatom oder eine -NR^{8b}-Gruppe, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist,

X³ eine Carbonyl-, Thiocarbonyl-, C=NR^{8c}-, C=N-OR^{8c}-, C=N-CN- oder Sulfonylgruppe, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

X⁴ ein Sauerstoffatom oder eine -NR^{8c}-Gruppe bedeutet, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

Ar einen aromatischen Ring ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrrolyl darstellt,

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

R² ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R³ ein Wasserstoffatom bedeutet,

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

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

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

eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis dreifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Mono-, Di- oder Trifluormethoxy-, Carboxy- und C₁₋₃-Alkyloxycarbonylgruppen substituiert sein können, bedeutet,

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

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe,

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

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

wobei eine der Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Carbonyl-, Sulfonyl- oder -N(R^{8c})-Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, und/oder zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C₄₋₈-Cycloalkylgruppe zusammen durch eine -C(O)N(R^{8b})- oder -S(O)₂N(R^{8b})-Gruppe ersetzt sein können, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, und/oder

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

wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylcarbonyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylaminogruppen substituiert sein können, wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C₃₋₈-Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

und 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{4-8} -Cycloalkenylgruppe, die nicht durch eine Doppelbindung an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sind, gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5 gebildete C_{3-8} -Cycloalkyl- oder C_{3-8} -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 Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder

in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, ausgeschlossen ist,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl-, Phenyl-, Amino- C_{2-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{2-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl-, eine C_{3-6} -Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-5} -Alkyloxygruppe, Amino-, C_{1-5} -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,

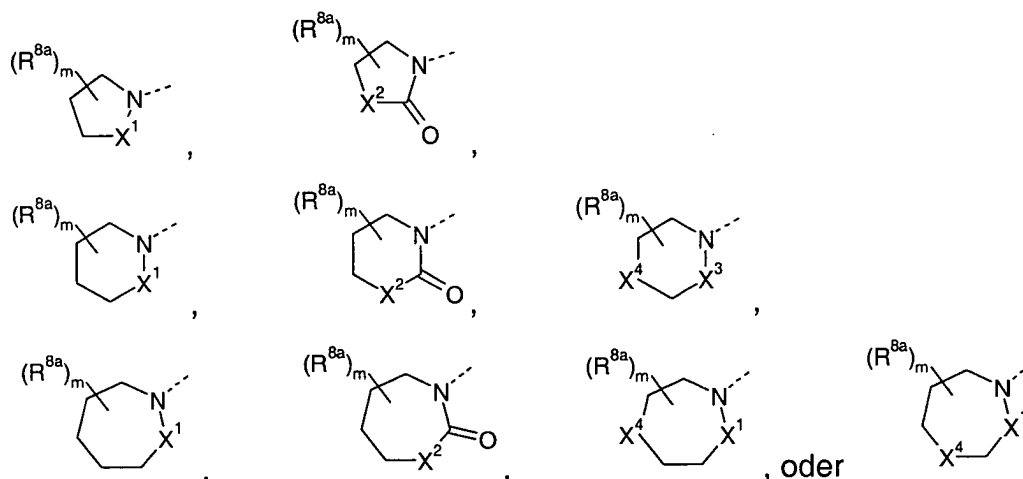
wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist,

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

und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach. Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

A einen Rest der allgemeinen Formel



bedeutet,

in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

R^{8a} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-5} -alkyl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe bedeutet, wobei bei den voranstehend genannten substituierten 5- bis 7-gliedrigen Resten A die gegebenenfalls mit R^{8a} als Substituenten eingeführten Heteroatome O oder N nicht durch genau ein Kohlenstoffatom von einem Heteroatom aus der Gruppe N, O, S getrennt sind,

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

X^1 eine Carbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe,

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

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist,

X^3 eine Carbonyl-, $C=NR^{8c}$ -, $C=N-OR^{8c}$ -, $C=N-CN$ - oder Sulfonylgruppe, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

X^4 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

Ar eine Phenyl- oder Pyridylgruppe darstellt,

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

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

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

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

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

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-5} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Nitril-, Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, wobei die Wasserstoffatome der C_{1-5} -Alkyloxygruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C_{1-5} -Alkylcarbonyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyloxy-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-5} -Alkylaminosulfonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6} -Cycloalkyleniminosulfonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-phosphoryl-, Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-amino-, C_{1-5} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-5} -Alkylsulfonylamino-, oder eine N- $(C_{1-5}$ -Alkylsulfonyl)- C_{1-5} -alkylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe,

die im Phenyl- oder Heteroarylteil gegebenenfalls ein- bis dreifach durch gleiche oder unterschiedliche Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, C_{1-3} -Alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Mono-, Di- und Trifluormethoxygruppen substituiert sein können,

bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom oder

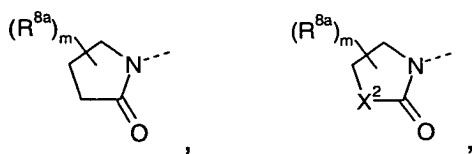
eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-4} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

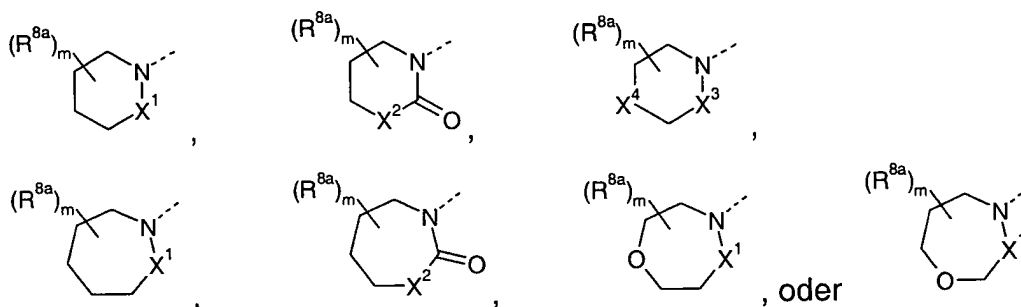
R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe bilden, wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-8} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine Sulfonyl- oder $-N(R^{8c})$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, und/oder zwei direkt benachbarte Methylengruppen einer C_{4-8} -Cycloalkylgruppe zusammen durch eine $-C(O)N(R^{8b})$ - oder $-S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein können, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, und/oder drei direkt benachbarte Methylengruppen einer C_{6-8} -Cycloalkylgruppe zusammen durch eine $-OC(O)O$ -, $-OC(O)N(R^{8b})$ -, $-N(R^{8b})C(O)N(R^{8b})$ - oder $-N(R^{8b})S(O)_2N(R^{8b})$ -Gruppe ersetzt sein können, wobei R^{8b} wie vorhin definiert ist, wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-8} -Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-5} -Alkyloxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, C_{1-5} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppen substituiert sein können, mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5 gebildete C_{3-8} -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 Halogenatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind, ausgeschlossen ist, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl-, Amino- C_{2-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{2-3} -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl-, eine C_{3-6} -Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-5} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält, und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine 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, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist, wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl-, Alkynyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Di-alkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können, und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

A einen Rest der allgemeinen Formel





bedeutet,

in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

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

X^1 eine Carbonyl-, $C=NH$, $C=N-OH$, $C=N-CN$ oder Sulfonylgruppe,

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe,

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

X^3 eine Carbonyl-, $C=NH$, $C=N-OH$, $C=N-CN$ oder Sulfonylgruppe,

X^4 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet,

R^{8c} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, oder eine C_{1-4} -Alkyloxycarbonylgruppe bedeutet,

Ar eine Phenyl oder Pyridylgruppe darstellt,

R^1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Methyl- oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,

R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-5} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfinyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-phosphorylgruppe substituiert sein kann,

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, Pyrazolyl-, Tetrazolyl 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} -Alkylgruppen, substituiert sein kann, bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom oder

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe bedeutet, wobei die Wasserstoffatome der geradkettigen oder verzweigten C_{1-4} -Alkylgruppe gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluoratome, ersetzt sein können, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe bilden, wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-8} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfonyl- oder $-N(R^{8c})$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist, und/oder

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

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

wobei 1 bis 2 Kohlenstoffatome einer C_{3-7} -Cycloalkylgruppe gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-5} -Alkyloxy- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe 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 Sauerstoff- oder Stickstoffatom direkt an die cyclische Gruppe gebunden ist, von einem anderen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, mit Ausnahme der Sulfongruppe, durch genau eine, gegebenenfalls substituierte, Methylengruppe getrennt ist, und/oder

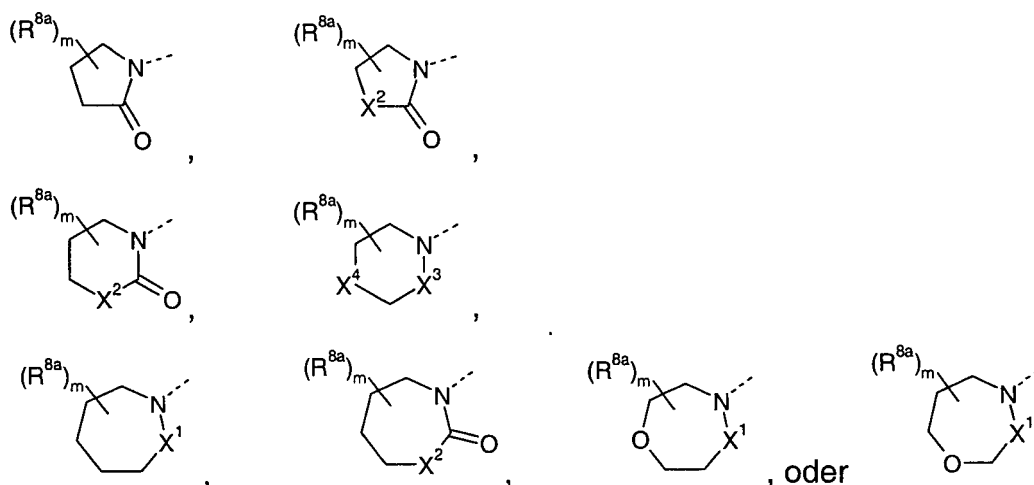
in der zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verbunden sind,

ausgeschlossen ist,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist, wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können, und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

A einen Rest der allgemeinen Formel



bedeutet

in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

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

X^1 eine Carbonyl-, $C=NH$, $C=N-OH$, $C=N-CN$ oder Sulfonylgruppe,

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe,

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

X^3 eine Carbonyl-, $C=NH$, $C=N-OH$, $C=N-CN$ oder Sulfonylgruppe,

X^4 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet,

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

Ar eine Phenyl- oder Pyridylgruppe darstellt,

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

R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

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

die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkoxygruppe, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, C_{1-5} -Alkylsulfinyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-phosphorylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl, Benzyl-, Heteroaryl- C_{1-2} -alkyl- oder C-verknüpfte Heteroarylgruppe wobei die Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl, Furanyl, Pyrazolyl-, Tetrazolyl 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} -Alkylgruppen, substituiert sein kann,

bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe bilden, wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-6} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-N(R^{8c})$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

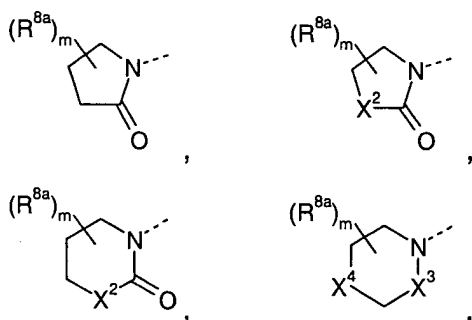
mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5 gebildete C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

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, ausgeschlossen ist, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter dem voranstehend in den Definitionen erwähnten Ausdruck „Halogenatom“ ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Iod zu verstehen ist, wobei die in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können und die Alkylgruppen in den voranstehend genannten dialkylierten Resten, beispielsweise die Dialkylaminogruppen, gleich oder verschieden sein können, und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

A einen Rest der allgemeinen Formel



bedeutet

in der

m die Zahl 1 oder 2 ist,

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

X^1 eine Carbonylgruppe,

X^2 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8b}$ -Gruppe,

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

X^3 eine Carbonylgruppe,

X^4 ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^{8c}$ -Gruppe bedeutet,

R^{8c} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet,

Ar eine Phenyl- oder Pyridylgruppe darstellt,

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

R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet,

R^4 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, eine C_{1-5} -Alkyloxygruppe, C_{1-5} -Alkylsulfanyl-, C_{1-5} -Alkylsulfinyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Carboxy-, C_{1-5} -Alkyloxycarbonyl-, Di-(C_{1-5} -alkyl)-phosphorylgruppe substituiert sein kann,

eine Heteroaryl- C_{1-2} -alkyl- oder C-verknüpfte Heteroarylgruppe wobei die Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imidazolyl, Furanyl, Pyrazolyl-, Tetrazolyl und Pyridinyl, bedeutet,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe bilden, wobei eine der Methylengruppen einer C_{4-6} -Cycloalkylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-N(R^{8c})$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R^{8c} wie vorhin definiert ist,

mit der Maßgabe, dass eine solche, zusammen aus R^4 und R^5 gebildete C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

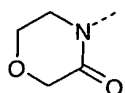
in der eine oder beide Methylengruppen des Cyclus, die direkt mit dem Kohlenstoffatom verbunden sind, an dem die Reste R^4 und R^5 angebunden sind, durch ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sind, ausgeschlossen ist,

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

nogruppen, gleich oder verschieden sein können, und wobei die Wasserstoffatome der in den voranstehend erwähnten Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt, ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest A und die $-N(R^3)-C(O)-C(R^4R^5)-NH-CO$ -Kette in einem 6-gliedrigen Aromaten oder Heteroaromaten Ar in 1,4-Stellung und in einem 5-gliedrigen Heteroaromaten Ar in 1,3-Stellung zueinander angeordnet sind.

9. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest A die Gruppe



bedeutet.

10. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei weder R^4 noch R^5 Wasserstoff bedeuten.

11. Substituierte Thiophen-2-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine cyclische Gruppe bilden, wobei bevorzugt diese cyclische Gruppe eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe oder eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe ist, die jeweils wie in einem der Ansprüche 5, 6 oder 7 definiert ist.

12. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1:

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-tetrahydrofu-ran-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-brom-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-butyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methoxy-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-propyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methylsulfanyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methylsulfinyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-methylsulfonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methylsulfanyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-propyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methylsulfinyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-propyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methylsulfonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-propyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-dimethoxyphosphoryl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl-carbamo-yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-methoxycarbonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarba-moyl]-propyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-hydroxycarbonyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarba-moyl]-propyl}-amid,

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-(tetrazol-5-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-
 yl]-propyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-phenyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-
 yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{2-(pyridin-3-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-
 yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(pyridin-3-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-
 yl]-methyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(1H-imidazol-4-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarba-
 moyl]-methyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(1H-1-methylimidazol-4-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phen-
 ylcarbamo-yl]-methyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(1H-1-methylpyrazol-3-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-pheny-
 lcarbamo-yl]-methyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-(furan-2-yl)-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-
 yl]-methyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methoxymethyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-
 yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methylsulfanylmethyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcar-
 bamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-trifluormethyl-1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-
 yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[6-fluor-3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-
 yl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-cyclo-
 but-1-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-cyclo-
 pent-1-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-cyclo-
 hex-1-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-tetrahydrofu-
 ran-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-brom-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-tetrahydrofu-
 ran-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-oxe-
 tan-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-thie-
 tan-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-1,1-dioxo-thie-
 tan-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{5-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-2-oxo-1,3-dioxi-
 nane-5-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{5-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-2-oxo-hexahy-
 dropyrimidin-5-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-5-oxo-pyrroli-
 din-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-
 yl]-5-oxo-pyrrolidin-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-pyrroli-
 din-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-pyrro-
 lidin-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-acetyl-3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-pyrroli-
 din-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamo-yl]-aceti-
 din-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[5-(3-oxo-morpholin-4-yl)-pyridyl-2-carbamoyl]-tetrahydrofu-
 ran-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamo-yl]-tetrahydrofu-
 ran-3-yl}-amid,

5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-5-methyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-4-methyl-oxazolidin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-4,4-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-5,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{3-[3-methyl-4-(3-methyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-tetrahydropyrimidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(1,1-dioxo-perhydro-1,2-thiazin-2-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(3-imino-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-imino-perhydroazepin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(5-oxo-perhydro-1,4-oxazepin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-methyl-1-[3-methyl-4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazepin-3-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-chlor-4-(5-cyanimino-perhydro-1,4-oxazepin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid, und
 5-Ethynyl-thiophen-2-carbonsäure-N-{1-[3-methyl-4-(5-hydroxyimino-perhydro-1,4-oxazepin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-amid,
 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

13. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 12.

14. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 13 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

15. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einem inhibitorischen Effekt auf Faktor Xa und/oder einem inhibitorischen Effekt auf verwandte Serinproteasen.

16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 13 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen