



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **327741**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 333/38 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

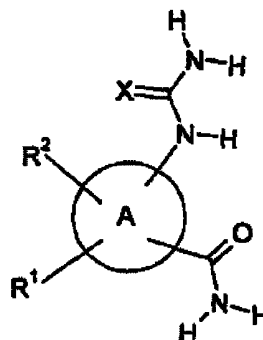
A61K 31/5377 (2006.01)

m flere

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20023786	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.02.07 PCT/SE01/00248
(22)	Inng.dag	2002.08.09	(85)	Videreføringsdag	2002.08.09
(24)	Løpedag	2001.02.07	(30)	Prioritet	2000.02.12, GB, 0003154
(41)	Alm.tilgj	2002.09.23			
(45)	Meddelt	2009.09.14			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB, 15185 SÖDERTÄLJE, SE			
(72)	Oppfinner	Alan Faull, c/o AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, SK104TG MACCLESFIELD, CHESHIRE, GB Craig Johnstone, c/o AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, SK104TG MACCLESFIELD, CHESHIRE, GB Stephen Brough, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Department of Medicinal Chemistry, Bakewell Road, LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, GB Andrew Baxter, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, GB Thomas McNally, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Department of Medicinal Chemistry, Bakewell Road, LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, GB			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			
(54)	Benevnelse	Heteroaromatiske karboksamidderivater, fremgangsmåter for deres fremstilling, farmasøytiske blandinger samt anvendelse derav			
(56)	Anførte publikasjoner	EP A 853083 Monatsh. Chem. (1984), 115(4), 431-6			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen vedrører heteroaromatiske karboksamider med formel (I), hvori A, R¹ R² og X er som definert i fremstillingen, fremgangsmåter og mellomproduktforbindelser anvendt ved deres fremstilling, farmasøytiske blandinger inneholdende karboksamidene og deres anvendelse i terapi.



Den foreliggende oppfinnelse vedrører heteroaromatiske karboksamidderivater, fremgangsmåter for deres fremstilling, farmasøytiske blandinger inneholdende nevnte heteroaromatiske karboksamidderivater samt nevnte heteroaromatiske karboksamidderivater for medisinsk bruk. Videre vedrører oppfinnelsen også

5 anvendelse av nevnte heteroaromatiske karboksamidderivater for fremstilling av et legemiddel for anvendelse i terapi, slik som ved behandling eller profylakse av sykdommer eller tilstander hvori inhibisjon av IKK2-aktivitet er gunstig.

NF- κ B (nukleær faktor κ B) familien er sammensatt av homo- og heterodimerer av Rel-familien av transkripsjonsfaktorer. En nøkkelrolle for disse transkripsjonsfaktorer er å

10 indusere og koordinere ekspresjonen av et bredt spektrum av pro-inflammatoriske gener inklusive cytokiner, kjemokiner, interferoner, MHC-proteiner, vekstfaktorer og celleadhesjonsmolekyler (for oversikter se Verma et al., *Genes Dev.* 9:2723-35, 1995; Siebenlist et al., *Ann Rev. Cell. Biol.* 10:405-455, 1994; Bauerle og Henkel, *Ann. Rev.*

15 *Immunol.*, 12:141-179, 1994; Barnes og Karin, *New Engl. J. Med.*, 336:1066-1071, 1997).

Det mest vanlig funnede Rel-familidimerkompleks er sammensatt av p50 NF κ B og p65 RelA (Baeurele og Baltimore, *Cell* 53:211-217, 1988; Baeuerle og Baltimore, *Genes*

20 *Dev.* 3:1689-1698, 1989). Under hvilende betingelser er NF- κ B-dimerer tilbakeholdt i cytoplasma av et medlem av I κ B-familien av inhibitoriske proteiner (Beg et al., *Genes Dev.*, 7:2064-2070, 1993; Gillmore og Morin, *Trends Genet.* 9:427-433, 1993; Haskil et al., *Cell* 65:1281-1289, 1991). Etter celleaktivering av en rekke forskjellige cytokiner eller andre eksterne stimuli blir imidlertid I κ B-proteiner fosforylert på to kritiske

25 serinrester (Traenckner et al., *EMBO J.*, 14:2876, 1995) og målsøkes da for ubiquitinerings og proteosommediert nedbryting (Chen, Z.J. et al., *Genes og Dev.*, 9:1586-1597, 1995; Scherer, D.C. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:11259-11263, 1996; Alkalay, I. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:10599-10603, 1995). Det frigitte NF- κ B er da i stand til å translokere til kjernen og aktivere gentranskripsjon (Beg et al.,

30 *Genes Dev.*, 6:1899-1912, 1992).

Et bredt område av eksterne stimuli er blitt vist å være i stand til å aktivere en NF- κ B (Baeuerle, P.A. og Baichwal, V.R., *Adv. Immunol.*, 65:111-136, 1997). Selv om majoriteten av NF- κ B-aktivatorer resulterer i I κ B-fosforylasjon, er det klart at flere

35 veier fører til denne nøkkelmekanisme. Reseptormediert NF- κ B-aktivasjon er basert på spesifikke interaksjoner mellom reseptoren og adapter/signalmolekyler (f.eks. TRADD, RIP, TRAF, MyD88) og assosierte kinaser (IRAK, NIK) (Song, et al., *Proc. Natl. Acad.*

Sci. USA 94:9792-9796, 1997; Natoli, et al., JBC 272:26079-26082, 1997).

Miljøpåvirkninger som UV-lys og γ -stråling synes å stimulere NF- κ B via alternative, mindre definerte mekanismer.

- 5 Nylige publikasjoner har delvis belyst NF- κ B-aktivasjonen. Dette arbeidet har identifisert tre nøkkelenzymer som regulerer spesifikke I κ B/NF- κ B-interaksjoner: NF- κ B-induserende kinase (NIK) (Boldin et al., Cell 85:803-815, 1996), I κ B-kinase-1 (IKK-1) (Didonato et al., Nature 388:548, 1997; Regnier et al., Cell 90:373 1997) og I κ B-kinase 2 (IKK-2) (Woronicz et al., Science 278:866, 1997; Zandi et al., Cell
10 91:243, 1997).

NIK viser seg å representere en vanlig mediator av NF- κ B signallerende kaskader utløst av tumornekrosefaktor og interleukin-1 og er en potent inducer av I κ B-fosforylasjon. NIK er imidlertid ikke i stand til direkte å fosforylere I κ B.

- 15 IKK-1 og IKK-2 er tenkt å ligge umiddelbart nedstrøms fra NIK og er i stand til direkte å fosforylere alle tre I κ B-subtyper. IKK-1 og IKK-2 er 52% identiske på aminosyrenivå men viser seg å ha lignende substratspesifisiteter; enzymaktiviteter synes imidlertid å være forskjellige: IKK-2 er flere ganger mer potent enn IKK-1. Ekspresjonsdata, koblet
20 med mutagenesestudier, antyder at IKK-1 og IKK-2 er i stand til å danne homo- og heterodimerer ved hjelp av deres C-terminale leucin-"zipper"-enheter, idet den heterodimere form er foretrukket (Mercurio et al., Mol. Cell Biol., 19:1526,1999; Zandi et al., Science; 281:1360, 1998; Lee et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:9319, 1998).

- 25 NIK, IKK-1 og IKK-2 er alle serin/treoninkinaser. Nylige data har vist at tyrosinkinaser også spiller en rolle i regulering av aktivasjonen av NF- κ B. Et antall grupper har vist at TNF- α induisert NF- κ B-aktivasjon kan reguleres ved hjelp av protein tyrosinfosfater (PTP) og tyrosinkinaser (Amer et al., JBC 273:29417-29423, 1998; Hu et al., JBC 273:33561-33565, 1998; Kaekawa et al., Biochem, J. 337:179-184, 1999; Singh et al.,
30 JBC 271:31049-31054, 1996). Virkningsmekanismen for disse enzymer viser seg å være i regulering av fosforylasjonsstatus av I κ B. For eksempel, synes PTP1B og en uidentifisert tyrosinkinase direkte å kontrollere fosforylasjonen av lysinrest (K42) på I κ B- α , som i sin tur har en kritisk innvirkning på tilgjengeligheten av de tilstøtende serinrester som mål for fosforylasjonen med IKK.

- 35 Flere grupper har vist at IKK-1 og IKK-2 danner del av en "signalosom" struktur i assosiasjon med ytterligere proteiner inklusiv IKAP (Cohen et al., Nature 395:292-296,

1998; Rothwarf et al., Nature 395:297-300, 1998), MEKK-1, putativ MAP-kinasefosfatase (Lee et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 95:9319-9324, 1998), så vel som NIK og IκB. Data fremkommer nå til å antyde at selv om IKK-1 og IKK-2 assosierer med NIK blir de forskjellig aktivert og kan derfor representere et viktig integrasjonspunkt for det spektrum av signaler som aktiverer NF-κB. Det er viktig at MEKK-1 (en av komponentene av det putative signalosom og et mål for UV-lys, LPS-induserte signalmolekyler og små GTPaser) er blitt funnet å aktivere IKK-2 men ikke IKK-1. På lignende måte resulterer NIK-fosforylasjon av IKK-1 i en dramatisk økning i IKK-1-aktivitet, men har bare en liten virkning på IKK-2 (for oversikt, se Mercurio, F. og Manning, A.M., Current Opinion in Cell Biology, 11:226-232, 1999).

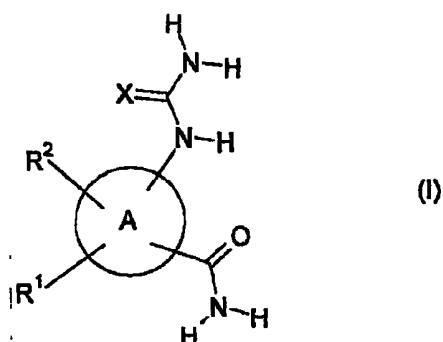
Inhibering av NF-κB-aktivasjon vil sansynlig være til bred nytte i behandlingen av inflammatorisk sykdom.

WO 98/02430 og EP 853 083 viser forskjellige 4-pyridylderivater og EP 908 456 viser forskjellige 3-pyrazolylderivater.

DE 19725450 viser forskjellige 3-pyridinyl- og 5-pyrimidylderivater.

WO 99/46244, WO 98/54116 og EP 202 538 viser en serie av substituerte tienylforbindelser som sies å ha biologisk aktivitet.

Ifølge et første aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringes en forbindelse med formel (I)



25

hvor:

A representerer en 5-leddet heteroaromatisk ring inneholdende et eller to heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel;

R^1 representerer en fenylgruppe eller en 5- til 7-leddet heteroaromatisk ring inneholdende et til tre heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; idet fenylgruppen eller den heteroaromatiske ring eventuelt er substituert med en eller
 5 flere substituenten valgt uavhengig fra halogen, cyano, nitro, $-NR^3R^4$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-S(O)_mR^{10}$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^8SO_2R^{10}$, $-C_1-C_6$ alkyl, trifluormetyl, $-(CH_2)_nR^{11}$, $-O(CH_2)_nR^{11}$ eller $-OR^{12}$;

R^2 representerer hydrogen, halogen, cyano, nitro, $-NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-COOR^{17}$,
 10 $-NR^{18}COR^{19}$, $-S(O)_mR^{20}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NR^{18}SO_2R^{20}$, C_1-C_2 alkyl, trifluormetyl, C_2-C_3 alkenyl, C_2-C_3 alkynyl, trifluormetoksy, C_1-C_2 alkoksy eller C_1-C_2 alkanoyl;

X representerer oksygen eller svovel;

15 idet hver av R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} og R^{12} uavhengig representerer et hydrogenatom eller C_1-C_6 alkyl;

R^{11} representerer $NR^{21}R^{22}$, hvor R^{21} og R^{22} uavhengig er hydrogen eller C_1-C_6 alkyl eventuelt substituert med C_1-C_4 alkoksy; eller R^{21} og R^{22} danner sammen med det
 20 nitrogenatom hvortil de er bundet en 5- eller 6-leddet mettet ring eventuelt inneholdende en ytterligere O, S eller NR^{23} -gruppe, hvor R^{23} er hydrogen eller C_1-C_6 alkyl; eller R^{11} representerer OR^{24} hvor R^{24} representerer C_1-C_6 alkyl;

idet hver av R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} og R^{20} uavhengig representerer et
 25 hydrogenatom eller C_1-C_2 alkyl;

m representerer et helt tall 0, 1 eller 2;

n representerer et helt tall 2, 3 eller 4;

30

og optiske isomerer, rasemater og tautomerer derav og farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav;

med den betingelse at:

35 når A representerer tiofen, furan eller pyrrol, da er R^1 ikke 4-pyridinyl eller 3-pyrazolyl; og

når A representerer oksazol, tiazol eller imidazol, da er R^1 ikke 3-pyridinyl eller 5-pyrimidyl;
og 4-karbamoyl-3-fenylpyrazol-5-yltiourea er ekskludert.

- 5 Visse forbindelser med formel (I) er i stand til å eksistere i stereoisomere former. Det vil være klart at oppfinnelsen omfatter alle geometriske og optiske isomerer av forbindelsene med formel (I) og blandinger derav inklusive rasemater. Tautomerer og blandinger derav utgjør også et aspekt av den foreliggende oppfinnelse.

- 10 Foretrukket representerer X oksygen.

Forbindelsene med formel (I) og deres farmasøytisk tålbare salter, enantiomerer og rasemater har den fordel at de er inhibitorer av enzymet IKK2.

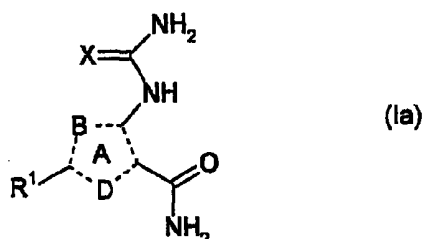
- 15 Oppfinnelsen tilveiebringer videre en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (I) eller et farmasøytisk tålbart salt, en enantiomer eller et rasemat derav.

- Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes også en forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk tålbart salt, en enantiomer eller et rasemat derav, for anvendelse som et
20 legemiddel.

- Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringer anvendelse av en forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk tålbart salt, en enantiomer eller et rasemat derav, ved fremstilling av et legemiddel, for behandling eller profylakse av sykdommer eller
25 tilstander hvori inhibisjon av IKK2-aktiviteten er gunstig.

- Et mer spesielt aspekt av oppfinnelsen tilveiebringer anvendelsen av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk tålbart salt, en enantiomer eller et rasemat derav, ved fremstillingen av et legemiddel, for behandling eller profylakse av inflammatorisk
30 sykdom.

- I formel (I) er gruppe A en 5-leddet heteroaromatisk ring inneholdende et eller to heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel. Foretrukket er A substituert som vist herunder i formel (Ia) hvor B og D er valgt fra CR^2 , S, O og NR^{25} ,
35 hvor R^{25} er hydrogen eller C_1 - C_6 alkyl:



Foretrukne A-grupper inkluderer tiofen, furan, pyrrol, imidazol, tiazol og oksazol. Det er spesielt foretrukket at ring A representerer tiofen.

- 5 Passende er gruppen R^1 en fenylgruppe eller en 5- til 7-leddet heteroaromatisk ring inneholdende et til tre heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel; idet fenylgruppen eller den heteroaromatiske ring eventuelt er substituert med en eller flere substituenten valgt uavhengig fra halogen, cyano, nitro, $-NR^3R^4$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-S(O)_mR^{10}$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^8SO_2R^{10}$, $-C_1-C_6$ alkyl,
- 10 trifluormetyl, $-(CH_2)_nR^{11}$, $-O(CH_2)_nR^{11}$ eller $-OR^{12}$; Foretrukne substituenten er halogen, cyano, $-NR^3R^4$, $-SO_2R^{10}$, trifluormetyl, $-O(CH_2)_nR^{11}$ eller $-OR^{12}$. I en foretrukket utførelsesform representerer R^1 eventuelt substituert fenyl. I en ytterligere foretrukket utførelsesform representerer R^1 en eventuelt substituert 5- eller 6-leddet heteroaromatisk ring inneholdende et eller to heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen eller
- 15 svovel.

- Når R^{11} er $NR^{21}R^{22}$ og R^{21} og R^{22} sammen med det nitrogenatom hvortil de er knyttet danner en 5- eller 6-leddet mettet ring, inkluderer foretrukne eksempler på slike ringer morfolin-, pyrrolidin- og piperidinringer. Når R^{11} er $NR^{21}R^{22}$ og R^{21} og R^{22} er alkyl, er
- 20 disse alkylgrupper foretrukket metyl.

- Særlig foretrukne forbindelser med formel (I) er dem hvori R^1 representerer eventuelt substituert fenyl. Mer foretrukket representerer R^1 fenyl eller fenyl substituert med halogen, metoksy, hydroksey, $OCH_2CH_2NMe_2$, $OCH_2CH_2CH_2NMe_2$, morfinolytoksy,
- 25 pyrrolidinytoksy og piperidinytoksy.

Det er foretrukket at gruppen R^2 i formel (I) representerer H, halogen eller C_1-C_2 alkyl. Det er foretrukket at gruppen R^2 representerer H eller metyl. Det er enda mer foretrukket at gruppen R^2 i formel (I) representerer H.

Særlig foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer dem som er eksemplifisert heri:

- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-fenyl-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
- 5 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-fluorfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-isobutylfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-tienyl)-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
- 10 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-tienyl)-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-hydroksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 15 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
- 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-morfolinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-pyrrolidinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 20 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-piperidinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[3-(dimetylamino)propoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-morfolinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 25 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-pyrrolidinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-piperidinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[3-(dimetylamino)propoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-morfolinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 30 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-pyrrolidinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-piperidinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[3-(dimetylamino)propoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
- 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
- 35 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-metylfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
- 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-etyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid;
- 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;

- 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-fluorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-fluorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-klor-4-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 5 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-trifluormetylfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-metyl-4-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3,5-dimetoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2,3-dimetoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 10 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-isopropylfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[2-(5-metoksypyridyl)]-4-metyl-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid;
 15 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-pyrazinyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3,4-diklorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-cyanofenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-hidroksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl)-3-
 20 tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-[2-(dietylamino)etoksy]fenyl)-3-
 tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-furyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-trifluormetyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid;
 25 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-(4-metyltiazolyl))-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-metyl-isoksazol-5-yl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-cyanofenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-trifluormetylfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 30 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2,4-trifluorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[5-(2-metoksypyridyl)]-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[5-(2,4-dimetoksypyrimidyl)]-3-tiofenkarboksamid;
 35 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-hidroksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-metansulfonylfenyl)-3-tiofenkarboksamid;

- 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-82-(N-t-butoksykarbonyl)pyrrolyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanotienyl))-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3,5-dimetyl-isoksazol-4-yl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-furyl)-3-tiofenkarboksamid;
 5 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-pyrrolyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(5-pyrimidinyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-klortienyl))-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[2-(5-trifluormetylpyridyl)]-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[2-(5-brompyridyl)]-3-tiofenkarboksamid;
 10 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanofuryl))-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-piperidinyl)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-(2,2,6,6-tetrametyl)piperidinyl)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-(tiazol-4-yl-metoksy)fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 15 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(dietylamino)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-morfolinyl)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-furyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-metylfuryl))-3-tiofenkarboksamid;
 20 5-[(aminokarbonyl)amino]-2-(3,5-diklorfenyl)-1,3-oksazol-4-karboksamid;
 5-[(aminokarbonyl)amino]-2-(4-trifluormetylfenyl)-1,3-oksazol-4-karboksamid;
 2-[(aminotiokarbonyl)amino]-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid;
 og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.
- 25 Med mindre annet er angitt, angir betegnelsen "C₁-C₆ alkyl" referert til heri en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer. Eksempler på slike grupper inkluderer metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl og t-butyl. Betegnelsen "C₁-C₂ alkyl" skal forstås på analog måte.
- 30 Med mindre annet er angitt, angir betegnelsen "C₂-C₃ alkenyl" referert til heri en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 2 eller 3 karbonatomer som innlemmer minst en karbon-karbon-dobbelbinding. Eksempler på slike grupper inkluderer etenyl og propenyl.
- 35 Med mindre annet er angitt, angir betegnelsen "C₂-C₃ alkynyl" referert til heri en rettkjedet alkylgruppe med 2 eller 3 karbonatomer som innlemmer en karbon-karbon-trippelbinding. Eksempler på slike grupper inkluderer etynyl og propynyl.

Med mindre annet er angitt, angir betegnelsen "C₁-C₄ alkoksy" referert til heri en rettkjedet eller forgrenet alkoksygruppe med 1 til 4 karbonatomer. Eksempler på slike grupper inkluderer metoksy, etoksy og isopropoksy. Betegnelsen "C₁-C₂ alkoksy" skal
 5 forstås analogt.

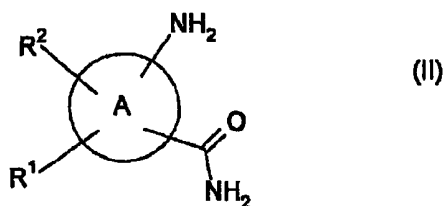
Med mindre annet er angitt, angir betegnelsen "C₁-C₂ alkanoyl" referert til heri en formyl- eller acetylgruppe.

10 Med mindre annet er angitt, angir betegnelsen "halogen" referert til heri fluor, klor, brom og jod.

Eksempler på en 5- til 7-leddet heteroaromatisk ring inneholdende et til tre heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen og svovel inkludert furan, tiofen, pyrrol, oksazol,
 15 isoksazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pyrazol, triazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin og pyrazin.

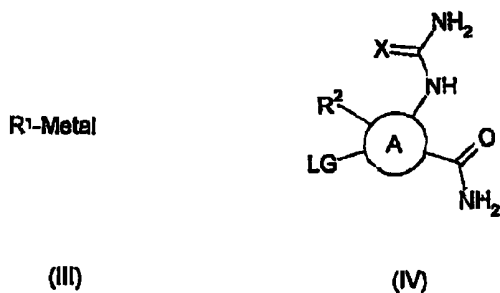
Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk tålbart salt, en enantiomer eller et
 20 racemat derav omfattende:

(a) reaksjon av en forbindelse med formel (II):



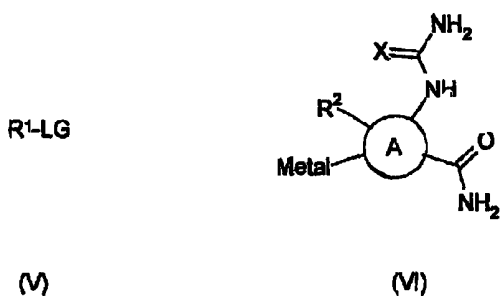
25 hvori A, R¹ og R² er som definert for formel (I) med et isocyanat (X = O) eller et isotiocyanat (X = S); eller

(b) reaksjon av en forbindelse med formel (III) med en forbindelse med formel (IV)



hvor A, X, R¹ og R² er som angitt for formel (I) og LG representerer en utgående
5 gruppe; eller

(c) reaksjon av en forbindelse med formel (V) med en forbindelse med formel (VI)



10

hvor A, X, R¹ og R² er som definert for formel (I) og LG representerer en utgående
gruppe;

og om nødvendig omdannes den resulterende forbindelse med formel (I), eller et annet
15 salt derav, til et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller den resulterende forbindelse
med formel (I) omdannes til en ytterligere forbindelse med formel (I); og om ønsket
omdannes den resulterende forbindelse med formel (I) til en optisk isomer derav.

I fremgangsmåten (a), inkluderer egnede isocyanatreagenser trimetylsilylisocyanat,
20 trimetylsilylisotiocyanat, klorsulfonylisocyanat, trikloracetylisocyanat og
natriumisocyanat. Reaksjonen med trimetylsilylisocyanat eller trimetylsilylisotiocyanat
kan gjennomføres i et løsningsmiddel som diklormetan/dimetylformamid ved en
passende forhøyet temperatur, f.eks. ved refluks temperaturen for reaksjonsblandingen.

Reaksjonen med klorsulfonylisocyanat kan gjennomføres i et løsningsmiddel som toluen ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen med natriumisocyanat kan gjennomføres i et egnet løsningsmiddelsystem som f.eks. vandig eddiksyre ved omgivelsestemperatur. Trikloracetylisocyanatreaksjonen kan gjennomføres i et egnet løsningsmiddelsystem
 5 som acetonitril ved omgivelsestemperatur, og deretter behandles blandingen med ammoniakk til å gi forbindelser med den generelle formel (I).

I fremgangsmåte (b) og (c) blir forbindelsene med formel (III) og (IV) eller med formel (V) og (VI) omsatt sammen under katalyse tilveiebragt av et kompleks av
 10 overgangsmetall som f.eks. palladium eller nikkel. I forbindelser med formel (III) og (VI), kan under passende betingelser "metall" være et metall eller et halvmetall som magnesium, sink, kobber, tinn, silisium, zirkonium, aluminium eller bor. Egnede utgående grupper inkluderer jod, brom, klor, triflat eller fosfonat.

15 Det innses av de fagkyndige at i fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse kan funksjonelle grupper som hydroksyl eller aminogrupper i utgangsreagensene eller mellomproduktforbindelser måtte beskyttes av beskyttende grupper. Således kan fremstillingen av forbindelsene med formel (I) i et angjeldende trinn innebære addisjon og fjernelse av en eller flere beskyttende grupper.

20 Beskyttelsen og avbeskyttelsen av funksjonelle grupper er fullstendig beskrevet i "Protective Groups in Organic Chemistry", utgitt av J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), og "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. utgave, T.W. Green & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

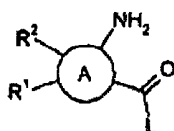
25 Den foreliggende oppfinnelse inkluderer forbindelser med formel (I) i form av salter, spesielt syreaddisjonssalter. Egnede salter inkluderer dem som dannes med både organiske og uorganiske syrer. Slike syreaddisjonssalter kan vanligvis være farmasøytisk tålbare selv om salter av ikke-farmasøytisk tålbare syrer kan være til nytte
 30 ved fremstillingen og rensingen av en angjeldende forbindelse. Således inkluderer foretrukne salter salter dannet fra saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, sitronsyre, vinsyre, melkesyre, pyrodruesyre, eddiksyre, ravsyre, fumarsyre, maleinsyre, metansulfonsyre og benzensulfonsyre.

35 Salter av forbindelsene med formel (I) kan dannes ved omsetning av den frie base, eller et salt, en enantiomer eller et racemat derav, med en eller flere ekvivalenter av den angjeldende syre. Reaksjonen kan gjennomføres i et løsningsmiddel eller et medium

hvor saltet er uoppløselig eller et løsningsmiddel hvor saltet er oppløselig, f.eks. vann, dioksan, etanol, tetrahydrofuran eller dietyleter, eller en blanding av løsningsmidler, som kan fjernes under vakuum eller ved frysetørring. Reaksjonen kan også være en metatetisk prosess eller den kan gjennomføres på en ionebytterharpiks.

5

Forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved hjelp av standard kjemi beskrevet i litteraturen [f.eks. J. Het. Chem. 36, 333 (1999)] eller ved reaksjon av forbindelser med formel (VII):

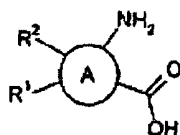


(VII)

10

hvor A, R¹ og R² er som definert for formel (I), og L representerer en utgående gruppe, med ammoniakk. Egnede grupper L inkluderer halogen, spesielt klor.

- 15 Forbindelser med formel (VII) hvor L er halogen kan fremstilles fra den tilsvarende forbindelse med formel (VIII):



(VIII)

- 20 hvor A, R¹ og R² er som definert for formel (I), ved behandling med et halogenerende middel som f.eks. tionylklorid.

Forbindelser med formel (III), (IV), (V), (VI) og (VIII) kan fås i handelen eller kan fremstilles ved bruk av standard kjemi som eksemplifisert heri.

25

Forbindelsene med formel (I) har virkning som farmasøytika, spesielt som IKK2-enzymh inhibitorer, og kan anvendes i behandlingen (terapeutisk eller profylaktisk) av tilstander/sykdommer i mennesker og ikke-humane dyr hvor inhibisjon av IKK2 er gunstig. Eksempler på slike tilstander/sykdommer inkluderer inflammatoriske

sykdommer eller sykdommer med en inflammatorisk komponent. Særlige sykdommer inkluderer inflammatoriske artritider inklusiv reumatoid artritt, osteoartritt, spondylitt, Reiters syndrom, psoriatisk artritt, lupus og benresorptiv sykdom; multippel sklerose, inflammatorisk tykktarmssykdom inklusiv Crohn's sykdom, astma, kronisk obstruktiv pulmonal sykdom, emfysem, rinitt, myastenia gravis, Graves' sykdom, allograft avstøtning, psoriasis, dermatitt, allergiske lidelser, immunkomplekssykdommer, kakeksi, ARDS, toksisk sjokk, kardiovaskulære sykdommer, hjertesvikt, myokardiale infarkter, aterosklerose, reperfusjonsskade, AIDS og cancer.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk tålbart salt eller solvat derav, som tidligere definert for anvendelse i terapien.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse anvendelse av en forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk tålbart salt eller solvat derav, som definert i det foregående, ved fremstilling av et legemiddel for anvendelse i terapi.

I et ennå ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse anvendelsen av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk tålbart salt eller solvat derav, som definert i det foregående, ved fremstilling av et legemiddel for behandling av sykdommer eller tilstander hvori inhibering av IKK2-enzymaktiviteten er gunstig.

I den foreliggende fremstillings sammenheng inkluderer betegnelsen "terapi" også "profylakse" med mindre det er spesifikke indikasjoner om det motsatte. Betegnelsen "terapi" og "terapeutisk" bør forstås tilsvarende.

Profylakse er forventet å være spesielt relevant ved behandling av personer som har vært angrepet ved en tidligere periode av eller på annen måte er ansett for å være i økt fare for angjeldende sykdom eller tilstand. Personer i fare for å utvikle en spesiell sykdom eller tilstand inkluderer generelt dem som har en familiehistorie for sykdommen eller tilstanden, eller dem som ved genetisk testing eller screening er blitt identifisert som særlig utsatt for å utvikle sykdommen eller tilstanden.

For de ovennevnte terapeutiske anvendelser, vil den tilførte dose selvfølgelig variere med den anvendte forbindelse, tilførselsmåten, den ønskede behandling og den indikerte lidelsen.

- Forbindelsene med formel (I) og farmasøytisk tålbare salter og solvater derav kan anvendes alene, men de blir generelt tilført i form av en farmasøytisk blanding hvori formel (I) forbindelsen/saltet/solvatet (aktiv bestanddel) er i assosiasjon med et farmasøytisk tålbart adjuvansmiddel, fortynningsmiddel eller bærer. Avhengig av
- 5 tilførselsmåten, vil den farmasøytiske blanding foretrukket omfatte fra 0,05 til 99 vekt-%, mer foretrukket fra 0,05 til 80 vekt-%, enda mer foretrukket fra 0,10 til 70 vekt-%, og enda mer foretrukket fra 0,10 til 50 vekt-% aktiv bestanddel, idet alle vektprosentandeler er basert på den totale blandingen.
- 10 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en farmasøytisk blanding omfattende en forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk tålbart salt eller solvat derav, definert i det foregående, i assosiasjon med et farmasøytisk tålbart adjuvansmiddel, fortynningsmiddel eller bærer.
- 15 Oppfinnelsen tilveiebringer videre en fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk blanding ifølge oppfinnelsen omfattende at en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk tålbart salt eller solvat derav, som definert i det foregående, blandes med et farmasøytisk tålbart adjuvansmiddel, fortynningsmiddel eller bærer.
- 20 De farmasøytiske blandinger kan tilføres topisk (f.eks. til lunge og/eller luftveiene eller på huden) i form av oppløsninger, suspensjoner, heptafluoralkanaerosoler og tørre pulverformulasammensetninger; eller systemisk, f.eks. ved oral tilførsel i form av tabletter, kapsler, siruper, pulvere eller granuler, eller ved parenteral tilførsel i form av oppløsninger eller suspensjoner, eller ved subkutan tilførsel eller ved rektal tilførsel i
- 25 form av stikkpiller eller transdermalt. Konvensjonelle prosedyrer for utvelgelse og fremstilling av egnede farmasøytiske sammensetninger er beskrevet i f.eks. "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.
- 30 Oppfinnelsen er illustrert, men ikke på noen måte begrenset, til de følgende eksempler:

EKSEMPEL 1

3-[(aminokarbonyl)amino]-5-fenyl-2-tiofenkarboksamid

- 35 3-amino-5-fenyl-2-tiofenkarboksamid (0,5 g), trimetylsilylisocyanat (3 ml), diklormetan (15 ml) og dimetylformamid (3 ml) ble oppvarmet under reflux i 3 dager.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt og det resulterende faststoff ble frafiltrert, vasket med etanol og deretter eter til å gi tittelureaforbindelsen (0,39 g).

Smp. >300°C.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,06 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,50-7,37 (5H, m), 6,63
5 (2H, s).

EKSEMPEL 2

3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid

10

a) Metyl 3-amino-5-(3-klorfenyl)-2-tiofenkarboksylat

Fosforoksyklorid (6,7 ml) ble tilsatt til dimetylformamid (11 ml) med isavkjøling for å holde den indre temperatur under 25°C. Etter 20 minutter, ble (3-klorfenyl)etanon (5 g) tilsatt porsjonsvis mens den indre temperatur ble holdt under 30°C.

15 Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C og så forsiktig behandlet med hydroksylamin hydroklorid (10 g). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 minutter ved romtemperatur og vann (50 ml) ble tilsatt. Etter ytterligere 30 minutter ble reaksjonsblandingen ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket (MgSO₄) og inndampet til å gi en olje. Denne olje ble
20 oppløst i metanol (50 ml) og behandlet med metylmerkaptacetat (2,7 ml) og natriummetoksid (7,3 ml av en 25% oppløsning i metanol). Etter reflux i 1 time, ble den avkjølte reaksjonsblanding inndampet til en tredjedels volum og vann ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte ekstrakter ble tørket (MgSO₄), løsningsmidlet ble avdampet og resten ble kromatografert på silika
25 under eluering med diklormetan/isoheksanblandinger til å gi subtittelesteren (2,0 g).
Smp. 105-6°C.

MS (EI) 267 (M)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,68 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,02 (1H, s), 6,60 (2H, s), 3,74 (3H, s).

30

b) 3-amino-5-(3-klorfenyl)-2-tiofenkarboksylsyre

Metyl 3-amino-5-(3-klorfenyl)-2-tiofenkarboksylat (1,0 g), 2M natriumhydroksid (2 ml) og metanol (100 ml) ble oppvarmet ved 70°C i 2 dager. Metanolen ble avdampet og resten ble surgjort med 2M saltsyre. Ekstraksjon i etylacetat etterfulgt av tørking
35 (MgSO₄) og avdamping av løsningsmidlet ga subtittelesyre (0,8 g).

MS (APCI) 252 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,62 (1H, d), 7,60 (1H, m), 7,43 (2H, m), 7,02 (1H, s).

c) 3-amino-5-(3-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid

3-amino-5-(3-klorfenyl)-2-tiofenkarboksylsyre (0,8 g) og tionylklorid (20 ml) ble oppvarmet under reflux i 1 time. Etter avkjøling ble overskuddet av tionylklorid avdampet og sporrester ble fjernet ved azeotrop destillasjon med toluen. Resten ble
 5 oppløst i acetonitril (50 ml) og ammoniakk (d 0,88, 10 ml) ble tilsatt. Etter omrøring i 1 time ble løsningsmidlet avdampet og resten kromatografert på silika under eluering med etylacetat/diklormetanblandinger. Findeling med eter ga subtittelamidet (0,48 g).

Smp. 164-5°C.

MS (APCI) 253 (M+H)⁺.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) 7,62 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,45 (2H, m), 7,02 (1H, s), 6,98 (2H, s), 6,50 (2H, s).

d) 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 1 fra 3-amino-5-(3-klorfenyl)-2-
 15 tiofenkarboksamid og trimetylsilylisocyanat.

Smp. >300°C.

MS (APCI) 253 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,03 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,60-7,40 (4H, m), 7,30-7,00 (1H, m), 6,70 (2H, s).

20

EKSEMPEL 33-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-fluorfenyl)-2-tiofenkarboksamid

Natriumisocyanat (1,08 g) ble tilsatt porsjonsvis til en omrørt suspensjon av 3-amino-5-
 25 (4-fluorfenyl)-2-tiofenkarboksamid (3,2 g) i eddiksyre (150 ml) og vann (90 ml). Etter 20 timer ble faststoffet frafiltrert og vasket med vann, metanol og eter.

OmkrySTALLISASJON fra metanol/dimetylsulfoksid ga tittelureaforbindelsen (0,5 g) som et 1:1 dimetylsulfoksidsovat.

Smp. >320°C.

30 MS (APCI) 278 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,07 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,67 (2H, t), 7,40 (2H, s), 7,29 (2H, t), 6,65 (2H, s).

EKSEMPEL 3a3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 3 fra 3-amino-5-(4-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid.

MS (ES) 296 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,03 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,6 (2H, d), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, s), 6,8 (2H, s).

10 EKSEMPEL 3b3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-isobutylfenyl)-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 3 fra 3-amino-5-(4-isobutylfenyl)-2-tiofenkarboksamid.

15 MS (ES) 318 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,03 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,5 (2H, m), 7,4 (2H, s), 7,2 (2H, m), 6,6 (2H, s), 2,4 (1H, m), 1,8 (2H, m), 0,8 (6H, m).

EKSEMPEL 3c

20

3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-tienyl)-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 3 fra 3-amino-5-(2-tienyl)-2-tiofenkarboksamid.

MS (ES) 266 (M-H)⁺.

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) 10,0 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,6 (1H, d), 7,4 (3H, m), 7,1 (1H, t), 6,6 (2H, s).

EKSEMPEL 430 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 1 fra 3-amino-5-(4-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid og trimetylsilylisocyanat.

Smp. >300°C.

MS (APCI) 292 (M+H)⁺.

35 ¹H NMR (DMSO-d₆) 10,06 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,37 (2H, s), 7,03 (2H, d), 6,61 (2H, s), 3,80 (3H, s).

EKSEMPEL 53-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-tienyl)-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 1 fra 3-amino-5-(3-tienyl)-2-tiofenkarboksamid og trimetylsilylisocyanat.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,0 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,65 (1H, m), 7,4 (3H, m), 6,6 (2H, s).

EKSEMPEL 63-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-hydroksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid

3-amino-5-(3-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid (0,5 g), trimetylsilylisocyanat (2 ml), dimetylformamid (2 ml) og diklormetan ble oppvarmet under reflux i 3 dager. Etter avkjøling ble faststoffet frafiltrert, oppslemmet i diklormetan (100 ml) og behandlet med borttribromid (5 ml av en 1M oppløsning i diklormetan). Etter 3 dager ble metanol (50 ml) tilsatt. Etter 1 time ble løsningsmidlet avdampet og resten ble findelt med 2M saltsyre. Tittelureaforbindelsen ble frafiltrert (0,35 g).

Smp. >300°C.

MS (APCI) 278 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,05 (1H, s), 9,71 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,41 (2H, m), 7,26 (1H, t), 7,03 (2H, m), 6,79 (1H, dd), 6,62 (2H, s).

EKSEMPEL 73-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamida) 3-amino-5-(2-klorfenyl)-2-tiofenkarboksylsyre

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 2(b) fra metyl 3-amino-5-(2-klorfenyl)-2-tiofenkarboksylat.

MS (APCI) 252 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,60 (2H, m), 7,40 (2H, m), 6,92 (1H, s).

b) 3-amino-5-(2-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 2(c) fra 3-amino-5-(2-klorfenyl)-2-tiofenkarboksylsyre.

Smp. 87-89°C.

MS (APCI) 253 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,60 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,00 (2H, s), 6,90 (1H, s), 6,42 (2H, s).

c) 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid

- 5 Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 1 fra 3-amino-5-(2-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid og trimetylsilylisocyanat.

Smp. >300°C.

MS (APCI) 296 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,34 (2H, s), 6,80 (2H, m), 6,70 (2H, m), 6,52 (4H, m).

10

EKSEMPEL 8

3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid

- 15 a) Metyl 3-amino-5-(2-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksylat

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 2(a) fra (2-metoksyfenyl)etanon.

Smp. 119-20°C.

MS (APCI) 264 (M+H)⁺.

- ¹H NMR (DMSO-d₆) 7,62 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,05 (1H, s), 7,02 (1H, t), 6,45 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,75 (3H, s).
- 20

b) 3-amino-5-(2-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksylsyre

Fremstilt ved hjelp av metoden fra eksempel 2(b) fra metyl-3-amino-5-(2-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksylat og anvendt direkte for trinn (c).

25

c) 3-amino-5-(2-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden fra eksempel 2(c) fra 3-amino-5-(2-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksylsyre og anvendt direkte for trinn (d).

- 30 d) 3-[(aminokarbonyl)-amino]-5-(2-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 1 fra 3-amino-5-(2-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid og trimetylsilylisocyanat.

Smp. >300°C.

- ¹H NMR (DMSO-d₆) 10,01 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,62 (1H, dd), 7,40-7,00 (5H, m), 6,57 (2H, s), 3,90 (3H, s).
- 35

EKSEMPEL 93-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

- 5 a) 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-hydroksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid (0,1 g),
 borttribromid (2 ml av en 1M løsning i diklormetan) og diklormetan (10 ml) ble omrørt
 ved romtemperatur i 16 timer. Etanol (5 ml) ble tilsatt og etter 1 time ble løsningsmidlet
 avdampet. 2M saltsyre (10 ml) ble tilsatt og etter omrøring i 1 time ble fenolen
 10 frafiltrert og anvendte direkte i trinn (b).

b) 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}-2-
tiofenkarboksamid

- Fenolen (0,05 g), kaliumkarbonat (0,05 g) og (2-kloretyl)dimetylammin hydroklorid (0,03
 15 g) i dimetylformamid (2 ml) ble omrørt ved 80°C i 24 timer. Den avkjølte
 reaksjonsblandingen ble hellt ut på etylacetat og saltoppløsning. Det vandige laget ble
 separert og vasket to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske ekstraktene ble
 vasket med saltoppløsning og tørket (MgSO₄) og løsningsmidlet ble avdampet.
 Kromatografi på silika under eluering med diklormetan/metanolblandinger ga
 20 tittelforbindelsen (6 mg).
 Smp. 180°C.
 MS (APCI) 349 (M+H)⁺.
¹H NMR (DMSO-d₆) 10,00 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,62 (1H, dd), 7,38 (3H, m), 7,20 (1H,
 d), 7,05 (1H, t), 6,60 (2H, s), 4,20 (2H, t), 2,80 (2H, t), 2,50 (6H, s).

25

EKSEMPEL 103-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

- 30 a) 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-hydroksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid
 Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 6 fra 3-amino-5-(4-metoksyfenyl)-2-
 tiofenkarboksamid og anvendt direkte i trinn (b).

b) 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) fra 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-hydroksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid.

5 Smp. >300°C.

MS (APCI) 349 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,06 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,53 (2H, d), 7,40 (2H, s), 7,00 (2H, d), 6,60 (2H, s), 4,10 (2H, t), 2,60 (2H, t), 2,20 (6H, s).

10 EKSEMPEL 11

3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid

a) Metyl 3-aminoi-5-(3-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksylat

15 Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 2(a) fra (3-metoksyfenyl)etanon

Smp. 81-2°C.

MS (APCI) 264 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,40 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,15 (1H, m), 7,00 (2H, m), 6,60 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,70 (3H, s).

20

b) 3-amino-5-(3-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksylsyre

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 2(b) fra metyl 3-amino-5-(3-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksylat og anvendt direkte i trinn (c).

25 c) 3-amino-5-(3-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 2(c) fra 3-amino-5-(3-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksylsyre.

Smp. 101-3°C.

MS (APCI) 249 (M+H)⁺.

30 ¹H NMR (DMSO-d₆) 7,35 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,10 (1H, m), 7,00-6,90 (4H, m), 6,42 (2H, s), 3,80 (3H, s).

d) 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 1 fra 3-amino-5-(3-metoksyfenyl)-1-

35 tiofenkarboksamid og trimetylsilylisocyanat.

Smp. 105-6°C.

MS (EI) 267 (M)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,05 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,43 (2H, s), 7,39 (1H, t), 7,19 (1H, d), 7,10 (1H, s), 6,98 (1H, d), 6,62 (2H, s), 3,82 (3H, s).

EKSEMPEL 12

5

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid

Klorsulfonylisocyanat (0,081 ml) ble tilsatt til en omrørt suspensjon ved 0°C av 2-amino-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid (0,2 g) i toluen (10 ml). Etter omrøring i 16 timer ved romtemperatur ble løsningsmidlet avdampet og resten oppløst i acetonitril (20 ml).

- 10 10% natriumkarbonatoppløsning (2 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 1 time. Etter surgjøring med 2M saltsyre ble oppløsningen ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte ekstraktene ble tørket (MgSO₄) og løsningsmidlet ble avdampet. Kromatografi på silika under eluering med metanol/diklormetanblandinger ga tittelureaforbindelsen (0,027 g).

- 15 Smp. 395°C.

MS (APCI) 262 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,01 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,40 (2H, t), 7,35-7,20 (2H, m), 7,00 (2H, s).

- 20 Utgangsforbindelsen 2-amino-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid ble fremstilt som følger: En oppløsning av fenylacetaldehyd (7,2 g), svovel (1,92 g), cyanoacetamid (5,1 g) og trietylamin (4,53 ml) i dimetylformamid (45 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Den resulterende oppløsningen ble tilsatt til vann (300 ml) og den faste utfelling ble frafiltrert og vasket med vann. Det tørkede faststoff ble findelt med eter og samlet (5,5 g).

25

MS (ES) 219 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,55 (1H, s), 7,4 (2H, m), 7,35 (5H, m), 7,1 (1H, m).

EKSEMPEL 13

30

3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-morfolinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) ved bruk av produktet fra eksempel 10(a) og N-(2-kloretyl)morfolin.

MS (EI) 390 (M)⁺.

35

EKSEMPEL 143-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-pyrrolidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

- 5 Fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten i eksempel 9(b) ved bruk av produktet fra eksempel 10(a) og N-(2-kloretyl)pyrrolidin.
MS (EI) 374 (M)⁺.

EKSEMPEL 1510 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

- Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) ved bruk av produktet fra eksempel 10(a) og N-(2-kloretyl)piperidin.
MS (EI) 388 (M)⁺.

15 EKSEMPEL 16

3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[3-(dimetylamino)propoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

- Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) ved bruk av produktet fra eksempel 20 10(a) og N-(3-klorpropyl)dimetylamin.
MS (EI) 362 (M)⁺.

EKSEMPEL 1725 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

- Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) ved bruk av produktet fra eksempel 6 og N-(2-kloretyl)dimetylamin.
MS (EI) 348 (M)⁺

30 EKSEMPEL 183-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-morfoliny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

- Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) ved bruk av produktet fra eksempel 6 og N-(2-kloretyl)morfolin.
35 MS (EI) 390 (M)⁺.

EKSEMPEL 19

3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-pyrrolidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) ved bruk av produktet fra eksempel 6 og

5 N-(2-kloretyl)pyrrolidin.

MS (EI) 374 (M)⁺.

EKSEMPEL 20

10 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) ved bruk av produktet fra eksempel 6 og

N-(2-kloretyl)piperidin.

MS (EI) 388 (M)⁺.

15 EKSEMPEL 21

3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[3-(dimetylamino)propoksy]fenyl}-2-

tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) ved bruk av produktet fra eksempel 6 og

20 N-(3-klorpropyl)dimetylamin.

MS (EI) 362 (M)⁺.

EKSEMPEL 22

25 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-morfoliny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) men ved bruk av N-(2-

kloretyl)morfolin.

MS (APCI) 391 (M+H)⁺.

30 EKSEMPEL 23

3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-pyrrolidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) men ved bruk av N-(2-

kloretyl)pyrrolidin.

35 MS (APCI) 375 (M+H)⁺.

EKSEMPEL 243-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) men ved bruk av N-(2-

5 kloretyl)piperidin.

MS (APCI) 389 (M+H)⁺.

EKSEMPEL 25

10 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[3-(dimetylamino)propoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 9(b) men ved bruk av N-(3-klorpropyl)dimetylamin.

MS (APCI) 363 (M+H)⁺.

15

EKSEMPEL 262-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid

20 a) 2-amino-4-metyl-5-(4-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid

(4-klorfenyl)acetone (1,7 g), cyanoacetamid (0,84 g), svovel (0,36 g) og morfolin (1 ml) i etanol (5 ml) ble omrørt og oppvarmet ved 55°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og en liten mengde uoppløselig materiale ble frafiltrert før tilsetning til vann (150 ml). Det utfelte faststoff ble frafiltrert, vasket med vann og deretter tørket.

25 Produktet ble så findelt med eter og samlet (1,0 g).

MS (EI) 266 (M)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,4 (2H, d), 7,3 (2H, d), 6,9 (2H, s), 6,8 (2H, s), 2,2 (3H, s).

b) 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid

30 2-amino-4-metyl-5-(4-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid (0,44 g) ble suspendert i acetonitril (25 ml) og trikloracetylisocyanat (0,2 ml) ble tilsatt dråpevis under omrøring i løpet av 10 minutter. Omrøring ble fortsatt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur og deretter ble en 2M oppløsning av ammoniakk i metanol (10 ml) tilsatt og omrøring fortsatt i ytterligere 2 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og resten behandlet med

35 vann. Det resulterende faststoff ble frafiltrert og vasket med mer vann. Det rå produkt ble kromatografert på silikagel under eluering med diklormetan/metanolblandinger. Findeling med eter ga tittelureaforbindelsen (0,1 g).

MS (ES) 310 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,05 (1H, s), 7,4 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,25 (2H, m), 6,8 (2H, s), 2,25 (3H, s).

5 EKSEMPEL 27

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-metylfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (4-metylfenyl)aceton.

MS (ES) 290 (M+H)⁺.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) 10,04 (1H, m), 7,2 (6H, m), 6,7 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,25 (3H, s).

EKSEMPEL 28

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-etyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid

15 Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra 1-fenyl-2-butanon.

MS (ES) 290 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 9,6 (1H, m), 7,2 (7H, m), 6,6 (2H, m), 2,7 (2H, m), 1,0 (3H, t).

EKSEMPEL 29

20

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (4-metoksyfenyl)aceton.

MS (ES) 306 (M+H)⁺.

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) 10,04 (1H, s), 7,8 (1H, m), 7,25 (3H, m), 7,0 (2H, m), 6,75 (2H, m), 3,8 (3H, s), 2,2 (3H, s).

EKSEMPEL 30

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-fluorfenyl)-3-tiofenkarboksamid

30 Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (4-fluorfenyl)aceton.

MS (ES) 294 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,05 (1H, s), 8,3 (1H, m), 7,8 (1H, m), 7,35 (2H, m), 7,2 (2H, m), 6,8 (2H, m), 2,2 (3H, s).

EKSEMPEL 312-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-fluorfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (3-fluorfenyl)aceton.

5 MS (ES) 294 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,0 (1H, s), 7,4 (3H, m), 7,2 (3H, m), 6,8 (2H, s), 2,25 (3H, s).

EKSEMPEL 32

10 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-fluorfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (3-metoksyfenyl)aceton.

MS (ES) 306 (M+H)⁺.

EKSEMPEL 33

15

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-klor-4-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (3-klor-4-metoksyfenyl)aceton.

MS (ES) 340/342 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,25 (5H, m), 6,8 (2H, s), 3,9 (3H, s), 2,2 (3H, s).

20

EKSEMPEL 342-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (2-klorfenyl)aceton.

25 MS (ES) 310/312 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,22 (1H, s), 7,6 (1H, m), 7,4 (3H, m), 7,2 (2H, m), 6,8 (2H, s),
2,05 (3H, s).

EKSEMPEL 35

30

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-trifluormetylfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (3-trifluormetylfenyl)aceton.

MS (ES) 344 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,65 (3H, m), 7,6 (1H, s), 7,4 (2H, m), 7,2 (2H, m), 6,8 (2H, s),
35 2,25 (3H, s).

EKSEMPEL 362-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-metyl-4-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (3-metyl-4-metoksyfenyl)aceton.

5 MS (ES) 320 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,04 (1H, m), 7,2 (1H, m), 7,1 (3H, m), 6,95 (1H, d), 6,7 (2H, s), 3,8 (3H, s), 2,2 (3H, s), 2,15 (3H, s).

EKSEMPEL 37

10

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3,5-dimetoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (3,5-dimetoksyfenyl)aceton.

MS (ES) 336 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 6,7 (2H, m), 6,4 (3H, s), 3,8 (6H, s), 2,25 (3H, s).

15

EKSEMPEL 382-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2,3-dimetoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (2,3-dimetoksyfenyl)aceton.

20 MS (ES) 336 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,16 (1H, m), 7,2 (1H, m), 7,05 (3H, m), 6,8 (1H, m), 6,7 (2H, m), 3,8 (3H, s), 3,5 (3H, s), 2,1 (3H, s).

EKSEMPEL 39

25

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-isopropylfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (4-isopropylfenyl)aceton.

MS (ES) 316 (M-H)⁻.

30 ¹H NMR (DMSO-d₆) 7,25 (4H, s), 7,25 (2H, m), 6,7 (2H, m), 2,9 (1H, m), 2,25 (3H, s), 1,2 (6H, d).

EKSEMPEL 402-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid

35 Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (3,4,5-trimetoksyfenyl)aceton.

MS (ES) 364 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-d₆) 6,7 (2H, m), 6,6 (2H, s), 3,8 (6H, s), 3,7 (3H, s), 2,3 (3H, s).

EKSEMPEL 412-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (4-pyridyl)aceton.

5 MS (ES) 275 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 8,55 (2H, m), 7,2 (4H, m), 7,1 (2H, m), 2,35 (3H, s).

EKSEMPEL 4210 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (2-pyridyl)aceton.

MS (ES) 275 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 9,9 (1H, s), 8,5 (1H, m), 7,8 (1H, m), 7,5 (1H, m), 7,4 (2H, m),
7,2 (2H, m), 6,7 (2H, m).

15

a) (2-pyridyl)aceton

2-pikolin (2 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (30 ml) og oppløsningen ble avkjølt til
-75°C. Butyllitium (14,73 ml av en 1,6M oppløsning i heksan) ble tilsatt dråpevis og
blandingen ble omrørt i 2 timer. Dimetylacetamid (1,87 ml) ble så tilsatt dråpevis og
20 reaksjonsblandingen fikk oppvarme seg til romtemperatur og omrøring ble fortsatt i
ytterligere 2 timer. Vann (8,6 ml) og 36% saltsyre (1,3 ml) ble tilsatt og etter omrøring
ytterligere 30 minutter ble etylacetat tilsatt. Den separerte løsningsmiddelfase ble vasket
med saltoppløsning og deretter tørket (MgSO₄). Etter inndamping ble det oppnådd en
olje som ble anvent uten ytterligere rensing.

25 MS (ES) 134 (M-H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 8,6 (1H, m), 7,6 (1H, m), 7,2 (2H, m), 3,9 (2H, s), 2,2 (3H, s).

EKSEMPEL 4330 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[2-(5-metoksypyridyl)]-4-metyl-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra [2-(5-metoksypyridyl)]aceton.

MS (ES) 307 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 9,93 (1H, s), 8,26 (1H, d), 7,46-7,37 (2H, m), 7,33 (2H, bs), 6,72
(2H, bs), 3,83 (3H, s), 2,40 (3H, s).

35

a) [2-(5-metoksy-pyridyl)]acetone

Fremstilt på en lignende måte som eksempel 42(a) fra 3-metoksy-6-metylpyridin.

MS (ES) 166 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 8,25 (1H, d), 7,22-7,10 (2H, m), 3,85 (5H, s), 2,22 (3H, s).

5

b) 3-metoksy-6-metylpyridin

En oppløsning av 3-hydroksy-6-metylpyridin (2,5 g), natriummetoksid (1,36 g) og fenyltrimetylammoniumklorid (4,33 g) i tørr dimetylformamid (25 ml) ble oppvarmet ved reflux under argon i 2,5 timer. Blandingen fikk avkjøle seg og ble deretter omrørt ved romtemperatur over natten. Oppløselig materiale ble fjernet ved filtrering og vasket med etanol. Filtratet ble surgjort med 6M saltsyre og deretter ble løsningsmidlet fjernet under vakuum. Resten ble så fortynnet med vann, gjort basisk med 2M natriumhydroksid og ekstrahert med eter. De kombinerte ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Det rå produkt ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med 3% etylacetat i heksan (1,55 g, 55%).

10

15

MS (ES) 124 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 8,19 (1H, d), 7,10 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 3,83 (3H, s), 2,48 (3H, s).

20 EKSEMPEL 44

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-pyrimidyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (4-pyrimidyl)acetone.

MS (ES) 278 (M-H)⁻.

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) 9,95 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,64 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,50 (2H, bs), 6,84 (2H, bs), 2,54 (3H, s).

a) (4-pyrimidyl)acetone

4-metylpyrimidin (2 g) ble omrørt i tørr tetrahydrofuran (65 ml) under argon og oppløsningen ble avkjølt til -78°C. Litiumdiisopropylamid (13,8 ml, 2M oppløsning) ble tilsatt dråpevis i løpet av 20 minutter og omrørt ble fortsatt ved -78°C i 1,5 timer før dråpevis tilsetning av N-metoksy-N-metylacetamid (2,49 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i ytterligere 40 minutter før den fikk oppvarme seg til romtemperatur i løpet av 1,25 timer og den ble deretter fordelt mellom mettet vandig natriumkarbonat og etylacetat. Lagene ble separert og den vandige fase ble videre ekstrahert med etylacetat. De kombinerte ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket (MgSO₄), filtrert og

30

35

inndampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med 40-50% etylacetat i heksan til å gi en olje som krystalliserte ved henstand (0,70 g, 24%).

MS (ES) 135 (M-H)⁻.

¹H NMR (CDCl₃) 14,40 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,35 (1H, d), 6,74 (1H, dd), 5,29 (1H, s),
5 2,06 (3H, s).

EKSEMPEL 45

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-pyrazinyl)-3-tiofenkarboksamid

10 Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (2-pyrazinyl)aceton.

MS (ES) 278 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 9,95 (1H, s), 8,76 (1H, d), 8,57 (1H, t), 8,42 (1H, d), 7,45 (2H, bs), 6,91 (2H, bs).

15 a) (2-pyrazinyl)aceton

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 44(a) fra 2-metylpyrazin.

MS (ES) 135 (M-H)⁻.

¹H NMR (CDCl₃) 8,56-8,51 (2H, m), 8,48 (1H, d), 3,95 (2H, s), 2,28 (3H, s).

20 EKSEMPEL 46

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3,4-diklorfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (3,4-diklorfenyl)aceton.

MS (ES) 342 (M-H)⁻.

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) 10,0 (1H, s), 8,3 (2H, m), 7,6 (1H, m), 7,35 (3H, m), 6,8 (2H, m), 2,2 (3H, s).

EKSEMPEL 47

30 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-cyanofenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 fra (4-cyanofenyl)aceton.

MS (ES) 299 (M-H)⁻.

EKSEMPEL 482-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-hydroksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid

- Fremstilt ved demetylering av 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-metoksyfenyl)-
 5 3-tiofenkarboksamid ved bruk av borttribromid som i eksempel 9(a).

MS (ES) 290 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,02 (1H, s), 7,8 (1H, m), 7,2 (3H, m), 7,15 (2H, m), 6,8 (2H, m), 2,2 (3H, s).

10 EKSEMPEL 492-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid

- Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 ved bruk av (4-[2-(1-
 15 piperidiny)etoksy]fenyl)aceton.

MS (ES) 401 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,04 (1H, s), 7,25 (3H, m), 7,1 (2H, m), 6,7 (2H, m), 4,05 (2H, m), 2,6 (2H, m), 2,4 (4H, m), 2,2 (3H, s), 1,5 (4H, m), 1,4 (2H, m).

- 20 (4-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl)aceton ble fremstilt som følger:
 (4-hydroksyfenyl)aceton (1,5 g), N-kloretylpiperidin hydroklorid (2,2 g) og kaliumkarbonat (3,0 g) i dimetylformamid (15 ml) ble omrørt og oppvarmet ved 80°C i 8 timer. Reaksjonsblandingen av avkjølt og fordelt mellom etylacetat og vann. Den separerte løsningsmiddelfase ble vasket to ganger med mettet saltoppløsning og deretter
 25 tørket (MgSO₄). Den resulterende olje ble anvendt uten ytterligere rensing.
 MS (ES) 262 (M+H)⁺.

EKSEMPEL 50

- 30 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-[2-(dietylamino)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 26 ved bruk av (4-[2-(dietylamino)etoksy]fenyl)aceton.

- ¹H NMR (DMSO-d₆) 7,35 (3H, m), 7,15 (1H, m), 7,0 (2H, m), 6,8 (2H, m), 4,05 (2H, m), 2,8 (2H, m), 2,45 (4H, m), 2,4 (3H, s), 1,0 (6H, t).

(4-[2-(diethylamino)etoksy]fenyl)aceton ble fremstilt på en lignende måte som eksempel 49(a).

MS (ES) 249 (M+H)⁺.

5 EKSEMPEL 51

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-furyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26 ved bruk av 1-(2-furyl)-propan-2-on.

10 1-(2-furyl)-propan-2-on ble fremstilt som følger:

a) 1-(2-furyl)-propan-2-ol

Til en oppløsning av furan (7,93 g) i tetrahydrofuran (100 ml) avkjølt til 5°C ble det dråpevis tilsatt n-butyllitium (80,2 ml, 1,6M i heksaner). Blandingen ble omrørt i 2
15 timer. En oppløsning av propylenoksid (12,2 ml) ble tilsatt dråpevis og den resulterende blanding ble omrørt ved 0°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deaktivert med mettet ammoniumklorid og ekstrahert med dietyler. De organiske substanser ble tørket (MgSO₄) og konsentrert. Den rå olje ble destillert til å gi 1-(2-furyl)-propan-2-ol (3,85 g, k.p. 68-70°C ved 6,0 mm).

20 ¹H NMR (CDCl₃) 7,35 (1H, d), 6,3 (1H, m), 6,1 (1H, d), 4,1 (1H, m), 2,7-2,9 (2H, m), 1,8 (1H, s), 1,2 (3H, d).

b) 1-(2-furyl)-propan-2-on

Til en oppløsning av 1-(2-furyl)-propan-2-ol (3,25 g) i diklormetan (200 ml) ble det i en
25 porsjon tilsatt pyridiniumklorkromat (13,0 g). Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer og deretter filtrert gjennom et lite lag av silika. De organiske substanser ble avdampet til å gi det rå produkt som ble anvendt uten ytterligere rensing (3,53 g).

¹H NMR (CDCl₃) 7,4 (1H, d), 6,35 (1H, m), 6,2 (1H, d), 3,7 (2H, s), 2,2 (3H, s).

30

EKSEMPEL 52

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-trifluormetyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid

35 a) 2-amino-4-trifluormetyl-5-fenyl-3-tiofennitril

En oppløsning av 3,3,3-trifluor-1-fenylpropan-2-on (1 g), malononitril (0,39 g), svovel (0,25 g), trietylamin (0,22 g), i etanol (5 ml) ble omrørt og oppvarmet ved 85°C i 12

timer. Reaksjonsblandingen ble tilsatt til vann (200 ml) og ekstrahert to ganger inn i etylacetat (100 ml). Blandingen ble separert og det organiske lag tørket (vannfritt natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Resten ble kromatografert på silikagel under eluering med etylacetat/isoheksanblandinger. Løsningsmidlet ble fjernet og produktet

5 samlet (0,5 g).

MS (ES) 267 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,65 (2H, s), 7,35-7,45 (5H, m).

b) 2-amino-4-trifluormetyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid

10 En blanding av 2-amino-4-trifluormetyl-5-fenyl-3-tiofennitril (0,12 g) og konsentrert svovelsyre (1,5 ml) ble omrørt og oppvarmet ved 50°C i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble tilsatt til mettet vandig natriumbikarbonat inntil pH 7 ble oppnådd. Produktet ble ekstrahert inn i etylacetat (100 ml) og det organiske lag ble tørket med vannfritt natriumsulfat (3 g), filtrert og konsentrert. Resten ble kromatografert på silikagel under

15 eluering med etylacetat/isoheksanblandinger. Løsningsmidlet fjernet og produktet samlet (0,07 g).

MS (ES) 285 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,35-7,45 (5H, m), 7,2 (2H, s), 6,2 (2H, s).

20 c) 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-trifluormetyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid

2-amino-4-trifluormetyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid (0,35 g) ble oppslemmet i tetrahydrofuran (10 ml) og trikloracetylisocyanat (0,19 g) ble tilsatt dråpevis med omrøring i løpet av 5 minutter. Omrøring ble fortsatt i 1 time ved romtemperatur og deretter ble en 2M oppløsning av ammoniakk i metanol (10 ml) tilsatt og omrøringen

25 fortsatt i ytterligere 12 timer. En dannet utfelling ble frafiltrert og vasket med etylacetat (5 ml) til å gi tittelureaforbindelsen (0,12 g).

MS (ES) 328 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 9,2 (1H, s), 7,6 (2H, s), 7,35-7,45 (5H, m), 6,6 (2H, s).

30 EKSEMPEL 53

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-(4-metyltiazolyl))-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved hjelp av metoden i eksempel 26(b) ved bruk av 2-amino-4-metyl-5-(2-(4-metyltiazolyl))-3-tiofenkarboksamid.

35 NMR (DMSO-d₆) 9,9 (1H, bs), 7,45 (2H, bs), 7,19 (1H, s), 6,85 (2H, bs), 2,49 (3H, s ukklarhet fra DMSO), 2,35 (3H, s).

MS (M+H)⁺ 297,3.

Fremstillingen av utgangsmaterialet ble oppnådd som følger:

- a) 2-amino-4-metyl-5-(2-(4-metyltiazolyl))-3-tiofenkarboksamid ble fremstilt ved metoden i eksempel 52(b) fra 2-amino-3-cyano-4-metyl-5-(2-(4-metyltiazolyl))tiofen. NMR (DMSO-d₆) 7,12 (2H, s), 7,08 (1H, s), 6,97 (2H, bs), 3,27 (3H, s), 2,44 (3H, s). MS (M+H)⁺ 254.
- b) 2-amino-3-cyano-4-metyl-5-(2-(4-metyltiazolyl))tiofen ble fremstilt ved metoden i eksempel 52(a) ved bruk av 1-(4-metyltiazol-2-yl)-propan-2-on. NMR (DMSO-d₆) 7,63 (2H, s), 7,15 (1H, s), 2,26 (3H, s), 2,24 (3H, s). MS (M+H)⁺ 236.
- c) 1-(4-metyltiazol-2-yl)-propan-2-on
- Til en løsning av 2,4 dimetyltiazol (2 g) i tørr tetrahydrofuran (20 ml) ved -70°C ble det under argon dråpevis tilsatt 1,6M n-butyllitium i heksaner (12 ml), mens temperaturen ble holdt under -70°C. Etter omrøring ved -60°C i 30 minutter, ble N-metoksy-N-metylacetamid (1,9 ml) tilsatt. Blandingen fikk oppvarme seg til omgivelsestemperatur og så fordelt mellom vann og etylacetat. Den organiske fasen ble tørket (MgSO₄) og løsningsmidlet fjernet under redusert trykk til å en gul olje. Denne ble rensed ved kolonnekromatografi ved bruk av en isoheksan til 40% etylacetat/isoheksangradient som elueringsmiddel til å gi produktet som en gul olje (630 mg, 23%). NMR (CDCl₃) 6,84 (1H, s), 4,1 (2H, s), 2,44 (3H, s), 2,27 (3H, s). MS (M+H)⁺ 156.

EKSEMPEL 54

2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid

- a) 2-cyano-3-benzyl-but-2-ensyreamid (E/Z-blanding)
- En blanding av (fenyl)aceton (5 g), cyanoacetamid (3,15 g), ammoniumacetat (0,29 g) og eddiksyre (0,45 ml) ble refluksert i toluen (50 ml) ved bruk av en Dean/Stark-topp for å fjerne vann i 6 timer. Blandingen ble avkjølt og det krystallinske produkt ble frafiltrert (3 g) og anvendt uten ytterligere rensing.
- MS (ES) 201 (M+H)⁺.

b) 2-amino-4-metyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid

En blanding av 2-cyano-3-benzyl-but-2-ensyreamid (E/Z-blanding) (1,0 g), morfolin (0,5 ml) og svovel (0,18 g) i etanol (10 ml) ble oppvarmet og omrørt ved 40°C i 3 timer. Etter avkjøling ble blandingen frafiltrert et spor av uoppløselig materiale og filtratet

5 tilsatt til vann. Den resulterende utfelling ble frafiltrert og vasket med mer vann, og deretter krystallisert fra 2-propanol (0,35 g).

MS (ES) 233 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,4 (2H, m), 7,25 (3H, m), 6,9 (2H, s), 6,8 (2H, s), 2,2 (3H, s).

10 c) 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid

Til en blanding av 2-amino-4-metyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid (0,18 g) i iseddiksyre (5 ml) og vann (0,5 ml) ble det tilsatt natriumisocyanat (101 mg). Den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og ble deretter hellt ut i vann.

Utfellingen ble frafiltrert og vasket med mer vann. Produktet ble kromatografert på

15 silikagel under eluering med diklormetan/metanolblandinger til å gi tittelproduktet som et faststoff (30 mg).

MS (ES) 276 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,05 (1H, s), 7,4 (5H, m), 7,35 (1H, m), 6,6 (2H, s), 6,4 (2H, m), 2,4 (3H, s).

20

EKSEMPEL 552-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-metyl-isoksazol-5-yl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 54 fra 1-(3-metyl-isoksazol-5-yl)-propan-2-on.

25 MS (ES) 281 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 9,95 (1H, s), 7,5 (2H, bs), 6,9 (2H, bs), 6,4 (1H, s), 2,4 (3H, s), 2,25 (3H, s).

Utgangsmaterialet 1-(3-metyl-isoksazol-5-yl)-propan-2-on ble fremstilt som følger:

30 Til en oppløsning av 3,5-dimetylisoksazol (5,28 g) i tetrahydrofuran (80 ml), avkjølt til -75°C ble det dråpevis tilsatt n-butyllitium (37,4 ml, 1,6M oppløsning i heksaner). Etter fullført tilsetning ble blandingen omrørt ved -75°C i 2 timer. En oppløsning av N-metoksy-N-metylacetamid i tetrahydrofuran (10 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 15 minutter. Blandingene fikk oppvarme seg til romtemperatur og ble deretter omrørt i

35 ytterligere 2 timer. Blandingene ble deaktivert med mettet ammoniumacetat og ekstrahert med dietyler. De organiske substansene ble kombinert, tørket (MgSO₄) og konsentrert.

Det rå produkt ble kromatografert på silikagel under eluering med en 1:1 blanding av dietyleter/heksan til å gi tittelforbindelsen som en olje (1,57 g).

MS (ES) 140 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 6,1 (1H, s), 3,8 (2H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (3H, s).

5

EKSEMPEL 56

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-cyanofenyl)-3-tiofenkarboksamid

10 a) 2-amino-3-cyanotiofen

2,5-dihydroxy-1,4-ditian (14,3 g) ble oppslemmet i etanol (250 ml) og malononitril (13,0 g) ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt til 5°C og dietylamin (20,6 ml) i etanol (15 ml) ble tilsatt i en takt slik at temperaturen ble opprettholdt ved 5°C. Blandingen ble så oppvarmet ved 30-35°C i 1,5 timer. Vann (280 ml) ble tilsatt og blandingen ble hellt ut på knust is (400 g). Etter en kort tidsperiode ble det dannet blekbrune krystaller som ble

15 frafiltrert og tørket på filteret (14,6 g).

MS (ES) 125 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 6,7 (1H, d), 6,4 (1H, d), 4,8 (2H, bs).

20 b) 2-acetylamino-3-cyanotiofen

2-amino-3-cyanotiofen (12 g) ble oppvarmet ved reflux i eddiksyreanhydrid (34 ml) i 15 minutter, avkjølt og frosset i 3 timer. Det krystallinske produkt ble frafiltrert (13,6 g).

MS (ES) 167 (M+H)⁺.

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,6 (1H, bs), 7,1 (2H, m), 2,1 (3H, s).

c) 2-acetylamino-5-brom-3-cyanotiofen

2-acetylamino-3-cyanotiofen (13,5 g) ble oppløst i dimetylformamid (110 ml) og avkjølt i et isblandet vannbad. *N*-bromsuksinimid (15,9 g) ble tilsatt porsjonsvis i løpet av 20 minutter og blandingen ble så oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 3 timer. Blandingen ble konsentrert til omtrent det halve volum og vann ble tilsatt for å utfelle produktet. Dette ble frafiltrert og tørket ved 60°C under vakuum (18,8 g).

30

¹H NMR (DMSO-d₆) 12,0 (1H, bs), 7,4 (1H, s), 2,1 (3H, s).

d) 2-acetylamino-3-cyano-5-(4-cyanofenyl)tiofen

2-acetylamino-5-brom-3-cyanotiofen (500 mg), 4-cyanofenylborsyre (360 mg) og kaliumkarbonat (845 mg) ble tilsatt til dimetoksyetan (15 ml) og vann (2 ml) og systemet ble spylt med argon i 15 minutter.

5

Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (236 mg) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 3,25 timer. Blandingen ble avkjølt, konsentrert under redusert trykk for å fjerne det meste av dimetoksymetanet, diklormetan ble tilsatt og blandingen filtrert til å gi produktet som et blekbrunt faststoff (470 mg).

10 MS (ES) 266 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,8 (5H, m), 2,1 (3H, s).

e) 2-amino-5-(4-cyanofenyl)-3-tiofenkarboksamid

2-acetylamino-3-cyano-5-(4-cyanofenyl)tiofen (470 mg) ble oppvarmet under reflux i 15 etanol (15 ml) og konsentrert svovelsyre (1,5 ml) i 2,5 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt og konsentrert under redusert trykk. Resten ble gjort basisk med 2N natriumhydroksid, med avkjøling, og produktet ble frafiltrert og tørket (360 mg).

MS (ES) 242 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,8 (1H, s), 7,7 (4H, m), 7,5 (2H, d), 7,3 (1H, bs), 7,0 (1H, bs).

20

f) 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-cyanofenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 26(b).

MS (ES) 285 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,0 (1H, bs), 8,0 (1H, s), 7,8 (2H, d), 7,7 (3H, m), 7,4 (1H, bs), 25 7,0 (2H, bs).

EKSEMPEL 572-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-trifluormetylphenyl)-3-tiofenkarboksamid

30 Fremstilt ved metodene i eksempel 56(d-f) men ved bruk av 4-trifluormetylphenylborsyre.

MS (ES) 328 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,0 (1H, bs), 7,9 (1H, s), 7,7 (5H, m), 7,3 (1H, bs), 7,0 (2H, bs).

EKSEMPEL 582-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2,4-difluorfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metodene i eksempel 56(d-f) men ved bruk av 2,4-difluorfenylborsyre.

5 MS (ES) 296 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,0 (1H, bs), 7,7 (2H, m), 7,6 (1H, m), 7,3 (2H, m), 7,2 (1H, m), 7,0 (2H, bs).

EKSEMPEL 59

10

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 26(b) fra 2-amino-5-(2-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid.

MS (ES) 263 (M+H)⁺.

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,04 (1H, s), 8,46-8,41 (1H, m), 7,99 (1H, s), 7,81-7,73 (1H, m), 7,65 (1H, bs), 7,61 (1H, d), 7,27 (1H, bs), 7,19-7,12 (1H, m), 6,95 (2H, bs).

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

a) 2-(2-metoksyvinyl)pyridin

20 En omrørt suspensjon av metoksymetyltrifenylfosfoniumklorid (12,48 g) i tetrahydrofuran (60 ml) under argon ble avkjølt i et isblandet vannbad. Kalium tert-butoksid (36,41 ml, 1M oppløsning i tetrahydrofuran) ble så tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter til å gi en dyp orangerød farge. Omrøring ble fortsatt ved 0-5°C i 50 minutter og blandingen ble blandingen avkjølt til -78°C. 2-pyridinkarboksaldehyd ble tilsatt dråpevis og omrøring fortsatt ved -78°C i ytterligere 2 timer og blandingen fikk så oppvarme seg til romtemperatur og ble omrørt i 2 timer. Heksan (100 ml) ble tilsatt, blandingen filtrert og filtratet inndampet i vakuum. Resten ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med 10% etylacetat i heksan til å gi rent *cis*-2-(2-metoksyvinyl)pyridin (0,91 g, 24%):

30 ¹H NMR (CDCl₃) 8,51 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,63-7,55 (1H, m), 7,02 (1H, dd), 6,35 (1H, d, J=7Hz), 5,50 (1H, d, J=7Hz), 3,84 (3H, s);

og en blanding av *cis:trans*-produkter (1:1, 2,54 g, 67%):

35 ¹H NMR (CDCl₃) 8,52-8,49 (0,5H, m), 8,46-8,41 (0,5H, m), 7,86 (0,5H, d), 7,63-7,48 (1,5H, m), 7,07-6,95 (1,5H, m), 6,35 (0,5H, d, J=7Hz), 5,87 (0,5H, d, J=13Hz), 5,50 (0,5H, d, J=7Hz), 3,84 (1,5H, s), 3,73 (1,5H, s).

b) 2-amino-5-(2-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid

2-(2-metoksyvinyl)pyridin (1,28 g) ble oppløst i etanol (13 ml) og til oppløsningen ble det tilsatt 6M svovelsyre (3,6 ml). Oppløsningen ble oppvarmet til 80°C i 20 minutter og fikk så avkjøle seg til 55°C. Morfolin (8 ml) ble tilsatt etterfulgt av cyanoacetamid

5 (0,796 g) og svovel (0,334 g). Blandingen ble oppvarmet ved 55°C i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen hellt ut i vann (100 ml) og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktene ble tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Resten ble adsorbert på silikagel og eluert med 2-5% metanol i diklormetan til å gi et orangerfarget faststoff (345 mg, 17%).

10 MS (ES) 220 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 8,36 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 7,76-7,67 (1H, m), 7,62 (2H, s), 7,54 (1H, d), 7,25 (1H, bs), 7,12-7,05 (1H, m), 6,83 (1H, bs).

EKSEMPEL 60

15

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 59 fra 3-(2-metoksyvinyl)pyridin.

MS (ES) 263 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,02 (1H, s), 8,74 (1H, d), 8,41 (1H, dd), 7,84 (1H, dd), 7,82
20 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,38 (1H, dd), 7,33 (1H, bs), 6,98 (2H, bs).

3-(2-metoksyvinyl)pyridin

Fremstilt ved metoden i eksempel 59(a) fra 3-pyridinkarboksaldehyd.

1:2,1 *cis:trans*-produkter.

25 ¹H NMR (CDCl₃) 8,66 (0,32H, d), 8,47 (0,68H, d), 8,39-8,32 (1H, m), 7,99-7,92 (0,32H, m), 7,55-7,49 (0,68H, m), 7,21-7,12 (1H, m), 7,06 (0,68H, d, J=13Hz), 6,25 (0,32H, d, J=7Hz), 5,75 (0,68H, d, J=13Hz), 5,20 (0,32H, d, J=7Hz), 3,80 (0,96H, s), 3,70 (2,04H, s).

30 EKSEMPEL 61

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 59 fra 4-(2-metoksyvinyl)pyridin.

MS (ES) 263 (M+H)⁺.

35 ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,09 (1H, s), 8,50 (2H, d), 8,03 (1H, s), 7,72 (1H, bs), 7,44 (2H, d), 7,35 (1H, bs), 7,04 (2H, bs).

4-(2-metoksyvinyl)pyridin

Fremstilt ved metoden i eksempel 59(a) fra 4-pyridinkarboksaldehyd.

1:1,13 *cis:trans*-produkter.

MS (EI) 135 (M^+).

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) 8,48 (0,94H, d), 8,43 (1,06H, d), 7,41 (0,94H, d), 7,25 (0,53H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,08 (1,06H, d), 6,32 (0,47H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,70 (0,53H, d, $J=14\text{Hz}$), 5,17 (0,47H, d, $J=8\text{Hz}$), 3,85 (1,41H, s), 3,73 (1,59H, s).

EKSEMPEL 62

10

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[5-(2-metoksypyridyl)]-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 59 fra 2-metoksy-5-(2-metoksyvinyl)pyridin.

MS (ES) 293 ($M+H^+$).

- 15 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 10,96 (1H, bs), 8,27 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,61 (1H, s), 7,61 (1H, bs), 7,28 (1H, bs), 6,95 (2H, bs), 6,85 (1H, d), 3,84 (3H, s).

2-metoksy-5-(2-metoksyvinyl)pyridin

Fremstilt ved metoden i eksempel 59(a) fra 5-(2-metoksypyridin)karboksaldehyd.

1:1,44 *cis:trans*-produkter.

- 20 MS (EI) 165 (M^+).

^1H NMR (CDCl_3) 8,24 (0,41H, d), 7,98 (0,59H, d), 7,91 (0,41H, dd), 7,47 (0,59H, dd), 6,92 (0,59H, d, $J=13\text{Hz}$), 6,70-6,63 (1H, m), 6,11 (0,41H, d, $J=7\text{Hz}$), 5,72 (0,59H, d, $J=13\text{Hz}$), 5,14 (0,41H, d, $J=7\text{Hz}$), 3,92 og 3,90 (3H, s), 3,76 (1,23H, s), 3,68 (1,77H, s).

- 25 5-(2-metoksypyridin)karboksaldehydet ble fremstilt som følger:

- a) Brom (0,99 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av natriumacetat (1,59 g) og 2-metoksypyridin (1,93 ml) i eddiksyre (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 25 minutter, og deretter ved 80°C i 2,5 timer. Blandingen fikk så
- 30 avkjøle seg og ble hellt ut i isblandet vann, nøytralisert med 2M natriumhydroksid og ekstrahert med eter. De kombinerte ekstrakter ble tørket (MgSO_4), filtrert og inndampet. Det rå produkt ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med 5% etylacetat i heksan til å gi 5-brom-2-metoksypyridin som en fargeløs olje (1,75 g, 51%).
- MS (ES) 190, 188 ($M+H^+$).

- 35 ^1H NMR (CDCl_3) 8,20 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 6,65 (1H, d), 3,90 (3H, s).

- b) 5-brom-2-metoksy-pyridin (1,53 g) ble omrørt i tørr tetrahydrofuran (35 ml) under argon ved -78°C. Butyllitium (6,6 ml, 1,6M oppløsning) ble tilsatt dråpevis til oppløsningen og omrøringen ble fortsatt ved -78°C i 1,5 timer. Dimetylformamid (1,3 ml) ble så tilsatt dråpevis og omrøringen fortsatt ved -70°C i ytterligere 30 minutter før
- 5 blandingen fikk oppvarme seg til romtemperatur. Reaksjonsblanding ble hellt ut i mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og den vandige fasen ble ekstrahert med eter. De kombinerte ekstraktene ble tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel til å gi 5-(2-metoksy-pyridin)karboksaldehyd som et hvitt fast stoff (0,91 g, 81%).
- 10 ¹H NMR (CDCl₃) 9,95 (1H, s), 8,63 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 4,04 (3H, s).

EKSEMPEL 63

- 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[5-(2,4-dimetoksy-pyrimidyl)]-3-tiofenkarboksamid
- 15 Fremstilt ved metoden i eksempel 59 fra 2,4-dimetoksy-5-(2-metoksyvinyl)pyrimidin.
MS (ES) 324 (M+H)⁺.
¹H NMR (DMSO-d₆) 11,01 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,69 (1H, bs), 7,31 (1H, bs), 6,95 (2H, bs), 4,05 (3H, s), 3,94 (3H, s).
- 20 5-(2,4-dimetoksy-pyrimidin)karboksaldehyd
Fremstilt ved metoden i eksempel 62(b) fra 5-brom-2,4-dimetoksy-pyrimidin.
MS (EI) 168 (M⁺).
¹H NMR (CDCl₃) 10,17 (1H, s), 8,78 (1H, s), 4,11 (3H, s), 4,09 (3H, s).
- 25 2,4-dimetoksy-5-(2-metoksyvinyl)-pyrimidin
Fremstilt ved metoden i eksempel 59(a) fra 5-(2,4-dimetoksy-pyrimidin)karboksaldehyd.
29% *trans*-produkt isolert:
MS (EI) 196 (M⁺).
¹H NMR (CDCl₃) 8,06 (1H, s), 7,10 (1H, d, J=13Hz), 5,64 (1H, d, J=13Hz), 4,02 (3H,
- 30 s), 3,97 (3H, s), 3,67 (3H, s).
49% *cis*-produkt isolert:
¹H NMR (CDCl₃) 8,95 (1H, s), 6,19 (1H, d, J=7Hz), 5,30 (1H, d, J=7Hz), 3,97 (6H, s), 3,75 (3H, s).

EKSEMPEL 642-[(aminokarbonyl)amino-5-(4-hydroksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid5 a) 2-amino-3-tiofenkarboksamid

En suspensjon av 2,5-dihydroksy-1,4-ditian (25 g) og cyanoacetamid (19,3 g) i etanol (120 ml) ble omrørt og oppvarmet til 50°C. Trieteylamin (9,2 ml) ble tilsatt i løpet av 15 minutter og blandingen ble omrørt ved 50°C i ytterligere 2 timer. Etter isavkjøling ble faststoffet frafiltrert og tørket (21,4 g).

10 MS (ES) 143 (M+H)⁺.

b) 2-[(aminokarbonyl)amino]-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 26(b) fra 2-amino-3-tiofenkarboksamid.

MS (ES) 186 (M+H)⁺.

15

c) 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-brom-3-tiofenkarboksamid

2-[(aminokarbonyl)amino]-3-tiofenkarboksamid (1,0 g) ble oppløst i eddiksyre (20 ml) og en oppløsning av brom (0,35 ml) i eddiksyre (5 ml) ble tilsatt i løpet av 5 minutter med hurtig omrøring. Blandingene ble omrørt i 90 minutter og ble så tilsatt til vann (50

20 ml). Produktet ble frafiltrert og vasket med vann og tørket under vakuum (0,55 g).

MS (ES) 262/264 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,63 (1H, s), 7,9 (1H, m), 7,8 (1H, s), 7,35 (1H, m), 7,15 (1H, m).

25 d) 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid

En oppløsning av 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-brom-3-tiofenkarboksamid (0,55 g), natriumkarbonat (0,44 g) og 4-metoksyfenylborsyre (0,51 g) i dimetoksyetan (60 ml) og vann (2 ml) ble spylt med argon i 10 minutter.

30 Tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,243 g) ble så tilsatt og blandingen refluksert under omrøring i 18 timer. Etter avkjøling ble blandingen siktet og inndampet. Resten ble fordelt mellom etylacetat og 2N natriumhydroksid og det faste grenseflatelag ble frafiltrert (0,2 g).

MS (ES) 290 (M-H)⁻.

35 ¹H NMR (DMSO-d₆) 10,54 (1H, s), 8,0 (1H, m), 7,9 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,35 (1H, m), 6,95 (2H, d), 3,8 (3H, s).

e) 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-hydroksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 9(a).

MS (ES) 276 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,12 (1H, s), 8,0 (1H, m), 7,85 (1H, s), 7,4 (2H, d), 7,35 (1H, m), 6,9 (2H, d).

EKSEMPEL 652-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid

10 Fremstilt ved metoden i eksempel 64(d) ved bruk av 4-klorfenylborsyre.

MS (ES) 294 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,6 (1H, s), 8,1 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,5 (2H, d), 7,4 (3H, m), 7,0 (2H, m).

15 EKSEMPEL 662-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-metansulfonylphenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 64(d) ved bruk av 4-metansulfonylphenylborsyre.

MS (ES) 338,28 (M+H)⁺.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,06 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,90 (2H, d), 7,70 (3H, m), 7,35 (1H, s), 7,00 (2H, s), 3,20 (3H, s).

EKSEMPEL 6725 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(N-t-butoksykarbonyl)pyrrolyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 64(d) fra 1-(t-butoksykarbonyl)pyrrolyl-2-borsyre.

MS (ES) 351 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,97 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,2 (1H, s), 7,18 (1H, s), 6,85 (2H, m), 6,25 (2H, m), 1,40 (9H, s).

30

EKSEMPEL 682-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanotienyl))-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 64(d) fra 5-cyanotiofenyl-2-borsyre.

35 MS (ES) 291 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,1 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,4 (1H, s), 7,2 (1H, d), 7,1 (2H, s).

EKSEMPEL 692-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3,5-dimetyl-isoksazol-4-yl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 64(d) fra 3,5-dimetylisoksazolyl-4-borsyre.

5 MS (ES) 279 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,4 (1H, s), 7,3 (1H, s), 6,9 (2H, s), 2,53 (3H, s), 2,3 (3H, s).

EKSEMPEL 70

10

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-furyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 64(d) fra 3-furylborsyre.

MS (ES) 250 (M-H)⁺.

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) 10,9 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,7 (1H, m), 7,6 (1H, s), 7,4 (1H, s), 7,2 (1H, s), 6,9 (2H, s), 6,5 (1H, m).

EKSEMPEL 712-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-pyrrolyl)-3-tiofenkarboksamid

20 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(N-t-butoksykarbonyl)pyrrolyl)-3-tiofenkarboksamid (0,1 g), vann (0,1 ml) og trifluoreddiksyre (2 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 8 minutter før dråpevis tilsetning til en mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning (15 ml). Produktet ble ekstrahert inn i etylacetat og det organiske lag ble separert. Det rå produkt ble kromatografert på silikagel under eluering med
25 metanol/diklormetanblandinger. Løsningsmidlet ble fjernet og produktet samlet (0,04 g).

MS (ES) 249 (M-H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,04 (1H, s), 10,86 (1H, s), 7,5 (1H, s), 7,2-7,15 (2H, m), 6,85 (2H, s), 6,7 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,05 (1H, m).

30

EKSEMPEL 722-[(aminokarbonyl)amino]-5-(5-pyrimidinyl)-3-tiofenkarboksamid

Triisopropylborat (1,48 ml) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av 5-brompyrimidin (200
35 mg) i tetrahydrofuran (10 ml) under argon. Oppløsningen ble deretter avkjølt til -78°C og n-butyllitum (3,30 ml, 1,6M oppløsning i heksaner) ble tilsatt dråpevis. Omrøring ble fortsatt ved -78°C i 5 minutter før reaksjonsblandingen fikk oppvarme seg til

romtempreatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, dimetoksyetan (12 ml) ble tilsatt, etterfulgt av 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-brom-3-tiofenkarboksamid (200 mg) og mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (3,5 ml). Kolben ble spylt med argon og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (90 mg) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet ved 90°C i 4 timer og fikk så avkjøle seg. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og resten opptatt i 2M natriumhydroksid og 10% metanol i diklormetan. Lagene ble separert og den vandige fase ble filtrert ved å fjerne en liten mengde uoppløselig materiale. Filtratet ble så nøytralisert med 6M saltsyre og den dannede utfelling samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket. Produktet ble så findelt med metanol, samlet ved filtrering og tørket under høyvakuum (47 mg, 24%).

MS (ES) 264 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,02 (1H, bs), 9,01 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,93 (1H, s), 7,66 (1H, bs), 7,39 (1H, bs), 7,04 (2H, bs).

15 EKSEMPEL 73

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-klortienyl))-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 72 ved bruk av 5-klor-2-bromtiofen.

MS (ES) 300,18 (M-H)⁻.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,0 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,0 (1H, d), 6,95 (3H, d+bs).

EKSEMPEL 74

25 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[2-(5-trifluormetylpyridyl)]-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt på en lignende måte til eksempel 72 fra 2-brom-5-trifluormetylpyridin.

MS (ES) 331 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 11,17 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,76 (1H, bs), 7,39 (1H, bs), 7,07 (2H, bs).

30

EKSEMPEL 75

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[2-(5-brompyridyl)]-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt på en lignende måte til eksempel 72 fra 2,5-dibrompyridin.

35 MS (ES) 343, 341 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 11,07 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,03 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,63 (1H, bs), 7,58 (1H, d), 7,26 (1H, bs), 6,95 (2H, bs).

EKSEMPEL 762-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanofuryl))-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt ved metoden i eksempel 72 ved bruk av 5-cyano-2-bromfuran.

5 MS (ES) 275 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-d₆) 11,1 (1H, bs), 7,85 (1H, s), 7,8 (1H, bs), 7,6 (1H, d), 7,35 (1H, bs), 7,1 (2H, bs), 6,75 (1H, d).

EKSEMPEL 77

10

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt som i eksempel 72 ved bruk av 4-[2-(1-piperidiny)etoksy]brombenzen.

MS (ES) 389 (M+H)⁺.

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) 10,98 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,6 (1H, s), 7,42 (2H, d), 7,25 (1H, d), 6,98 (2H, d), 6,9 (2H, s), 4,15 (2H, m), 1,6 (4H, m), 1,42 (2H, m).

4-[2-(1-piperidiny)etoksy]brombenzen ble fremstilt som følger:

20 a) 4-bromfenol (1 g), N-(2-kloretyl)piperidin hydroklorid (0,94 g) og kaliumkarbonat (1,76 g) i dimetylformamid (15 ml) ble omrørt og oppvarmet ved 60°C i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og fordelt mellom etylacetat og vann. Den separerte løsningsmiddelfase ble vasket to ganger med 2N natriumhydroksid, en gang med mettet saltoppløsning og deretter tørket (MgSO₄). Den resulterende olje ble anvendt uten videre rensing.

25 MS (ES) 284 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,2 (2H, d), 6,9 (2H, d), 4,05 (2H, m), 2,62 (2H, t), 2,38 (4H, m), 1,48 (4H, m), 1,36 (2H, m).

EKSEMPEL 78

30

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-(2,2,6,6-tetrametyl)piperidiny)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt som i eksempel 72 ved bruk av 4-[2-(2,2,6,6-tetrametyl-1-

35 piperidiny)etoksy]brombenzen som ble fremstilt på en lignende måte som i eksempel 77(a).

MS (ES) 445 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,48 (2H, d), 6,96 (2H, d), 4,22 (2H, m), 3,62 (2H, m), 1,8 (4H, m), 1,56 (2H, m), 1,42 (6H, s), 1,36 (6H, s).

EKSEMPEL 79

5

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-(tiazol-4-yl-metoksy)fenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt som i eksempel 72 ved bruk av 4-[tiazol-4-yl-metoksy]brombenzen som ble fremstilt på lignende måte som i eksempel 77(a).

MS (ES) 375 (M+H)⁺.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) 10,91 (1H, s), 9,1 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,82 (1H, bs), 7,75 (1H, s), 7,42 (2H, d), 7,24 (1H, bs), 7,08 (2H, d), 6,9 (1H, bs), 5,11 (2H, s).

EKSEMPEL 80

15 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt som i eksempel 72 ved bruk av 4-[2-(dimetylamino)etoksy]brombenzen som ble fremstilt på en lignende måte som i eksempel 77(a).

MS (ES) 349 (M+H)⁺.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) 11 (1H, s), 7,65 (1H, bs), 7,6 (1H, s), 7,5 (2H, d), 7,28 (1H, bs), 7,05 (2H, d), 6,9 (2H, bs), 4,45 (2H, t), 3,5 (2H, t), 2,85 (6H, s).

EKSEMPEL 81

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(dietylamino)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid

25 Fremstilt som i eksempel 72 ved bruk av 4-[2-(dietylamino)etoksy]brombenzen som ble fremstilt på en lignende måte som eksempel 77(a).

MS (ES) 377 (M+H)⁺.

30 ¹H NMR (DMSO-d₆) 11 (1H, s), 7,65 (1H, bs), 7,6 (1H, s), 7,5 (2H, d), 7,28 (1H, bs), 7,05 (2H, d), 6,9 (2H, bs), 4,35 (2H, t), 3,5 (2H, t), 3,25 (4H, m), 1,2 (6H, t).

EKSEMPEL 82

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-morfolinyl)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid

35 Fremstilt som i eksempel 72 ved bruk av 4-[2-(1-morfolinyl)etoksy]brombenzen som ble fremstilt på en lignende måte som eksempel 77(a).

MS (ES) 391 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 10,9 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,5 (2H, d), 7,15 (1H, bs), 7,05 (2H, d), 6,55 (2H, bs), 4,4 (2H, s), 3,8 (4H, s), 3,4-2,8 (6H, bm).

EKSEMPEL 83

5

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-furyl)-3-tiofenkarboksamid

Til en oppløsning av furan (598 mg) i tørr tetrahydrofuran (15 ml) avkjølt til -75°C under argon ble det tilsatt dråpevis n-butyllitium (7,16 ml, 1,6M oppløsning i heksaner). Blandingen fikk oppvarme seg til -10°C og ble omrørt ved denne temperatur i 1 time.

- 10 Blandingen ble avkjølt til -60°C og triisopropylborat (3,04 ml) ble tilsatt og etter tilsetningen fikk blandingen oppvarme seg til romtemperatur og ble omrørt i ytterligere 0,5 timer. Blandingen ble konsentrert og dimetoksyetan (12 ml), 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-brom-3-tiokarboksamid og mettet natriumbikarbonat (5,5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble spylt med argon og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0)
- 15 (150 mg) ble tilsatt og blandingen ble så refluksert under argonatmosfære i 4 timer. Blandingen ble konsentrert og ble så fordelt mellom etylacetat og 2N natriumhydroksid. Det organiske lag ble tørket (MgSO₄) og inndampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med metanol/metylenkloridblanding til å gi tittelforbindelsen som et faststoff (152 mg).

- 20 MS (ES) 235 (M-NH₂)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,7 (1H, bs), 7,65 (1H, s), 7,5 (1H, s), 7,3 (1H, bs), 7,25 (1H, bs), 7,0 (2H, bs), 6,5 (2H, dd).

EKSEMPEL 84

25

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-metylfuryl))-3-tiofenkarboksamid

Fremstilt på en lignende måte som eksempel 83 fra 2-metylfuran.

MS (ES) 266 (M+H)⁺.

- ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,0 (1H, bs), 7,7 (1H, bs), 7,4 (1H, s), 7,2 (1H, bs), 6,95 (2H, s),
- 30 6,35 (1H, d), 6,1 (1H, d), 2,3 (3H, s).

EKSEMPEL 85

5-[(aminokarbonyl)amino]-2-(3,5-diklorfenyl)-1,3-oksazol-4-karboksamid

- 35 Fremstilt som i eksempel 26(b) fra 5-amino-2-(3,5-diklorfenyl)-1,3-oksazol-4-karboksamid.

NMR (DMSO-d₆) 7,8 (2H, s), 7,75 (1H, s), 7,54 (1H, bs), 7,43 (1H, bs), 6,81 (2H, bs).

MS (M+H)⁺ 315,2/317,9.

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

- 5 Konsentrert svovelsyre (5 ml) ble tilsatt til 5-amino-2-(3,5-diklorfenyl)-1,3-oksazol-4-karbonitril (490 mg) ved 0°C. Etter omrøring ved omgivelsestemperatur i 90 minutter ble blandingen hellt ut på is og nøytralisert ved tilsetning av kaliumkarbonat. Blanding ble ekstrahert med etylacetat som så ble tørket (MgSO₄) og inndampet under redusert trykk til å gi et blekgult faststoff (420 mg, 80%).
- 10 NMR (DMSO-d₆) 7,67 (2H, s), 7,63 (1H, s), 7,15 (2H, bs), 6,99 (2H, bs).
MS (N+Na)⁺ 294,23/296,22.

EKSEMPEL 86

- 15 5-[(aminokarbonyl)amino]-2-(4-trifluormetyl)fenyl)-1,3-oksazol-4-karboksamid
Fremstilt som eksempel 26(b) fra 5-amino-2-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1,3-oksazol-4-karboksamid for å gi et fløtefarget faststoff (54%).
NMR (DMSO-d₆) 9,26 (1H, bs), 8,08 (2H, d), 7,91 (2H, d), 7,52 (1H, bs), 7,43 (1H, bs), 6,79 (2H, bs).
- 20 MS (ES) (M+H)⁺ 315,28.

Utgangsmaterialet ble fremstilt som i eksempel 85 men ved å gå ut fra 5-amino-2-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1,3-oksazol-4-karbonitril for å gi et fløtefarget faststoff (61%).
NMR (DMSO-d₆) 7,93 (2H, d), 7,82 (2H, d), 7,16 (2H, bs), 6,99 (1H, bs).

- 25 MS (M-H)⁻ 270,3.

EKSEMPEL 87

2-[(aminokarbonyl)amino]-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid

- 30 En oppløsning av 2-amino-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid (1,09 g, 5 mmol) og trimetylsilyl isotiocyanat (0,85 ml, 6 mmol) i N,N-dimetylacetamid ble omrørt ved 75°C i 7 dager. N,N-dimetylformamid ble tilsatt for å oppløsning. Løsningsmidlet ble fjernet og den resulterende slurry ble kromatografert på silikagel under eluering med isoheksan etterfulgt av metylenklorid og dietyleter til å gi produktet som et gult faststoff (0,49 g, 35%).
- 35 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,59 (1H, s), 8,40 (2H, s), 7,85 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,53 (3H, d+s), 7,39 (2H, t), 7,25 (1H, t).

MS (ES) 278 (M+H)⁺.

Farmakologisk evaluering av forbindelser

5 **IKK2-filterkinaseanalyse**

Forbindelser ble testet for inhibisjon av IKK2 ved bruk av en filterkinaseanalyse.

Testforbindelsene ble oppløst til 10 mM i dimetylsulfoksid (DMSO). Forbindelsene ble fortynnet 1 til 40 i kinasebuffer (50 mM Tris, pH 7,4 inneholdende 0,1 mM EGTA, 0,1 mM natriumortovanadat og 0,1% β-merkaptøetanol). 1 til 3 seriefortynninger ble
10 fremstilt fra denne oppløsning med 2,5% DMSO i kinasebuffer. 20 µl fortynnet oppløsning av forbindelsen ble tilsatt til brønnene i en 96 brønners plate i duplikat. 20 µl 2,5% DMSO i kinasebuffer isteden for forbindelse ble tilsatt til kontrollbrønner (0% inhibisjon). 20 µl 0,5M EDTA ble tilsatt isteden for forbindelse til bakgrunnsbrønner (100% inhibisjon).

15

20 10 µl av en blanding av magnesiumacetat, umerket ATP, og ³³P-merket ATP ble tilsatt til hver brønn foretatt slik at den endelige konsentrasjonen var 10 mM magnesiumacetat, 1 µM ATP og 0,1 µCi ³³P ATP. 20 µl av en blanding av IKK2 (0,15 µg/brønn), 1-53 GST-IκB (0,5 µg/brønn) og bovint serumalbumin (BSA) (8,5 µg/brønn) ble tilsatt til hver brønn for å begynne reaksjonen. Sluttreaksjonsvolumet var 50 µl.

25 Kinasereaksjonsløsningene ble inkubert ved 21°C i 80 minutter og reaksjonen ble stanset ved utfelling av proteinet ved tilsetning av et like stort volum (50 µl) 20% trikloreddiksyre (TCA). Utfellingen fikk danne seg i 10 minutter og ble så filtrert ut på en GF/C unifilter 96 brønners plate. Hvert filter ble vasket to ganger med omtrent 1 ml 2% TCA. Filterplaten ble tørket ved 30-40°C i 60 minutter, 20 µl scintillasjonsmiddel ble tilsatt til hver brønn og platen ble forsegle og radioaktiviteten talt på en Packard Topcount mikropatescintillasjonsimpulsteller.

30 **IKK1-filterkinaseanalyse**

Selektiviteten av forbindelser ble bedømt ved å teste dem på inhibisjon av IKK1 ved bruk av en filterkinaseanalyse. Analysebetingelsene var identiske til IKK2-filterkinaseanalysen bortsett fra at en blanding av IKK1 (0,25 µg/brønn) og 1-53 GST IκB (9 µg/brønn) ble tilsatt til hver brønn for å starte reaksjonen.

35

Inhibisjon av LPS-indusert TNF α -produksjon ved hjelp av PBMC

Effekten av testforbindelser på nukleær faktor kappa B (NF κ B) aktivering i celler ble bedømt ved å måle inhibisjon av tumornekrosefaktor alfa (TNF α) produksjon ved hjelp av humane perifere blodmononukleære celler (PBMC) stimulert ved bakterielt
 5 lipopolysakkarid (LPS).

Humant blod (250 ml), antikoagulert med heparin, ble samlet fra friske frivillige. Delmengder av blod (25 ml) ble lagt på 20 ml "Lymphoprep" (Nycomed) i 50 ml polypropylensentrifugerør. Rørene ble sentrifugert (Sorval RT600B) ved 2 500 rpm i 30
 10 minutter. Det uklare lag inneholdende PBMC ble samlet og en Pasteur-pipette med fin spiss, overført i 8 rene polypropylensentrifugerør (omtrent 10 ml pr. rør) og fortynnet til 50 ml med fosfatbufret saltoppløsning (PBS). Disse rørene ble sentrifugert ved 2 000 rpm i 8 minutter. PBS (10 ml) ble tilsatt til hver cellepellet og cellene ble forsiktig reoppslemmet. Cellene ble samlet i fire sentrifugerør, PBS ble tilsatt til hvert rør for å
 15 gjøre volumet til 50 ml og rørene ble sentrifugert ved 1 400 rpm i 8 minutter. Cellepelletene ble på nytt reoppslemmet i 10 ml PBS, samlet i to sentrifugerør, volumet ble innstilt til 50 ml med PBS og rørene sentrifugert ved 900 rpm i 10 minutter.

De endelige cellepelletene ble forsiktig reoppslemmet i 10 ml vevsdyrkningsmedium
 20 (RPMI inneholdende 1% varmeinaktivert humant serum, L-glutamin og penicillin og streptomycin), kombinert i et rør og volumet innstilt til 30 ml med RPMI medium. Cellene ble telt og celledensiteten ble fortynnet til $2,6 \times 10^6$ celler/ml.

Testforbindelsene ble oppløst i DMSO til 10 mM og fortynnet med 1 til 250 (40 μ M)
 25 med RPMI-medium. Forbindelsene ble så seriefortynnet til 1 til 3 med 0,4% DMSO i RPMI-medium. Delmengder av testforbindelsesfortynningene (50 μ l) ble overført til brønnene i en 96 brønners plate. Kontrollbrønner inneholdt 0,4% DMSO i RPMI i stedet for forbindelsen.

30 Delmengder av celledensiteten (100 μ l) ble tilsatt til hver brønn og platene ble inkubert ved 37°C i 30 minutter. 50 μ l av 40 μ g/ml LPS (Sigma, L-4130) ble tilsatt til brønnene for å stimulere TNF α -produksjonen av cellene og platene ble inkubert over natten ved 37°C. RPMI-medium (50 μ l) ble tilsatt til negative kontrollbrønner i stedet for LPS. Det endelige inkubasjonsvolum var 200 μ l.

35 Plater ble sentrifugert i 4 minutter ved 1 200 rpm og supernatantene ble fjernet for måling av TNF α -konsentrasjon. Leveevnen av resterende cellepellet ble målt ved bruk

av WST-1-reagens (Boehringer, Mannheim, 1044807). 100 µl RPMI-medium inneholdende 10 µl WST-1-reagens ble tilsatt til hver brønn og platen ble inkubert i 0,5 til 3 timer. Absorbans ved 450 nm ble så målt ved bruk av et 96 brønners platespektrofotometer.

5

TNFα i supernatantene (nyhøstet eller lagret fryst ved -20°C) ble målt ved bruk av en enzymtilknyttet immunosorbentanalyse (ELISA). ELISA-platen ble fremstilt ved å dekke brønnene i en 96 brønners plate med et saue anti-humant TNFα-monoklonalt antistoff (100 µl av 1 µg/ml antistoff fortynnet i belegningsbuffer, 0,5 M

10 karbonat/bikarbonatbuffer, pH 9,6 inneholdende 0,2 g/l natriumazid) og inkubering over natten ved 4°C. Blindprøvebrønner ble ikke belagt. Brønnene ble vasket en gang med 0,1% BSA i PBS inneholdende 0,05% "Tween" (PBS/"Tween") og deretter inkubert i 1 time ved romtemperatur med 1% BSA i belegningsbuffer (200 µl). Brønnene ble så vasket tre ganger med 0,1% BSA i PBS/"Tween".

15

Prøvene av supernatant fra PBMC-inkubasjonen ble fortynnet til 1 til 3 med 1% BSA i PBS/"Tween". 100 µl delmengder av disse fortynninger ble tilsatt til ELISA-platen.

Andre brønner inneholdt 100 µl TNFα standard (10, 3,3, 1,1, 0,37, 0,12, 0,04, 0,014 og 0 ng/ml). ELISA-platen ble inkubert ved romtemperatur i 2 timer før brønnene ble

20 vasket tre ganger med 0,1% BSA i PBS/"Tween". Et kanin anti-humant TNFα-antistoff (100 µl av en 2,5 µg/ml oppløsning) ble tilsatt til hver brønn og platen inkubert ved romtemperatur i 1,5 timer. Brønnene ble så vasket tre ganger med 0,1% BSA i PBS/"Tween". Geit anti-kanin IgG-pepperrotperoksidasekonjugat (ICN, 674371; 100 µl av en 1 til 10 000 fortynning) ble tilsatt til hver brønn og platen inkubert ved

25 romtemperatur i 1,5 timer. Brønnene ble vasket tre ganger med 0,1% BSA i PBS/"Tween".

Peroksidasesubstrat ble fremstilt ved oppløsning av 1 mg TMB-tablett (Sigma, T-5525) i 100 µl DMSO (100 µl) og tilsetning av denne og 36 µl UHPO (BDH, 30559; 1 g

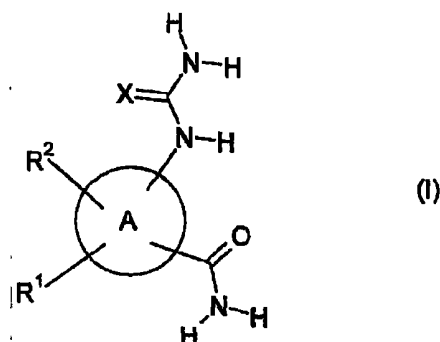
30 tablett oppløst i 25 ml destillert vann) til 10 ml 0,1M sitrat/acetatbuffer, pH 6. 100 µl substrat ble tilsatt til hver brønn og platen inkubert i mørke ved romtemperatur i omtrent 30 minutter. Reaksjonen ble stanset ved å tilsett 25 µl 2M svovelsyre til hver brønn. Absorbans ved 450 nm ble målt i et 96 brønners platespektrofotometer.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formel (I)

5



hvor:

A repræsenterer en 5-leddet heteroaromatisk ring indeholdende et eller to heteroatomer
 10 uafhængig valgt fra oxygen, nitrogen eller svovel;

R¹ repræsenterer en fenygruppe eller en 5- til 7-leddet heteroaromatisk ring
 indeholdende et til tre heteroatomer uafhængig valgt fra oxygen, nitrogen eller svovel;
 idet fenygruppen eller den heteroaromatiske ring eventuelt er substitueret med en eller
 15 flere substituenten valgt uafhængig fra halogen, cyano, nitro, -NR³R⁴, -CONR⁵R⁶, -
 COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -S(O)_mR¹⁰, -SO₂NR³R⁴, -NR⁸SO₂R¹⁰, -C₁-C₆ alkyl,
 trifluormetyl, -(CH₂)_nR¹¹, -O(CH₂)_nR¹¹ eller -OR¹²;

R² repræsenterer hydrogen, halogen, cyano, nitro, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶, -COOR¹⁷,
 20 -NR¹⁸COR¹⁹, -S(O)_mR²⁰, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁸SO₂R²⁰, C₁-C₂ alkyl, trifluormetyl, C₂-C₃
 alkenyl, C₂-C₃ alkynyl, trifluormetoksy, C₁-C₂ alkoksy eller C₁-C₂ alkanoyl;

X repræsenterer oxygen eller svovel;

25 idet hver af R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ og R¹² uafhængig repræsenterer et
 hydrogenatom eller C₁-C₆ alkyl;

R¹¹ repræsenterer NR²¹R²², hvor R²¹ og R²² uafhængig er hydrogen eller C₁-C₆ alkyl
 eventuelt substitueret med C₁-C₄ alkoksy; eller R²¹ og R²² danner sammen med det

nitrogenatom hvortil de er bundet en 5- eller 6-leddet mettet ring eventuelt inneholdende en ytterligere O, S eller NR^{23} -gruppe, hvor R^{23} er hydrogen eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl; eller R^{11} representerer OR^{24} hvor R^{24} representerer $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

- 5 idet hver av R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} og R^{20} uavhengig representerer et hydrogenatom eller $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl;

m representerer et helt tall 0, 1 eller 2;

- 10 n representerer et helt tall 2, 3 eller 4;

og optiske isomerer, rasemater og tautomerer derav og farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav;

- 15 med den betingelse at:
 når A representerer tiofen, furan eller pyrrol, da er R^1 ikke 4-pyridinyl eller 3-pyrazolyl;
 og
 når A representerer oksazol, tiazol eller imidazol, da er R^1 ikke 3-pyridinyl eller 5-pyrimidyl;
 20 og 4-karbamoyl-3-fenylpyrazol-5-yltiourea er ekskludert.

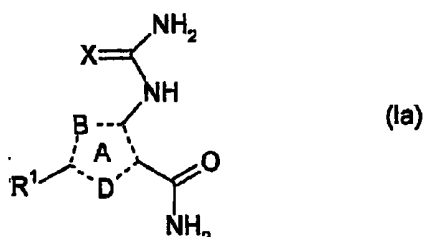
2.

Forbindelse med formel (I), ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at X representerer oksygen.

25

3.

Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at gruppen A er substituert som vist i det følgende i formel (Ia), hvor B og D er valgt fra CR^2 , S, O og NR^{25} , hvor R^2 er som definert for krav 1 og R^{25} er hydrogen
 30 eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl:



4.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at ringen A er tiofen.

5

5.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at R¹ representerer eventuelt substituert fenyl.

10 6.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at R² representerer H eller metyl.

7.

15 Forbindelse ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at R²
representerer H.

8.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra:

- 20 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-fenyl-2-tiofenkarboksamid;
3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-fluorfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-isobutylfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
25 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-tienyl)-2-tiofenkarboksamid;
3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-tienyl)-2-tiofenkarboksamid;
3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-hydroksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-klorfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
30 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(dimetyl-amino)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;

- 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-metoksyfenyl)-2-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid;
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-morfolinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 5 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-pyrrolidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{4-[3-(dimetylamino)propoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 10 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-morfolinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-pyrrolidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{3-[3-(dimetylamino)propoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 15 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-morfolinyl)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-pyrrolidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 3-[(aminokarbonyl)amino]-5-{2-[3-(dimetylamino)propoksy]fenyl}-2-tiofenkarboksamid;
 20 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-metylfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-etyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-fluorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 25 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-fluorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-klor-4-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-trifluormetylfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 30 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-metyl-4-metoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3,5-dimetoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2,3-dimetoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-isopropylfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 35 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[2-(5-metoksypyridyl)]-4-metyl-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid;

- 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-pyrazinyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3,4-diklorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-cyanofenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-hidroksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 5 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-[2-(1-piperidinyl)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(4-[2-(diethylamino)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-furyl)-3-tiofenkarboksamid;
 10 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-trifluormetyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(2-(4-metyltiazolyl))-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-4-metyl-5-(3-metyl-isoksazol-5-yl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-cyanofenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 15 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-trifluormetylfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2,4-trifluorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-pyridyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[5-(2-metoksypyridyl)]-3-tiofenkarboksamid;
 20 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[5-(2,4-dimetoksypyrimidyl)]-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-hidroksyfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-klorfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-metansulfonylfenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-82-(N-t-butoksykarbonyl)pyrrol-3-tiofenkarboksamid;
 25 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanotienyl))-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3,5-dimetyl-isoksazol-4-yl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(3-furyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-pyrrol-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(5-pyrimidinyl)-3-tiofenkarboksamid;
 30 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-klortienyl))-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[2-(5-trifluormetylp-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-[2-(5-bromopyridyl)]-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanofuryl))-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-piperidinyl)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 35 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-(2,6,6-tetrametyl)piperidinyl)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-(tiazol-4-yl-metoksy)fenyl)-3-tiofenkarboksamid;

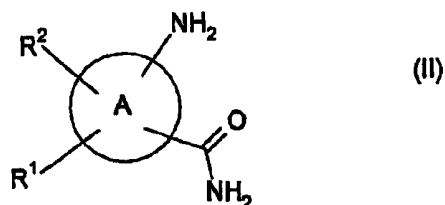
- 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-dietylamino)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-morfolinyl)etoksy]fenyl)-3-tiofenkarboksamid;
 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-furyl)-3-tiofenkarboksamid;
 5 2-[(aminokarbonyl)amino]-5-(2-(5-metylfuryl))-3-tiofenkarboksamid;
 5-[(aminokarbonyl)amino]-2-(3,5-diklorfenyl)-1,3-oksazol-4-karboksamid;
 5-[(aminokarbonyl)amino]-2-(4-trifluormetylfenyl)-1,3-oksazol-4-karboksamid;
 2-[(aminotiokarbonyl)amino]-5-fenyl-3-tiofenkarboksamid;
 og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.

10

9.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, k a r a k t e r i s e r t v e d :

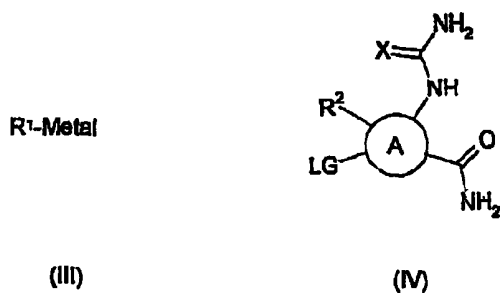
- 15 (a) reaksjon av en forbindelse med formel (II):



hvor A, R¹ og R² er som definert i krav 1, med et isocyanat (X = O) eller et isotiocyanat (X = S); eller

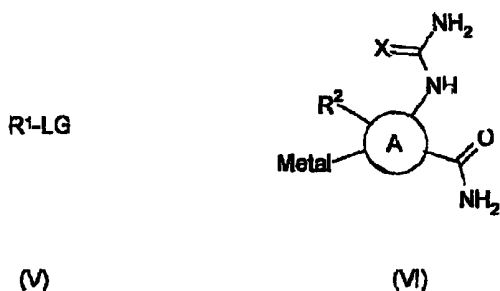
20

(b) reaksjon av en forbindelse med formel (III) med en forbindelse med formel (IV)



hvor A, X, R^1 og R^2 er som definert for krav 1 og LG representerer en utgående
 5 gruppe; eller

(c) reaksjon av en forbindelse med formel (V) med en forbindelse med formel (VI)



10 hvor A, X, R^1 og R^2 er som definert i krav 1 og LG representerer en utgående gruppe;

og om nødvendig omdannes den resulterende forbindelse med formel (I), eller et annet salt derav, til et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller den resulterende forbindelse med formel (I) omdannes til en ytterligere forbindelse med formel (I); og om ønsket
 15 omdannes den resulterende forbindelse med formel (I) til en optisk isomer derav.

10.

Farmasøytisk blanding, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter en forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, i assosiasjon med et farmasøytisk
 20 akseptabelt adjuvansmiddel, fortynningsmiddel eller bærer.

11.

Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk blanding ifølge krav 10,
k a r a k t e r i s e r t v e d å blande en forbindelse med formel (I)
eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, ifølge hvilke som helst av
5 kravene 1 til 8, med et farmasøytisk akseptabelt adjuvansmiddel, fortynningsmiddel
eller bærer.

12.

Forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav,
10 ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse i terapi.

13.

Anvendelse av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller
solvat derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, ved fremstilling av et
15 legemiddel for anvendelse i terapi.

14.

Anvendelse av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller
solvat derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, ved fremstilling av et
20 legemiddel for anvendelse ved behandling eller profylakse av sykdommer eller
tilstander hvori inhibisjon av IKK2-aktivitet er gunstig.

15.

Anvendelse av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller
25 solvat derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, ved fremstilling av et
legemiddel for anvendelse i behandling eller profylakse av inflammatorisk sykdom.

16.

Anvendelse ifølge krav 15, hvor sykdommen er astma.
30

17.

Anvendelse ifølge krav 15, hvor sykdommen er reumatoid artritt.

18.

35 Anvendelse ifølge krav 15, hvor sykdommen er multipel sklerose.

19.

Anvendelse ifølge krav 15, k a r a k t e r i s e r t v e d at
sykdommen er kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).