



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 03 132 T2** 2005.05.12

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 261 600 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 03 132.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE01/00248**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 902 951.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/058890**

(86) PCT-Anmeldetag: **07.02.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **16.08.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.12.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **06.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.05.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 333/38**

**C07D 409/04, C07D 413/04, C07D 417/04,
C07D 263/48, A61K 31/381, A61K 31/395,
A61P 29/00, A61P 11/06, A61P 19/02**

(30) Unionspriorität:

0003154 12.02.2000 GB

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**BAXTER, Andrew, Loughborough, Leics. LE11
5RH, GB; BROUGH, Stephen, Loughborough,
Leics. LE11 5RH, GB; FAULL, Alan, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG, GB; JOHNSTONE, Craig,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; MCINALLY,
Thomas, Loughborough, Leics. LE11 5RH, GB**

(54) Bezeichnung: **HETEROAROMATISCHE CARBOXAMID-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS HEMMER
DES ENZYMS IKK-2**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft heteroaromatische Carbonsäurederivate, Verfahren und Zwischenprodukte zu deren Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, und deren Verwendung in der Therapie.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die NF- κ B- (nukleärer Faktor κ B-) Familie besteht aus Homo- und Heterodimeren der Rel-Familie von Transkriptionsfaktoren. Eine Schlüsselrolle dieser Transkriptionsfaktoren ist die Induktion und Koordination der Expression eines breiten Spektrums von proinflammatorischen Genen einschließlich Cytokinen, Chemokinen, Interferonen, MHC-Proteinen, Wachstumsfaktoren und Zelladhäsionsmolekülen (siehe die Übersichtsartikel Verma et al. *Genes Dev.* 9:2723–35, 1995; Siebenlist et al., *Ann. Rev. Cell. Biol.* 10:405–455, 1994; Bauerle und Henkel, *Ann. Rev. Immunol.*, 12:141–179, 1994; Barnes und Karin, *New Engl. J. Med.*, 336:1066–1071, 1997).

[0003] Der am häufigsten anzutreffende Dimerkomplex der Rel-Familie besteht aus p50 NF κ B und p65 RelA (Baeuerle und Baltimore, *Cell* 53:211–217, 1988; Baeuerle und Baltimore, *Genes Dev.* 3:1689–1698, 1989). Im Ruhezustand werden NF- κ B-Dimere durch ein Mitglied der I κ B-Familie inhibitorischer Proteine im Cytoplasma zurückgehalten (Beg et al., *Genes Dev.*, 7:2064–2070, 1993; Gilmore und Morin, *Trends Genet.* 9:427–433, 1993; Haskil et al., *Cell* 65:1281–1289, 1991). Bei einer Zellaktivierung durch verschiedene Cytokine oder andere externe Stimuli werden die I κ B-Proteine jedoch an zwei kritischen Serinresten phosphoryliert (Traenckner et al., *EMBO J.*, 14:2876, 1995) und verbreiten sich dann allgemein und unterliegen einem proteosomvermittelten Abbau (Chen, Z.J. et al., *Genes und 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). Das freigesetzte NF- κ B kann dann in den Zellkern wandern und die Gentranskription aktivieren (Beg et al., *Genes Dev.*, 6:1899–1913, 1992).

[0004] Von einer Vielzahl verschiedener externer Stimuli konnte gezeigt werden, daß sie dazu in der Lage sind, NF- κ B zu aktivieren (Baeuerle, P.A., und Baichwal, V.R., *Adv. Immunol.*, 65:111–136, 1997). Wenngleich die meisten NF- κ B-Aktivatoren eine I κ B-Phosphorylierung bewirken, ist doch klar, daß mehrere Pfade zu diesem Schlüsselereignis führen. Die rezeptorvermittelte NF- κ B-Aktivierung beruht auf spezifischen Wechselwirkungen zwischen dem Rezeptor und Adapter/Signalmolekülen (beispielsweise TRADD, RIP, TRAF, MyD88) und assoziierten Kinasen (IRAK, NIK) (Song et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:9792–9796, 1997; Natoli et al., *JBC* 272: 26079–26082, 1997). Umgebungsstreß wie UV-Licht und γ -Strahlung scheinen NF- κ B über alternative, weniger gut definierte Mechanismen zu stimulieren.

[0005] In in der letzten Zeit erschienenen Veröffentlichungen wurde die NF- κ B-Aktivierung teilweise aufgeklärt. In diesen Arbeiten wurden drei Schlüsselenzyme identifiziert, die spezifische I κ B/NF- κ B-Wechselwirkungen regulieren: NF- κ B-induzierende 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) und I κ B-Kinase-2 (IKK-2) (Woronicz et al., *Science* 278:866, 1997; Zandi et al., *Cell* 91:243, 1997).

[0006] NIK scheint einen gemeinsamen Vermittler von durch Tumornekrosefaktor und Interleukin-1 ausgelösten NF- κ B-Signalkaskaden darzustellen und ist ein wirksames Mittel für die Induktion der I κ B-Phosphorylierung. NIK ist jedoch nicht dazu in der Lage, I κ B direkt zu phosphorylieren.

[0007] Man nimmt an, daß IKK-1 und IKK-2 unmittelbar stromabwärts von NIK liegen und dazu fähig sind, alle drei I κ B-Subtypen direkt zu phosphorylieren. IKK-1 und IKK-2 sind auf der Aminosäureebene zu 52% identisch, scheinen jedoch ähnliche Substratspezifitäten zu haben; die Enzymaktivitäten scheinen jedoch verschieden zu sein: IKK-2 ist mehrfach wirksamer als IKK-1. Expressionsdaten legen zusammengekommen mit Mutagenesestudien nahe, daß IKK-1 und IKK-2 über ihre C-terminalen Leucin-Reißverschlußmotive Homo- und Heterodimere ausbilden können, wobei Heterodimere bevorzugt sind (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).

[0008] NIK, IKK-1 und IKK-2 sind alle Serin-/Threoninkinasen. Vor kurzem veröffentlichte Daten zeigen, daß auch Tyrosinkinasen eine Rolle bei der Regulierung der Aktivierung von NF- κ B spielen. Eine Reihe von Arbeitsgruppen haben gezeigt, daß die durch TNF- α induzierte NF- κ B-Aktivierung durch Proteintyrosinphospha-

tasen (PTPs) und Tyrosinkinasen gesteuert werden kann (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., JBC 271:31049–31054, 1996). Der Wirkmechanismus dieser Enzyme scheint in der Regulierung des Phosphorylierungsstatus von I κ B zu liegen. PTP1B und eine noch nicht identifizierte Tyrosinkinase beispielsweise scheinen direkt die Phosphorylierung eines Lysinrests (K42) von I κ B- α zu steuern, was wiederum die Zugänglichkeit von benachbarten Serinresten als Targets für die Phosphorylierung durch IKK kritisch beeinflusst.

[0009] Verschiedene Gruppen haben gezeigt, daß IKK-1 und IKK-2 in Assoziation mit weiteren Proteinen einschließlich IKAP (Cohen et al., Nature 395:292–296, 1998; Rothwarf et al., Nature 395:297–300, 1998), MEKK-1, putative MAP-Kinase-Phosphatase (Lee et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:9319–9324, 1998) sowie NIK und I κ B Teil einer „Signalosom“-Struktur sind. Jetzt ans Licht kommende Daten legen nahe, daß, obgleich sowohl IKK-1 als auch IKK-2 sich mit NIK assoziieren, sie auf verschiedene Weise aktiviert werden und daher einen wichtigen Integrationspunkt für das Spektrum an Signalen, die NF- κ B aktivieren, darstellen können. So ist von Bedeutung, daß von MEKK-1 (eine der Komponenten des putativen Signalosoms und ein Target für UV-Licht, LPS-induzierte Signalmoleküle und kleine GTPasen) gefunden wurde, daß sie IKK-2 aktiviert, jedoch nicht IKK-1. In ähnlicher Weise führt die NIK-Phosphorylierung von IKK-1 zu einer dramatischen Steigerung der IKK-1-Aktivität, hat jedoch nur eine geringe Wirkung auf IKK-2 (siehe den Übersichtsartikel Mercurio, F., und Manning, A.M., Current Opinion in Cell Biology, 11:226–232, 1999).

[0010] Es gilt als wahrscheinlich, daß eine Inhibierung der NF- κ B-Aktivierung bei der Behandlung entzündlicher Krankheiten von großem Nutzen ist.

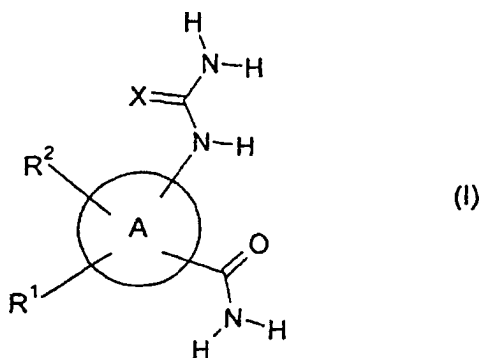
[0011] In WO 98/02430 und EP 853 083 werden verschiedene 4-Pyridylderivate offenbart, und in EP 908 456 werden verschiedene 3-Pyrazolylderivate offenbart.

[0012] In DE 19725450 werden verschiedene 3-Pyridinyl- und 5-Pyrimidyllderivate offenbart.

[0013] In WO 99/46244, WO 98/54116 und EP 202 538 werden eine Reihe substituierter Thienylverbindungen offenbart, die biologisch aktiv sein sollen.

Beschreibung der Erfindung

[0014] Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der Formel (I)



in welcher:

A für einen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring mit einem oder zwei Heteroatomen unabhängig voneinander ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel steht;

R¹ für eine Phenylgruppe oder einen 5- bis 7gliedrigen heteroaromatischen Ring mit einem bis drei Heteroatomen unabhängig voneinander ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel steht; wobei die Phenylgruppe bzw. der heteroaromatische Ring gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, -NR³R⁴, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -S(O)_mR¹⁰, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁸SO₂R²⁰, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, -(CH₂)_nR¹¹, -O(CH₂)_nR¹¹ oder -OR¹² substituiert ist;

R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶, -COOR¹⁷, -NR¹⁸COR¹⁹, -S(O)_mR²⁰, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁸SO₂R²⁰, C₁-C₂-Alkyl, Trifluormethyl, C₂-C₃-Alkenyl, C₂-C₃-Alkynyl, Trifluormethoxy, C₁-C₂-Alkoxy oder C₁-C₂-Alkanoyl steht;

X für Sauerstoff oder Schwefel steht;

die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹² jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁-C₆-Alkyl stehen;

R¹¹ für NR²¹R²² steht, wobei R²¹ und R²² unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, gegebenen-

falls substituiert durch C₁-C₄-Alkoxy, stehen; oder R²¹ und R²² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen gesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls eine weitere O-, S- oder NR²³-Gruppe enthält, wobei R²³ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht; oder R¹¹ für OR²⁴ steht, wobei R²⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht;
 die Reste R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁-C₂-Alkyl stehen;
 m für eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 steht;
 n für eine ganze Zahl 2, 3 oder 4 steht;

und deren optische Isomere, Racemate und Tautomere und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate bereitgestellt;
 mit der Maßgabe, daß:
 wenn A für Thiophen, Furan oder Pyrrol steht, R¹ nicht für 4-Pyridinyl oder 3-Pyrazolyl steht; und
 wenn A für Oxazol, Thiazol oder Imidazol steht,
 R¹ nicht für 3-Pyridinyl oder 5-Pyrimidinyl steht;

und mit Ausnahme von 4-Carbamoyl-3-phenylpyrazol-5-ylthioharnstoff.

[0015] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen vorliegen. Es versteht sich, daß die Erfindung alle geometrischen und optischen Isomere der Verbindungen der Formel (I) und deren Mischungen einschließlich Racematen umfaßt. Tautomere und deren Mischungen bilden ebenfalls einen Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0016] X steht vorzugsweise für Sauerstoff.

[0017] Die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Enantiomere und Racemate haben den Vorteil, daß es sich bei ihnen um Inhibitoren des Enzyms IKK-2 handelt.

[0018] Die Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bzw. deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Enantiomeren und Racematen bereit.

[0019] Gemäß der Erfindung werden weiterhin Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Enantiomere und Racemate zur Verwendung als Medikamente bereitgestellt.

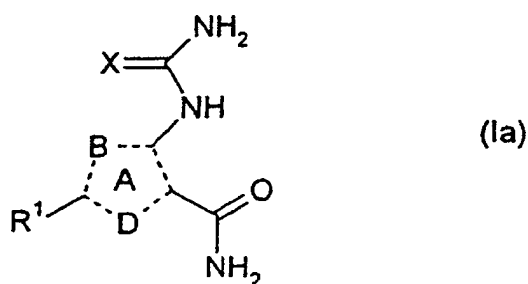
[0020] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Enantiomers oder Racemats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten bzw. Leiden, bei denen eine Inhibierung der IKK2-Aktivität von Nutzen ist.

[0021] Ein ganz besonderer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Enantiomers oder Racemats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von entzündlichen Krankheiten.

[0022] Erfindungsgemäß wird weiterhin ein Verfahren zur Behandlung oder Verminderung des Risikos von Krankheiten bzw. Leiden, bei denen eine Inhibierung der IKK2-Aktivität von Nutzen ist, bereitgestellt, bei dem man einer Person, die an der Krankheit bzw. an dem Leiden leidet bzw. bei der ein Risiko einer solchen Krankheit bzw. eines solchen Leidens besteht, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Enantiomers oder Racemats davon verabreicht.

[0023] Insbesondere wird ein Verfahren zur Behandlung oder Verminderung des Risikos von entzündlichen Krankheiten bzw. Leiden bereitgestellt, bei dem man einer Person, die an der Krankheit leidet bzw. bei der ein Risiko einer solchen Krankheit besteht, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Enantiomers oder Racemats davon verabreicht.

[0024] In der Formel (I) steht die Gruppe A für einen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring mit einem oder zwei Heteroatomen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. Vorzugsweise ist A wie unten in Formel (Ia) gezeigt substituiert, wobei B und D aus CR², S, O und NR²⁵ ausgewählt sind, wobei R²⁵ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht:



[0025] Bevorzugte Gruppen A schließen Thiophen, Furan, Pyrrol, Imidazol, Thiazol und Oxazol ein. Besonders bevorzugt steht Ring A für Thiophen.

[0026] Die Gruppe R^1 steht geeigneterweise für eine Phenylgruppe oder einen 5- oder 7gliedrigen heterocyclischen Ring mit einem bis drei Heteroatomen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel; wobei der Phenyl- bzw. heteroaromatische Ring gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, $-NR^3R^4$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-S(O)_mR^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^{10}$, C_1-C_6 -Alkyl, Trifluormethyl, $-(CH_2)_nR^{11}$, $-O(CH_2)_nR^{11}$ oder $-OR^{12}$ substituiert ist. Bevorzugte Substituenten sind Halogen, Cyano, $-NR^3R^4$, $-SO_2R^{10}$, Trifluormethyl, $-O(CH_2)_nR^{11}$ oder $-OR^{12}$. In einer bevorzugten Ausführungsform steht R^1 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform steht R^1 für einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6gliedrigen heteroaromatischen Ring mit einem oder zwei Heteroatomen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel.

[0027] Steht R^{11} für $NR^{21}R^{22}$ und R^{21} und R^{22} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen gesättigten Ring, so zählen zu den bevorzugten Beispielen solcher Ringe Morpholin-, Pyrrolidin- und Piperidinringe. Steht R^{11} für $NR^{21}R^{22}$ und R^{21} und R^{22} stehen für Alkyl, so handelt es sich bei diesen Alkylgruppen vorzugsweise um Methyl.

[0028] Besonders vorteilhafte Verbindungen der Formel (I) sind die, in denen R^1 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht. Besonders bevorzugt steht R^1 für Phenyl oder durch Halogen, Methoxy, Hydroxy, $OCH_2CH_2NMe_2$, $OCH_2CH_2CH_2NMe_2$, Morpholinylethoxy, Pyrrolidinylethoxy und Piperidylethoxy substituiertes Phenyl.

[0029] Die Gruppe R^2 in Formel (I) steht vorzugsweise für H, Halogen oder C_1-C_2 -Alkyl. Besonders bevorzugt steht die Gruppe R^2 für H oder Methyl. Ganz besonders bevorzugt steht die Gruppe R^2 in Formel (I) für H.

[0030] Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen schließen die hier beispielhaft aufgeführten:

- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-phenyl-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-fluorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-isobutylphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-thienyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-thienyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-hydroxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[4-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[3-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[3-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[3-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[3-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-methylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-ethyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-fluorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-fluorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-trifluormethylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-isopropylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-(5-methoxypyridyl)]-9-methyl-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-pyrimidyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-pyrazinyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3,4-dichlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-cyanophenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-furyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-trifluormethyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-(4-methylthiazolyl))-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-methylisoxazol-5-yl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-cyanophenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-trifluormethylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2,4-difluorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[5-(2-methoxypyridyl)]-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[5-(2,4-dimethoxypyrimidyl)]-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-hydroxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-methansulfonylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(N-t-butoxycarbonyl)pyrrolyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanothienyl))-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-furyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-pyrrolyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(5-pyrimidinyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-chlorthienyl))-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-(5-trifluormethylpyridyl)]-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-(5-bromopyridyl)]-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanofuryl))-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-(2,2,6,6-tetramethyl)piperidinyl)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-(thiazol-4-yl-methoxy)phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-furyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-methylfuryl))-3-thiophencarbonsäureamid;
 5-[(Aminocarbonyl)amino]-2-(3,5-dichlorphenyl)-1,3-oxazol-4-carbonsäureamid;
 5-[(Aminocarbonyl)amino]-2-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-oxazol-4-carbonsäureamid;
 2-[(Aminothiocabonyl)amino]-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid
 und deren pharmazeutisch annehmbar Salze und Solvate ein.

[0031] Wenn nicht anders angegeben, bezeichnet der hier verwendete Ausdruck „C₁-C₆-Alkyl“ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele für solche Gruppen schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl und t-Butyl ein. Der Ausdruck „C₁-C₂-Alkyl“ ist analog zu interpretieren.

[0032] Wenn nicht anders angegeben, bezeichnet der hier verwendete Ausdruck „C₂-C₃-Alkenyl“ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, die wenigstens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält. Beispiele für solche Gruppen schließen Ethenyl und Propenyl ein.

[0033] Wenn nicht anders angegeben, bezeichnet der hier verwendete Ausdruck „C₂-C₃-Alkynyl“ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, die wenigstens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung enthält. Beispiele für solche Gruppen schließen Ethinyl und Propinyl ein.

[0034] Wenn nicht anders angegeben, bezeichnet der hier verwendete Ausdruck „C₁-C₉-Alkoxy“ eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele für solche Gruppen schließen Methoxy, Ethoxy und Isopropoxy ein. Der Ausdruck „C₁-C₂-Alkoxy“ ist analog zu interpretieren.

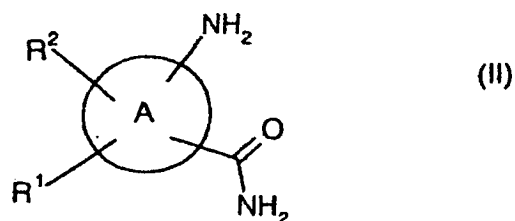
[0035] Wenn nicht anders angegeben, bezeichnet der hier verwendete Ausdruck „C₁-C₂-Alkanoyl“ eine Formyl- oder Acetylgruppe.

[0036] Wenn nicht anders angegeben, bezeichnet der hier verwendete Ausdruck „Halogen“ Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0037] Beispiele für einen 5- bis 7gliedrigen heteroaromatischen Ring mit einem bis drei Heteroatomen unabhängig voneinander ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel schließen Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin und Pyrazin ein.

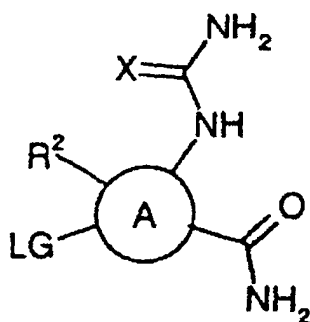
[0038] Erfindungsgemäß wird weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Enantiomers oder Racemats davon bereitgestellt, bei dem man:

(a) eine Verbindung der Formel (II):



in welcher A, R¹ und R² wie in Formel (I) definiert sind, mit einem Isocyanat (X = O) oder einem Isothiocyanat (X = S) umsetzt; oder

(b) eine Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV)

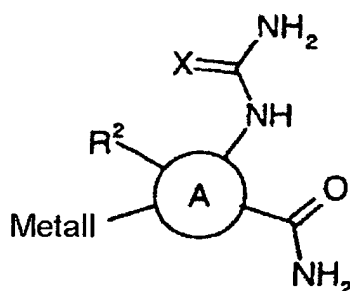
R^1 -Metall

(III)

(IV)

in welcher A, X, R^1 und R^2 wie in Formel (I) definiert sind und LG für eine Abgangsgruppe steht, umgesetzt; oder

(c) eine Verbindung der Formel (V) mit einer Verbindung der Formel (VI)

 R^1 -LG

(V)

(VI)

in welcher A, X, R^1 und R^2 wie in Formel (I) definiert sind und LG für eine Abgangsgruppe steht, umgesetzt;

und, falls erforderlich, die so erhaltene Verbindung der Formel (I) oder ein anderes Salz davon in ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon umwandelt; oder die so erhaltene Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) umwandelt; und, falls gewünscht, die so erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein optisches Isomer davon umwandelt.

[0039] In Verfahren (a) eignen sich als Isocyanatreagentien beispielsweise Trimethylsilylisocyanat, Trimethylsilylisothiocyanat, Chlorsulfonylisocyanat, Trichloracetylisocyanat und Natriumisocyanat. Die Umsetzung mit Trimethylsilylisocyanat oder Trimethylsilylisothiocyanat kann in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan/Dimethylformamid bei einer in geeigneter Weise erhöhten Temperatur, beispielsweise bei der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung, durchgeführt werden. Die Umsetzung mit Chlorsulfonylisocyanat kann in einem Lösungsmittel wie Toluol bei Raumtemperatur erfolgen. Die Umsetzung mit Natriumisocyanat kann in einem geeigneten Lösungsmittelsystem wie wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die Trichloracetylisocyanat-Umsetzung kann in einem geeigneten Lösungsmittelsystem wie Acetonitril bei Raumtemperatur durchgeführt werden, wobei die Mischung anschließend mit Ammoniak behandelt wird, wodurch man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhält.

[0040] Bei den Verfahren (b) und (c) werden die Verbindungen der Formeln (III) und (IV) bzw. der Formeln (V) und (VI) unter Katalyse durch einen Komplex eines Übergangsmetalls wie Palladium oder Nickel miteinander umgesetzt. Bei den Verbindungen der Formeln (III) und (VI) kann es sich unter den entsprechenden Bedingungen bei „Metall“ um ein Metall oder Halbmetall wie Magnesium, Zink, Kupfer, Zinn, Silicium, Zirkonium, Aluminium oder Bor handeln. Als Abgangsgruppen eignen sich beispielsweise Iod, Brom, Chlor, Triflat oder Phosphonat.

[0041] Dem Fachmann wird klar sein, daß bei den Verfahren der vorliegenden Erfindung bestimmte funktionelle Gruppen wie Hydroxyl- oder Aminogruppen in den Ausgangsmaterialien bzw. Zwischenprodukten gegebenenfalls durch Schutzgruppen geschützt werden müssen. Die Darstellung der Verbindungen der Formel (I) kann daher in einer geeigneten Stufe die Einführung und Abspaltung einer oder mehrerer Schutzgruppen be-

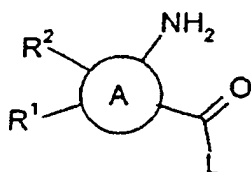
inhalten.

[0042] Das Schützen und Entschützen funktioneller Gruppen ist umfassend in „Protective Groups in Organic Chemistry“, Hrsg. J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), und „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. Auflage, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991), beschrieben.

[0043] Die vorliegende Erfindung schließt Verbindungen der Formel (I) in Form von Salzen, insbesondere Säureadditionssalzen, ein. Geeignete Salze sind beispielsweise die mit organischen oder anorganischen Säuren gebildeten Salze. Solche Säureadditionssalze sind normalerweise pharmazeutisch annehmbar, wenngleich auch Salze nicht pharmazeutisch annehmbarer Säuren bei der Herstellung und Aufreinigung der betreffenden Verbindung von Nutzen sein können. Bevorzugte Salze sind somit die mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure und Benzolsulfonsäure gebildeten.

[0044] Salze von Verbindungen der Formel (I) können durch Umsetzung der freien Base oder eines Salzes, Enantiomers oder Racemats davon mit einem oder mehreren Äquivalenten der entsprechenden Säure gebildet werden. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel bzw. Medium durchgeführt werden, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel, in dem das Salz löslich ist, beispielsweise Wasser, Dioxan, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Diethylether, oder einer Mischung von Lösungsmitteln, das/die im Vakuum oder durch Gefriertrocknen entfernt werden kann. Die Umsetzung kann auch durch ein metathetisches Verfahren oder an einem Ionenaustauscherharz durchgeführt werden.

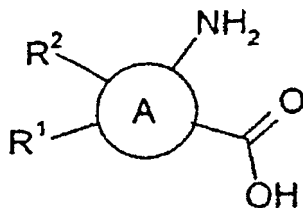
[0045] Verbindungen der Formel (II) lassen sich durch in der Literatur beschriebene chemische Standardverfahren [beispielsweise J. Het. Chem. 36, 333 (1999)] oder durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (VII):



(VII)

wobei A, R¹ und R² wie für Formel (I) definiert sind und L für eine Abgangsgruppe steht, mit Ammoniak darstellen. Als Gruppen L eignen sich beispielsweise Halogengruppen, insbesondere Chlor.

[0046] Verbindungen der Formel (VII), in denen L für Halogen steht, lassen sich aus der entsprechenden Verbindungen der Formel (VIII):



(VIII)

wobei A, R¹ und R² wie für Formel (I) definiert sind, durch Behandeln mit einem Halogenierungsmittel wie Thionylchlorid darstellen.

[0047] Verbindungen der Formeln (III), (IV), (V), (VI) und (VIII) sind im Handel erhältlich oder können unter Anwendung von Standardverfahren der Chemie dargestellt werden, wie hier in beispielhafter Weise aufgezeigt.

[0048] Bestimmte neue Zwischenprodukte bilden einen weiteren Aspekt der Erfindung.

[0049] Die Verbindungen der Formel (I) haben pharmazeutische Wirkung, insbesondere als IKK2-Enzyminhibitoren, und können zur (therapeutischen oder prophylaktischen) Behandlung von Leiden/Krankheiten bei Menschen und Tieren eingesetzt werden, bei denen eine Inhibierung von IKK2 von Nutzen ist. Beispiele für solche Leiden/Krankheiten schließen entzündliche Krankheiten bzw. Krankheiten mit einer entzündlichen Komponente ein. Insbesondere zählen hierzu entzündliche Arthritisarten einschließlich rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Reiters-Syndrom, psoriatische Arthritis, Lupus und resorptive Knochenkrankheit, multiple Sklerose, entzündliche Darmerkrankungen einschließlich Morbus Crohn; Asthma, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung, Emphysem, Rhinitis, Myasthenia gravis, Basedow-Krankheit, Allograft-Abstoßung, Psoriasis, Dermatitis, allergische Erkrankungen, mit dem Immunkomplex in Zusammenhang stehende Erkrankungen, Kachexie, ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome, Schocklunge), toxischer Schock, Herz-Kreislaufkrankungen, Herzversagen, Herzinfarkt, Atherosklerose, Reperfusionverletzungen, AIDS und Krebs.

[0050] Die vorliegende Erfindung stellt somit eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wie oben definiert, zur Verwendung in der Therapie bereit.

[0051] Gemäß einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie oben definiert, bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Therapie bereit.

[0052] Gemäß noch einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie oben definiert, bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten bzw. Leiden, bei denen eine Modulation der IKK2-Enzymaktivität von Nutzen ist, bereit.

[0053] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung schließt der Ausdruck „Therapie“ auch „Prophylaxe“ ein, wenn nichts Gegenteiliges vermerkt ist. Der Ausdruck „therapeutisch“ sollte entsprechend ausgelegt werden.

[0054] Es ist anzunehmen, daß die Prophylaxe insbesondere für die Behandlung von Personen relevant ist, die bereits einen Anfall der betreffenden Krankheit bzw. des betreffenden Leidens erlitten haben oder bei denen aus anderen Gründen davon auszugehen ist, daß bei ihnen ein erhöhtes Risiko dafür besteht. Zu den Personen, bei denen das Risiko besteht, daß bei ihnen eine bestimmte Krankheit bzw. ein bestimmtes Leiden ausbricht, gehören diejenigen, in deren Familie es bereits zum Auftreten der Krankheit bzw. des Leidens gekommen ist, und diejenigen, die aufgrund von genetischen Tests bzw. Untersuchungen als besonders dafür prädisponiert, die Krankheit bzw. das Leiden zu entwickeln, identifiziert worden sind.

[0055] Die für die oben erwähnten therapeutischen Anwendungen verabreichte Dosierung hängt selbstverständlich von der verwendeten Verbindung, der Verabreichungsweise, der gewünschten Behandlung und der indizierten Erkrankung ab.

[0056] Die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate können für sich alleine verwendet werden, werden jedoch im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, in der die Verbindung der Formel (I)/das Salz/das Solvat (der Wirkstoff) in Assoziation mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger vorliegt. Je nach Verabreichungsweise enthält die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise von 0,05 bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent), besonders bevorzugt von 0,05 bis 80 Gew.-%, noch weiter bevorzugt von 0,10 bis 70 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt von 0,10 bis 50 Gew.-% an Wirkstoff, wobei allen Gewichtsprozentangaben die gesamte Zusammensetzung zugrunde liegt.

[0057] Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wie oben definiert, gemeinsam mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

[0058] Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wie oben definiert, mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger mischt.

[0059] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können topisch (z.B. über die Lunge und/oder die Atemwege oder die Haut) in Form von Lösungen, Suspensionen, Heptafluoralkan-Aerosolen und Trockenpulverformulierungen; oder systemisch, z.B. durch orale Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Pul-

vern oder Granulaten, oder durch parenterale Verabreichung in Form von Lösungen oder Suspensionen, oder durch subkutane Verabreichung oder durch rektale Verabreichung in Form von Zäpfchen, oder transdermal verabreicht werden. Herkömmliche Vorschriften für die Auswahl und Herstellung geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind beispielsweise in "Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988, beschrieben.

[0060] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert, jedoch in keinerlei Weise eingeschränkt:

BEISPIEL 1

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-phenyl-2-thiophencarbonsäureamid

[0061] 3-Amino-5-phenyl-2-thiophencarbonsäureamid (0,5 g), Trimethylsilylisocyanat (3 ml), Dichlormethan (15 ml) und Dimethylformamid (3 ml) wurden 3 Tage lang unter Rückfluß erhitzt.

[0062] Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, und der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Methanol und anschließend mit Ether gewaschen, wodurch man den im Titel genannten Harnstoff (0,39 g) erhielt. Schmp. > 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 (2H, s).

BEISPIEL 2

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

a) 3-Amino-5-(3-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester

[0063] Phosphoroxychlorid (6,7 ml) wurde unter Eiskühlung, mit der die Innentemperatur auf unter 25°C gehalten wurde, zu Dimethylformamid (11 ml) gegeben. Nach 20 Minuten wurde portionsweise mit (3-Chlorphenyl)ethanon (5 g) versetzt, wobei die Innentemperatur auf unter 30°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf 50°C erhitzt und anschließend vorsichtig mit Hydroxylamin-hydrochlorid (10 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser (50 ml) versetzt. Nach weiteren 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft, wodurch man ein Öl erhielt. Dieses Öl wurde in Methanol (50 ml) gelöst und mit Mercaptoessigsäuremethylester (2,7 ml) und Natriummethanolat (7,3 ml einer 25%igen Lösung in Methanol) versetzt. Nach 1 Stunde Erhitzen unter Rückfluß wurde die abgekühlte Reaktionsmischung auf ein Drittel ihres Volumens eingengt und mit Wasser versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde unter Verwendung von Dichlormethan/Isohexan-Gemischen als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert, wodurch man den im Untertitel genannten Ester (2,0 g) erhielt.

Schmp. 105°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).

b) 3-Amino-5-(3-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäure

[0064] 3-Amino-5-(3-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester (1,0 g), 2M Natronlauge (2 ml) und Methanol (10 ml) wurden 2 Tage lang auf 70°C erhitzt. Das Methanol wurde abgedampft und der Rückstand wurde mit 2M Salzsäure angesäuert. Extrahieren mit Essigsäureethylester und anschließendes Trocknen (MgSO₄) und Abdampfen des Lösungsmittels lieferte die im Untertitel genannte Säure (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-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0065] 3-Amino-5-(3-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäure (0,8 g) und Thionylchlorid (20 ml) wurden 1 Stunde lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das überschüssige Thionylchlorid abgedampft, und letzte Spuren wurden durch azeotrope Destillation mit Toluol entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril (50 ml) gelöst und mit Ammonia (d 0,88, 10 ml) versetzt. Nach 1 Stunde Rühren wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand unter Verwendung von Essigsäureethylester/Dichlormethan-Gemischen

als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Verreiben mit Ether lieferte das im Untertitel genannte Amid (0,48 g).

Schmp. 164–5°C

MS (APCI) 253 (M+H)⁺.

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-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0066] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 aus 3-Amino-5-(3-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid und Trimethylsilylisocyanat.

Schmp. >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).

BEISPIEL 3

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-fluorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0067] Natriumisocyanat (1,08 g) wurde portionsweise zu einer gerührten Suspension von 3-Amino-5-(4-fluorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid (3,2 g) in Essigsäure (150 ml) und Wasser (90 ml) gegeben. Nach 20 Stunden wurde der Feststoff abfiltriert und mit Wasser, Methanol und Ether gewaschen. Umkristallisieren aus Methanol/Dimethylsulfoxid lieferte den im Titel genannten Harnstoff (0,5 g) als ein 1:1-Dimethylsulfoxidsolvat.

Schmp. >320°C

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).

BEISPIEL 3a

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0068] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 3 aus 3-Amino-5-(4-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid.

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).

BEISPIEL 3b

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-isobutylphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0069] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 3 aus 3-Amino-5-(4-isobutylphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid.

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).

BEISPIEL 3c

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-thienyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0070] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 3 aus 3-Amino-5-(2-thienyl)-2-thiophencarbonsäureamid.

MS (ES) 266 (M–H)[–].

¹H-NMR (DMSO-D₆) 10,03 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,6 (1H, d), 7,4 (3H, m), 7,1 (1H, t), 6,6 (2H, s).

BEISPIEL 4

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0071] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 aus 3-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-2-thiophencarbon-

säureamid und Trimethylsilylisocyanat.

Schmp. >300°C.

MS (APCI) 292 (M+H)⁺.

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).

BEISPIEL 5

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-thienyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0072] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 aus 3-Amino-5-(3-thienyl)-2-thiophencarbonsäureamid und Trimethylsilylisocyanat.

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).

BEISPIEL 6

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-hydroxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0073] 3-Amino-5-(3-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid (0,5 g), Trimethylsilylisocyanat (2 ml), Dimethylformamid (2 ml) und Dichlormethan wurden 3 Tage lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Feststoff abfiltriert, in Dichlormethan (100 ml) suspendiert und mit Bortribromid (5 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan) behandelt. Nach 3 Tagen wurde mit Methanol (50 ml) versetzt. Nach 1 Stunde wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit 2M Salzsäure verrieben. Der im Titel genannte Harnstoff wurde abfiltriert (0,35 g).

Schmp. >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).

BEISPIEL 7

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

a) 3-Amino-5-(2-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0074] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 2(b) aus 3-Amino-5-(2-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester.

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-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0075] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 2(c) aus 3-Amino-5-(2-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäure.

Schmp. 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-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0076] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 aus 3-Amino-5-(2-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid und Trimethylsilylisocyanat.

Schmp. >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).

BEISPIEL 8

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

a) 3-Amino-5-(2-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester

[0077] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 2(a) aus (2-Methoxyphenyl)ethanon.

Schmp. 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).

b) 3-Amino-5-(2-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäure

[0078] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 2(b) aus 3-Amino-5-(2-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester; wurde direkt für Schritt (c) verwendet.

c) 3-Amino-5-(2-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0079] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 2(c) aus 3-Amino-5-(2-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid; wurde direkt für Schritt (d) verwendet.

d) 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0080] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 aus 3-Amino-5-(2-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid und Trimethylsilylisocyanat.

Schmp. >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).

BEISPIEL 9

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{2-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

a) 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-hydroxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0081] 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid (0,1 g), Bortribromid (2 ml einer 1M Lösung in Dichlormethan) und Dichlormethan (10 ml) wurden 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Methanol (5 ml) wurde zugegeben, und nach 1 Stunde wurde das Lösungsmittel abgedampft. 2M Salzsäure (10 ml) wurde zugefügt, und nach 1 Stunde Rühren wurde das Phenol abfiltriert und direkt für Schritt (b) verwendet.

b) 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{2-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0082] Das Phenol (0,05 g), Kaliumcarbonat (0,05 g) und (2-Chlorethyl)dimethylamin-hydrochlorid (0,03 g) in Dimethylformamid (2 ml) wurden 24 Stunden lang bei 80°C gerührt. Der abgekühlte Ansatz wurde auf Essigsäureethylester und Kochsalzlösung gegossen. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und zweimal mit Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄), und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol-Gemischen als Laufmittel lieferte die Titelverbindung (6 mg).

Schmp. 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).

BEISPIEL 10

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

a) 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-hydroxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0083] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 6 aus 3-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid; wurde direkt für Schritt (b) verwendet.

b) 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0084] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b) aus 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-hydroxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid.

Schmp. >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).

BEISPIEL 11

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

a) 3-Amino-5-(3-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester

[0085] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 2(a) aus (3-Methoxyphenyl)ethanon.

Schmp. 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).

b) 3-Amino-5-(3-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäure

[0086] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 2(b) aus 3-Amino-5-(3-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester; wurde direkt für Schritt (c) verwendet.

c) 3-Amino-5-(3-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0087] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 2(c) aus 3-Amino-5-(3-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäure.

Schmp. 101–3°C.

MS (APCI) 249 (M+H)⁺.

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-[(Rminocarbonyl)amino]-5-(3-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid

[0088] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 1 aus 3-Amino-5-(3-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid und Trimethylsilylisocyanat.

Schmp. 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).

BEISPIEL 12

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid

[0089] Chlorsulfonylisocyanat (0,081 ml) wurde bei 0°C zu einer gerührten Suspension von 2-Amino-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid (0,2 g) in Toluol (10 ml) gegeben. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Acetonitril (20 ml) gelöst. Eine 10%ige Natriumhydrogencarbonatlösung (2 ml) wurde zugefügt, und die Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt. Nach An-

säuern mit 2M Salzsäure wurde die Lösung dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Methanol/Dichlormethan-Gemischen als Laufmittel lieferte den im Titel genannten Harnstoff (0,027 g).

Schmp. 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).

[0090] Das Ausgangsmaterial 2-Amino-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid wurde wie folgt dargestellt:

[0091] Eine Lösung von Phenylacetaldehyd (7,2 g), Schwefel (1,92 g), Cyanacetamid (5,1 g) und Triethylamin (4,53 ml) in Dimethylformamid (45 ml) wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die so erhaltene Lösung wurde zu Wasser (300 ml) gegeben, und der feste Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der getrocknete Feststoff wurde mit Ether verrieben und gesammelt (5,5 g).

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).

BEISPIEL 13

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0092] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b) unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 10(a) und N-(2-Chlorethyl)morpholin.

MS (EI) 390 (M)⁺.

BEISPIEL 14

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0093] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b) unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 10(a) und N-(2-Chlorethyl)pyrrolidin.

MS (EI) 374 (M)⁺.

BEISPIEL 15

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0094] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b) unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 10(a) und N-(2-Chlorethyl)piperidin.

MS (EI) 388 (M)⁺.

BEISPIEL 16

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0095] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b) unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 10(a) und N-(3-Chlorpropyl)dimethylamin.

MS (EI) 362 (M)⁺.

BEISPIEL 17

3-[(Rminocarbonyl)amino]-5-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0096] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b) unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 6 und N-(2-Chlorethyl)dimethylamin.

MS (EI) 348 (M)⁺.

BEISPIEL 18

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0097] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b) unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 6 und N-(2-Chlorethyl)morpholin.
MS (EI) 390 (M)⁺.

BEISPIEL 19

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0098] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b) unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 6 und N-(2-Chlorethyl)pyrrolidin.
MS (EI) 374 (M)⁺.

BEISPIEL 20

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{3-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0099] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b) unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 6 und N-(2-Chlorethyl)piperidin.
MS (EI) 388 (M)⁺.

BEISPIEL 21

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0100] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b) unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 6 und N-(3-Chlorpropyl)dimethylamin.
MS (EI) 362 (M)⁺.

BEISPIEL 22

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0101] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b), wobei allerdings N-(2-Chlorethyl)morpholin verwendet wurde.
MS (APCI) 391 (M+H)⁺.

BEISPIEL 23

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0102] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b), wobei allerdings N-(2-Chlorethyl)pyrrolidin verwendet wurde.
MS (APCI) 375 (M+H)⁺.

BEISPIEL 24

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{2-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0103] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b), wobei allerdings N-(2-Chlorethyl)piperidin verwendet wurde.
MS (APCI) 389 (M+H)⁺.

BEISPIEL 25

3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{2-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid

[0104] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 9(b), wobei allerdings N-(3-Chlorpropyl)dimethylamin verwendet wurde.

MS (APCI) 363 (M+H)⁺.

BEISPIEL 26

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

a) 2-Amino-4-methyl-5-(4-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0105] (4-Chlorphenyl)aceton (1,7 g), Cyanacetamid (0,84 g), Schwefel (0,36 g) und Morpholin (1 ml) in Ethanol (5 ml) wurden unter Rühren 6 Stunden lang auf 55°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und eine geringe Menge unlöslichen Materials wurde abfiltriert, bevor mit Wasser (150 ml) versetzt wurde. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet. Das Produkt wurde dann mit Ether verrieben und gesammelt (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-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0106] 2-Amino-4-methyl-5-(4-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid (0,44 g) wurde in Acetonitril (25 ml) suspendiert und unter Rühren im Verlauf von 10 Minuten tropfenweise mit Trichloracetylisocyanat (0,2 ml) versetzt. Es wurde noch weitere 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit einer 2M Lösung von Ammoniak in Methanol (10 ml) versetzt und weitere 2 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mit Wasser versetzt. Der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit weiterem Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol-Gemischen als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Verreiben mit Ether lieferte den im Titel genannten Harnstoff (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).

BEISPIEL 27

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-methylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0107] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (4-Methylphenyl)aceton.

MS (ES) 290 (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-D₆) 10,04 (1H, m), 7,2 (6H, m), 6,7 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,25 (3H, s).

BEISPIEL 28

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-ethyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid

[0108] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus 1-Phenyl-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).

BEISPIEL 29

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0109] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (4-Methoxyphenyl)aceton.

MS (ES) 306 (M+H)⁺.

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).

BEISPIEL 30

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-fluorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0110] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (4-Fluorphenyl)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).

BEISPIEL 31

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-fluorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0111] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (3-Fluorphenyl)aceton.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).

BEISPIEL 32

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0112] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (3-Methoxyphenyl)aceton.MS (ES) 306 (M+H)⁺.

BEISPIEL 33

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0113] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (3-Chlor-4-methoxyphenyl)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).

BEISPIEL 34

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0114] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (2-Chlorphenyl)aceton.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).

BEISPIEL 35

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-trifluormethylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0115] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (3-Trifluormethylphenyl)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), 2,25 (3H, s).

BEISPIEL 36

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0116] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (3-Methyl-4-methoxyphenyl)aceton.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).

BEISPIEL 37

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0117] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (3,5-Dimethoxyphenyl)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).

BEISPIEL 38

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0118] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (2,3-Dimethoxyphenyl)aceton.

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, 2), 3,5 (3H, s), 2,1 (3H, s).

BEISPIEL 39

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-isopropylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0119] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (4-Isopropylphenyl)aceton.

MS (ES) 316 (M-H)⁻.

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).

BEISPIEL 40

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0120] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (3,4,5-Trimethoxyphenyl)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).

BEISPIEL 41

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0121] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (4-Pyridyl)aceton.

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).

BEISPIEL 42

[0122] 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0123] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (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).

a) (2-Pyridyl)aceton

[0124] 2-Picolin (2 g) wurde in Tetrahydrofuran (30 ml) gelöst, und die Lösung wurde auf -75°C abgekühlt. Butyllithium (14,73 ml einer 1,6M Lösung in Hexan) wurde zugetropft, und die Mischung wurde 2 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde tropfenweise mit Dimethylacetamid (1,87 ml) versetzt, und der Ansatz wurde auf Raumtemperatur erwärmt und noch weitere 2 Stunden lang gerührt. Wasser (8,6 ml) und 36%ige Salzsäure (1,3 ml) wurden zugegeben, und nach weiteren 30 Minuten Rühren wurde mit Essigsäureethylester versetzt. Die abgetrennte Lösungsmittelphase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und anschließend getrocknet (MgSO₄). Nach dem Eindampfen erhielt man ein Öl, das ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde.

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).

BEISPIEL 43

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-(5-methoxypyridyl)]-4-methyl-3-thiophencarbonsäureamid

[0125] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus [2-(5-Methoxypyridyl)]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).

a) [2-(5-Methoxypyridyl)]aceton

[0126] Dargestellt auf ähnliche Weise wie in Beispiel 42(a) aus 3-Methoxy-6-methylpyridin.

MS (E5) 166 (M+H)⁺.

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

b) 3-Methoxy-6-methylpyridin

[0127] Eine Lösung von 3-Hydroxy-6-methylpyridin (2,5 g), Natriummethanolat (1,36 g) und Phenyltrimethylammoniumchlorid (4,33 g) in trockenem Dimethylformamid (25 ml) wurde unter Argon 2,5 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Unlösliches Material wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde mit 6M Salzsäure angesäuert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde anschließend mit Wasser verdünnt, mit 2M Natronlauge basisch gestellt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung von 3% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt (1,55 g, 55%).

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).

BEISPIEL 44

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-pyrimidyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0128] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (4-Pyrimidyl)aceton.

MS (ES) 278 (M-H)⁻.

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)aceton

[0129] 4-Methylpyrimidin (2 g) wurde unter Argon in trockenem Tetrahydrofuran (65 ml) gerührt, und die Lösung wurde auf –78°C abgekühlt. Lithiumdiisopropylamid (13,8 ml, 2M Lösung) wurde im Verlauf von 20 Minuten tropfenweise zugegeben, und es wurde weitere 1,5 Stunden bei –78°C gerührt und dann tropfenweise mit N-Methoxy-N-methylacetamid (2,49 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde weitere 40 Minuten lang bei –78°C gerührt und dann im Verlauf von 1,25 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und anschließend zwischen gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung und Essigsäureethylester verteilt.

[0130] Die Phasen wurden getrennt, und die weißliche Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung von 40–50% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man ein Öl erhielt, das beim Stehenlassen kristallisierte (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), 2,06 (3H, s).

BEISPIEL 45

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-pyrazinyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0131] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (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).

a) (2-Pyrazinyl)aceton

[0132] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 44(a) aus 2-Methylpyrazin.

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).

BEISPIEL 46

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3,4-dichlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0133] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (3,4-Dichlorphenyl)aceton.

MS (ES) 342 (M-H)⁻.

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).

BEISPIEL 47

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-cyanophenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0134] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (4-Cyanophenyl)aceton.

MS (ES) 299 (M-H)⁻.

BEISPIEL 48

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0135] Dargestellt durch Demethylierung von 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid unter Verwendung von Bortribromid, wie in Beispiel 9(a) beschrieben.

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).

BEISPIEL 49

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-[2-(1-piperidinyloxy)]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0136] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 aus (4-[2-(1-Piperidinyloxy)]phenyl)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).

[0137] (4-[2-(1-Piperidinyloxy)]phenyl)aceton wurde wie folgt dargestellt:

[0138] (4-Hydroxyphenyl)aceton (1,5 g), N-Chlorethylpiperidinhydrochlorid (2,2 g) und Kaliumcarbonat (3,0 g) in Dimethylformamid (15 ml) wurden unter Rühren 8 Stunden lang auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die abgetrennte Lösungsmittelphase wurde zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und anschließend getrocknet (MgSO₄). Das so erhaltene Öl wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

MS (ES) 262 (M+H)⁺.

BEISPIEL 50

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0139] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 unter Verwendung von (4-[2-(Diethylamino)ethoxy]phenyl)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).

[0140] 4-[2-(Diethylamino)ethoxy]phenyl)aceton wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 49(a) beschrieben dargestellt.

MS (ES) 249 (M+H)⁺.

BEISPIEL 51

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-furyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0141] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26 unter Verwendung von 1-(2-Furyl)-2-propanon.

[0142] 1-(2-Furyl)-2-propanon wurde wie folgt dargestellt:

a) 1-(2-Furyl)-2-propanol

[0143] Eine auf 5°C abgekühlte Lösung von Furan (7,93 g) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde tropfenweise mit n-Butyllithium (80,2 ml, 1,6M in Hexan) versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden lang gerührt. Eine Lösung von Propylenoxid (12,2 ml) wurde tropfenweise zugegeben, und die so erhaltene Mischung wurde 1 Stunde lang bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequenchet und mit Diethylether extrahiert. Das organische Material wurde getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Das rohe Öl wurde destilliert, wodurch man 1-(2-Furyl)-2-propanol (3,85 g, Sdp. 68–70 °C bei 6,0 mm) erhielt.

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)-2-propanon

[0144] Eine Lösung von 1-(2-Furyl)-2-propanol (3,25 g) in Dichlormethan (200 ml) wurde in einer Portion mit Pyridiniumchlorchromat (13,0 g) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert. Das organische Material wurde eingedampft, wodurch man das Rohprodukt erhielt, das ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde (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).

BEISPIEL 52

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-trifluormethyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid

a) 2-Amino-4-trifluormethyl-5-phenyl-3-thiophennitril

[0145] Eine Lösung von 3,3,3-Trifluor-1-phenyl-2-propanon (1 g), Malonsäuredinitril (0,39 g), Schwefel (0,25 g) und Triethylamin (0,22 g) in Ethanol (5 ml) wurde unter Rühren 12 Stunden lang auf 85°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde zu Wasser (200 ml) gegeben und zweimal mit Essigsäureethylester (100 ml) extrahiert. Die Mischung wurde getrennt, und die organische Phase wurde getrocknet (wasserfreies Natriumsulfat), filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan-Gemischen als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Produkt wurde gesammelt (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-trifluormethyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid

[0146] Eine Mischung aus 2-Amino-4-trifluormethyl-5-phenyl-3-thiophennitril (0,12 g) und konzentrierter Schwefelsäure (1,5 ml) wurde unter Rühren 8 Stunden lang auf 50°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde zu einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, bis ein pH-Wert von 7 erreicht war. Das Produkt wurde mit Essigsäureethylester (100 ml) extrahiert, und die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat (3 g) getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Essigsäureethylester/Isohexan-Gemischen als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und das Produkt wurde gesammelt (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).

c) 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-trifluormethyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid

[0147] 2-Amino-4-trifluormethyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid (0,35 g) wurde in Tetrahydrofuran (10 ml) suspendiert und unter Rühren im Verlauf von 5 Minuten tropfenweise mit Trichloracetylisocyanat (0,19 g) versetzt. Es wurde 1 weitere Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, und anschließend wurde eine 2M Lösung von Ammoniak in Methanol (10 ml) zugegeben und weitere 12 Stunden lang gerührt. Es bildete sich ein Niederschlag, der abfiltriert und mit Essigsäureethylester (5 ml) gewaschen wurde, wodurch man den im Titel genannten Harnstoff (0,12 g) erhielt.

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).

BEISPIEL 53

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-(4-methylthiazolyl))-3-thiophencarbonsäureamid

[0148] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26(b) unter Verwendung von 2-Amino-4-methyl-5-(2-(4-methylthiazolyl))-3-thiophencarbonsäureamid.

NMR (DMSO-D₆) 9,9 (1H, bs), 7,45 (2H, bs), 7,19 (1H, s), 6,85 (2H, bs), 2,49 (3H, s verdeckt durch DMSO), 2,35 (3H, s).

MS (M+H)⁺ 297,3.

[0149] Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

[0150] a) 2-Amino-4-methyl-5-(2-(4-methylthiazolyl))-3-thiophencarbonsäureamid wurde nach dem in Beispiel 52 (b) beschriebenen Verfahren aus 2-Amino-3-cyano-4-methyl-5-(2-(4-methylthiazolyl))thiophen dargestellt.

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.

[0151] b) 2-Amino-3-cyano-4-methyl-5-(2-(4-methylthiazolyl))-thiophen wurde nach dem in Beispiel 52(a) beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 1-(4-Methyl-2-thiazolyl)-2-propanon dargestellt.

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-Methyl-2-thiazolyl)-2-propanon

[0152] Eine Lösung von 2,4-Dimethylthiazol (2 g) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter Argon bei –70°C tropfenweise mit 1,6M n-Butyllithium in Hexan (12 ml) versetzt, wobei die Temperatur auf unter –70°C gehalten wurde. Nach 30 Minuten Rühren bei –60°C wurde N-Methoxy-N-methylacetamid (1,9 ml) zugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und anschließend zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, wodurch man ein gelbes Öl erhielt. Dieses wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung eines Gradienten von Isohexan bis 40% Essigsäureethylester/Isohexan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man das Produkt als ein gelbes Öl (630 mg, 23%) erhielt.

NMR (CDCl₃) 6,84 (1H, s), 4,1 (2H, s), 2,44 (3H, s), 2,27 (3H, s).

MS (M+H)⁺ 156.

BEISPIEL 54

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid

a) 2-Cyano-3-benzyl-2-butensäureamid (E/Z-Gemisch)

[0153] Eine Mischung aus (Phenyl)aceton (5 g), Cyanacetamid (3,15 g), Ammoniumacetat (0,29 g) und Essigsäure (0,45 ml) in Toluol (50 ml) wurde unter Verwendung eines Wasserabscheiders 6 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt, und das kristalline Produkt wurde abfiltriert (3 g) und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

MS (ES) 201 (M+H)⁺.

b) 2-Amino-4-methyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid

[0154] Eine Mischung aus 2-Cyan-3-benzyl-2-butensäureamid (E/Z-Gemisch) (1,0 g), Morpholin (0,5 ml) und Schwefel (0,18 g) in Ethanol (10 ml) wurde unter Rühren 3 Stunden lang auf 40°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden geringe Mengen unlöslichen Materials von der Mischung abfiltriert, und das Filtrat wurde zu Wasser gegeben. Der so erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und mit weiterem Wasser gewaschen und anschließend aus 2-Propanol umkristallisiert (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).

c) 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid

[0155] Eine Mischung aus 2-Amino-4-methyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid (0,18 g) in Eisessig (5 ml) und Wasser (0,5 ml) wurde mit Natriumisocyanat (101 mg) versetzt. Die so erhaltene Lösung wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit weiterem Wasser gewaschen. Das Produkt wurde unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol-Gemischen als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert, wodurch man das Titelprodukt als einen Feststoff (30 mg) erhielt.

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).

BEISPIEL 55

2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-methyl-5-isoxazolyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0156] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 54 aus 1-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-2-propanon.

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).

[0157] Das Ausgangsmaterial 1-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-2-propanon wurde wie folgt dargestellt:

[0158] Eine auf -75°C abgekühlte Lösung von 3,5-Dimethylisoxazol (5,28 g) in Tetrahydrofuran (80 ml) wurde tropfenweise mit n-Butyllithium (3,74 ml, 1,6M Lösung in Hexan) versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde die Mischung 2 Stunden lang bei -75°C gerührt. Eine Lösung von N-Methoxy-N-methylacetamid in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde im Verlauf von 15 Minuten zugetropft. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und anschließend weitere 2 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde mit gesättigter Ammoniumacetatlösung gequench und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde unter Verwendung einer 1:1-Mischung von Diethylether/Hexan als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert, wodurch man die Titelverbindung als ein Öl (1,75 g) erhielt.

MS (ES) 140 (M+H)⁺.

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

BEISPIEL 56

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-cyanphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

a) 2-Amino-3-cyanthiophen

[0159] 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian (14,3 g) wurde in Ethanol (250 ml) suspendiert und mit Malonsäuredinitril (13,0 g) versetzt. Die Mischung wurde auf 5°C abgekühlt, und Diethylamin (20,6 ml) in Ethanol (15 ml) wurde mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, daß die Temperatur bei 5°C gehalten wurde. Die Mischung wurde anschließend 1,5 Stunden lang auf 30–35°C erhitzt. Wasser (280 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde auf Eis (400 g) gegossen. Nach einer kurzen Zeit bildeten sich hellbraune Kristalle, die abfiltriert und auf dem Filter getrocknet wurden (14,6 g).

MS (ES) 125 (M+H)⁺.

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

b) 2-Acetylamino-3-cyanthiophen

[0160] 2-Amino-3-cyanthiophen (12 g) wurde 15 Minuten lang unter Rückfluß in Essigsäureanhydrid (34 ml)

erhitzt, abgekühlt und 3 Stunden lang im Kühlschrank aufbewahrt. Das kristalline Produkt wurde abfiltriert (13,6 g).

MS (ES) 167 (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-D6) 11,6 (1H, bs), 7,1 (2H, m), 2,1 (3H, s).

c) 2-Acetylamino-5-brom-3-cyanthiophen

[0161] 2-Acetylamino-3-cyanthiophen (13,5 g) wurde in Dimethylformamid (110 ml) gelöst und in einem Eiswasserbad abgekühlt. Im Verlauf von 20 Minuten wurde N-Bromsuccinimid (15,9 g) portionsweise zugesetzt, und die Mischung wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und 3 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde auf ungefähr die Hälfte ihres Volumens eingengt, und das Produkt wurde mit Wasser ausgefällt. Das Produkt wurde abfiltriert und bei 60°C im Vakuum getrocknet (18,8 g).

¹H-NMR (DMSO-D6) 12,0 (1H, bs), 7,4 (1H, s), 2,1 (3H, s).

d) 2-Acetylamino-3-cyano-5-(4-cyanphenyl)thiophen

[0162] 2-Acetylamino-5-brom-3-cyanthiophen (500 mg), 4-Cyanphenylboronsäure (360 mg) und Kaliumcarbonat (845 mg) wurden zu Dimethoxyethan (15 ml) und Wasser (2 ml) gegeben, und das System wurde 15 Minuten lang mit Argon gespült.

[0163] Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (236 mg) wurde zugegeben, und die Mischung wurde 3,25 Stunden lang auf 80°C erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt, zum Entfernen des Großteils des Dimethoxymethans im Vakuum eingengt, mit Dichlormethan versetzt und filtriert, wodurch man das Produkt als einen hellbraunen Feststoff (470 mg) erhielt.

MS (ES) 266 (M-H)⁻.

¹H-NMR (DMSO-D6) 7,8 (5H, m), 2,1 (3H, s).

e) 2-Amino-5-(4-cyanphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0164] 2-Acetylamino-3-cyano-5-(4-cyanphenyl)thiophen (470 mg) wurde in Ethanol (15 ml) und konzentrierter Schwefelsäure (1,5 ml) 2,5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde unter Kühlen mit 2N Natronlauge basisch gestellt, und das Produkt wurde abfiltriert und getrocknet (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).

f) 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-cyanphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0165] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 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), 7,0 (2H, bs).

BEISPIEL 57

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-trifluormethylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0166] Dargestellt nach den Verfahren aus Beispiel 56(d-f), wobei allerdings 4-Trifluormethylphenylboronsäure verwendet wurde.

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).

BEISPIEL 58

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2,4-difluorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0167] Dargestellt nach dem Verfahren aus Beispiel 56(d-f), wobei allerdings 2,4-Difluorphenylboronsäure verwendet wurde.

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).

BEISPIEL 59

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0168] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26(b) aus 2-Amino-5-(2-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid.

MS (ES) 263 (M+H)⁺.

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).

[0169] Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

a) 2-(2-Methoxyvinyl)pyridin

[0170] Eine gerührte Suspension von Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (12,48 g) in Tetrahydrofuran (60 ml) wurde unter Argon in einem Eisbad gekühlt. Kaliumtert.-butanolat (36,41 ml, 1M Lösung in Tetrahydrofuran) wurde anschließend im Verlauf von 30 Minuten zugetropft, worauf sich die Mischung tieforange/rot färbte. Es wurde weitere 50 Minuten lang bei 0–5°C gerührt, worauf die Mischung auf –78°C abgekühlt wurde. Es wurde tropfenweise mit 2-Pyridincarboxaldehyd versetzt und noch 2 Stunden lang bei –78°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 2 Stunden lang gerührt. Hexan (100 ml) wurde zugegeben, die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung von 10% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man das reine cis-2-(2-Methoxyvinyl)pyridin (0,91 g, 24%):

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 = 7 Hz), 5,50 (1H, d, J = 7 Hz), 3,84 (3H, s);

und eine Mischung von cis:trans-Produkten (1:1, 2,54 g, 67%) erhielt:

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 = 7 Hz), 5,87 (0,5H, d, J = 13 Hz), 5,50 (0,5H, d, J = 7 Hz), 3,84 (1,5H, s), 3,73 (1,5H, s).

b) 2-Amino-5-(2-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0171] 2-(2-Methoxyvinyl)pyridin (1,28 g) wurde in Ethanol (13 ml) gelöst, und die Lösung wurde mit 6M Schwefelsäure (3,6 ml) versetzt. Die Lösung wurde 20 Minuten lang auf 80°C erhitzt und anschließend auf 55°C abgekühlt. Morpholin (8 ml) und dann Cyanacetamid (0,796 g) und Schwefel (0,334 g) wurden zugefügt. Die Mischung wurde 4 Stunden lang auf 55°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung in Wasser (100 ml) gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel adsorbiert und unter Verwendung von 2–5% Methanol in Dichlormethan als Laufmittel eluiert, wodurch man einen orangefarbenen Feststoff (345 mg, 17%) erhielt.

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).

BEISPIEL 60

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0172] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 59 aus 3-(2-Methoxyvinyl)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 (1H, s), 7,66 (1H, bs), 7,38 (1H, dd), 7,33 (1H, bs), 6,98 (2H, bs).

3-(2-Methoxyvinyl)pyridin

[0173] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 59(a) aus 3-Pyridincarboxaldehyd.

1:2,1 cis:trans-Produkte.

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 = 13 Hz), 6,25 (0,32H, d, J = 7 Hz), 5,75 (0,68H, d, J = 13 Hz), 5,20 (0,32H, d, J = 7 Hz), 3,80 (0,96H, s), 3,70 (2,04H, s).

BEISPIEL 61

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0174] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 59 aus 4-(2-Methoxyvinyl)pyridin.

MS (ES) 263 (M+H)⁺.

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-Methoxyvinyl)pyridin

[0175] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 59(a) aus 4-Pyridincarbonaldehyd.

1:1,13 cis:trans-Produkte.

MS (EI) 135 (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) 8,48 (0,94H, d), 8,43 (1,06H, d), 7,41 (0,94H, d), 7,25 (0,53H, d, J = 14 Hz), 7,08 (1,06H, d), 6,32 (0,47H, d, J = 8 Hz), 5,70 (0,53H, d, J = 14 Hz), 5,17 (0,47H, d, J = 8 Hz), 3,85 (1,41H, s), 3,73 (1,59H, s).

BEISPIEL 62

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[5-(2-methoxypyridyl)]-3-thiophencarbonsäureamid

[0176] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 59 aus 2-Methoxy-5-(2-methoxyvinyl)pyridin.

MS (ES) 293 (M+H)⁺.

¹H-NMR (DMSO-D₆) 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-Methoxy-5-(2-methoxyvinyl)pyridin

[0177] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 59(a) aus 5-(2-Methoxypyridin)carboxaldehyd.

1:1,44 cis:trans-Produkte.

MS (EI) 165 (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) 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 Hz), 6,70–6,63 (1H, m), 6,11 (0,41H, d, J = 7 Hz), 5,72 (0,59H, d, J = 13 Hz), 5,14 (0,41H, d, J = 7 Hz), 3,92 und 3,90 (3H, s), 3,76 (1,23H, s), 3,68 (1,77H, s).

[0178] 5-(2-Methoxypyridin)carboxaldehyd wurde wie folgt dargestellt:

a) Brom (0,99 ml) wurde zu einer gerührten Suspension von Natriumacetat (1,59 g) und 2-Methoxypyridin (1,93 ml) in Essigsäure (10 ml) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 25 Minuten lang bei Raumtemperatur und anschließend 2,5 Stunden lang bei 80°C gerührt. Die Mischung wurde anschließend abgekühlt und in Eis/Wasser gegossen, mit 2M Natronlauge neutralisiert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung von 5% Essigsäureethylester in Hexan als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man 5-Brom-2-methoxypyridin als ein farbloses Öl (1,75 g, 51%) erhielt.

MS (ES) 190, 188 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) 8,20 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 6,65 (1H, d), 3,90 (3H, s).

b) 5-Brom-2-methoxypyridin (1,53 g) wurde unter Argon in trockenem Tetrahydrofuran (35 ml) bei –78°C gerührt. Butyllithium (6,6 ml, 1,6M Lösung) wurde tropfenweise zu der Lösung gegeben, und es wurde weitere 1,5 Stunden lang bei –78°C gerührt. Dimethylformamid (1,3 ml) wurde anschließend tropfenweise zugesetzt, und es wurde noch weitere 30 Minuten lang bei –78°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde in gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, und die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie aufgereinigt, wodurch man 5-(2-Methoxypyridin)carboxaldehyd als einen weißen Feststoff erhielt.

(0,91 g, 81%).

¹H-NMR (CDCl₃) 9,95 (1H, s), 8,63 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 4,04 (3H, s).

BEISPIEL 63

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[5-(2,4-dimethoxypyrimidyl)]-3-thiophencarbonsäureamid

[0179] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 59 aus 2,4-Dimethoxy-5-(2-methoxyvinyl)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).

5-(2,4-Dimethoxypyrimidin)carboxaldehyd

[0180] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 62 (b) aus 5-Brom-2,4-dimethoxypyrimidin.

MS (EI) 168 (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) 10,17 (1H, s), 8,78 (1H, s), 4,11 (3H, s), 4,09 (3H, s).

2,4-Dimethoxy-5-(2-methoxyvinyl)pyrimidin

[0181] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 59(a) aus 5-(2,4-Dimethoxypyrimidin)carboxaldehyd.

29% trans-Produkt isoliert:

MS (EI) 196 (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) 8,06 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 13 Hz), 5,64 (1H, d, J = 13 Hz), 4,02 (3H, s), 3,97 (3H, s), 3,67 (3H, s).

49% cis-Produkt isoliert:

¹H-NMR (CDCl₃) 8,95 (1H, s), 6,19 (1H, d, J = 7 Hz), 5,30 (1H, d, J = 7 Hz), 3,97 (6H, s), 3,75 (3H, s).

BEISPIEL 64

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-hydroxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

a) 2-Amino-3-thiophencarbonsäureamid

[0182] Eine Suspension von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian (25 g) und Cyanacetamid 19,3 g in Ethanol (120 ml) wurde unter Rühren auf 50°C erhitzt. Triethylamin (9,2 ml) wurde im Verlauf von 15 Minuten zugesetzt, und die Mischung wurde weitere 2 Stunde lang bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen mit Eis wurde der Feststoff abfiltriert und getrocknet (21,4 g).

MS (ES) 143 (M+H)⁺.

b) 2-[(Aminocarbonyl)amino]-3-thiophencarbonsäureamid

[0183] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 26(b) aus 2-Amino-3-thiophencarbonsäureamid.

MS (ES) 186 (M+H)⁺.

c) 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-brom-3-thiophencarbonsäureamid

[0184] 2-[(Aminocarbonyl)amino]-3-thiophencarbonsäureamid (1,0 g) wurde in Essigsäure (20 ml) gelöst und im Verlauf von 5 Minuten unter schnellem Rühren mit einer Lösung von Brom (0,35 ml) in Essigsäure (5 ml) versetzt. Die Mischung wurde 90 Minuten lang gerührt und anschließend in Wasser (50 ml) gegeben. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet (0,55 g).

MS (ES) 262/269 (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).

d) 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0185] Eine Lösung von 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-brom-3-thiophencarbonsäureamid (0,55 g), Natriumcarbonat (0,44 g) und 4-Methoxyphenylboronsäure (0,51 g) in Dimethoxyethan 60 ml) und Wasser (2 ml) wurde 10 Minuten lang mit Argon gespült.

[0186] Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,243 g) wurde anschließend zugesetzt, und die Mischung wurde unter Rühren 18 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung gesiebt und eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Essigsäureethylester und 2N Natronlauge verteilt, und die feste

Phasengrenzschicht wurde abfiltriert (0,2 g).

MS (ES) 290 (M-H)⁺.

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-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-hydroxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0187] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 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).

BEISPIEL 65

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0188] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 64 (d) unter Verwendung von 4-Chlorphenylboronsäure.

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).

BEISPIEL 66

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-methansulfonphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0189] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 64(d) unter Verwendung von 4-Methansulfonylphenylboronsäure.

MS (ES) 338,28 (M+H)⁺.

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).

BEISPIEL 67

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(N-t-butoxycarbonyl)pyrrolyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0190] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 64 (d) unter Verwendung von 1-(t-Butoxycarbonyl)-2-pyrrolylboronsäure.

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).

BEISPIEL 68

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanthienyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0191] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 64(d) unter Verwendung von 5-Cyanthiophenyl-2-boronsäure.

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).

BEISPIEL 69

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0192] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 64 (d) unter Verwendung von 3,5-Dimethylisoxazolyl-4-boronsäure.

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).

BEISPIEL 70

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-furyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0193] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 64 (d) unter Verwendung von 3-Furylboronsäure.

MS (ES) 250 (M-H)⁻.

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).

BEISPIEL 71

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-pyrrolyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0194] 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(N-t-butoxycarbonyl)pyrro-lyl)-3-thiophencarbonsäureamid (0,1 g), Wasser (0,1 ml) und Trifluoressigsäure (2 ml) wurden 8 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und dann zu einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (15 ml) getropft. Das Produkt wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, und die organische Phase wurde abgetrennt. Das Rohprodukt wurde unter Verwendung von Methanol/Dichlormethan-Gemischen als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert.

[0195] Das Lösungsmittel wurde entfernt, und das Produkt wurde gesammelt (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), 6,71 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,05 (1H, m).

BEISPIEL 72

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(5-pyrimidinyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0196] Triisopropylborat (1,48 ml) wurde unter Argon zu einer gerührten Lösung von 5-Brompyrimidin (200 mg) in Tetrahydrofuran (10 ml) gegeben. Die Lösung wurde anschließend auf –78°C abgekühlt und tropfenweise mit n-Butyllithium (3,30 ml, 1,6M Lösung in Hexan) versetzt. Es wurde weitere 5 Minuten lang bei –78°C gerührt, und die Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, und es wurden Dimethoxyethan (12 ml) und dann 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-brom-3-thiophencarbonsäureamid (200 mg) und gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung (3,5 ml) zugesetzt. Der Kolben wurde mit Argon gespült, und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (90 mg) wurde zugesetzt. Die Mischung wurde 4 Stunden lang auf 90°C erhitzt und anschließend abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, und der Rückstand wurde in 2M Natronlauge und 10% Methanol in Dichlormethan aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde filtriert, um eine geringe Menge unlösliches Material zu entfernen. Das Filtrat wurde anschließend mit 6M Salzsäure neutralisiert, und der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt wurde anschließend mit Methanol verrieben, abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet (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).

BEISPIEL 73

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-chlorthienyl))-3-thiophencarbonsäureamid

[0197] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 72 unter Verwendung von 5-Chlor-2-bromthiophen.

MS (ES) 300,18 (M-H)⁻.

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).

BEISPIEL 74

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-(5-trifluormethylpyridyl)]-3-thiophencarbonsäureamid

[0198] Dargestellt auf ähnliche Weise wie Beispiel 72 aus 2-Brom-5-trifluormethylpyridin.

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).

BEISPIEL 75

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-(5-brompyridyl)]-3-thiophencarbonsäureamid

[0199] Dargestellt auf ähnliche Weise wie Beispiel 72 aus 2,5-Dibrompyridin.

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).

BEISPIEL 76

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanfuryl))-3-thiophencarbonsäureamid

[0200] Dargestellt nach dem Verfahren von Beispiel 72 unter Verwendung von 5-Cyano-2-bromfuran.

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).

BEISPIEL 77

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-piperidinyloxy)]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0201] Dargestellt wie in Beispiel 72 unter Verwendung von 4-[2-(1-Piperidinyloxy)]brombenzol.

MS (ES) 389 (M+H)⁺.

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).

[0202] 4-[2-(1-Piperidinyloxy)]brombenzol wurde wie folgt dargestellt:

a) 4-Bromphenol (1 g), N-(2-Chlorethyl)piperidinhydrochlorid (0,94 g) und Kaliumcarbonat (1,76 g) in Dimethylformamid (15 ml) wurden unter Rühren 15 Stunden lang auf 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die abgetrennte Lösungsmittelphase wurde zweimal mit 2N Natronlauge und einmal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen und anschließend getrocknet (MgSO₄). Das so erhaltene Öl wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

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).

BEISPIEL 78

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-(2,2,6,6-tetramethyl)-piperidinyloxy)]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0203] Dargestellt wie in Beispiel 72 unter Verwendung von 4-[2-(2,2,6,6-Tetramethyl)-1-piperidinyloxy]brombenzol, das auf ähnliche Weise wie Beispiel 77(a) dargestellt wurde.

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).

BEISPIEL 79

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-(4-thiazolylmethoxy)phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0204] Dargestellt wie in Beispiel 72 unter Verwendung von 4-[4-Thiazolylmethoxy]brombenzol, das auf ähnliche Weise wie Beispiel 77(a) dargestellt wurde.

MS (ES) 375 (M+H)⁺.

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).

BEISPIEL 80

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0205] Dargestellt wie in Beispiel 72 unter Verwendung von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]brombenzol, das auf ähnliche Weise wie Beispiel 77(a) dargestellt wurde.

MS (ES) 349 (M+H)⁺.

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).

BEISPIEL 81

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0206] Dargestellt wie in Beispiel 72 unter Verwendung von 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]brombenzol, das auf ähnliche Weise wie Beispiel 77(a) dargestellt wurde.

MS (ES) 377 (M+H)⁺.

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).

BEISPIEL 82

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0207] Dargestellt wie in Beispiel 72 unter Verwendung von 4-[2-(1-Morpholinyl)ethoxy]brombenzol, das auf ähnliche Weise wie Beispiel 77(a) dargestellt wurde.

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).

BEISPIEL 83

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-furyl)-3-thiophencarbonsäureamid

[0208] Eine unter Argon auf –75°C abgekühlte Lösung von Furan (598 mg) in trockenem Tetrahydrofuran (15 ml) wurde tropfenweise mit n-Butyllithium (7,16 ml, 1,6M Lösung in Hexan) versetzt. Die Mischung wurde auf –10°C erwärmen gelassen und 1 Stunde lang bei dieser Temperatur gerührt. Die Mischung wurde auf –60°C abgekühlt und mit Triisopropylborat (3,04 ml) versetzt, und nach der Zugabe wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und weitere 0,5 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt und mit Dimethoxyethan (12 ml), 2-[(Rminocarbonyl)amino]-5-brom-3-thiocarbonsäureamid und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5,5 ml) versetzt. Die Mischung wurde mit Argon gespült, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (150 mg) wurde zugegeben und die Mischung wurde anschließend unter einer Argonatmosphäre 4 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde eingeeengt und anschließend zwischen Essigsäureethylester und 2N Natronlauge verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung eines Methanol/Methylenchlorid-Gemischs als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung als einen Feststoff (152 mg) erhielt.

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).

BEISPIEL 84

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-methylfuryl))-3-thiophencarbonsäureamid

[0209] Dargestellt auf ähnliche Weise wie Beispiel 83 aus 2-Methylfuran.

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, bs), 6,35 (1H, d), 6,1 (1H, d), 2,3 (3H, s).

BEISPIEL 85

5-[(Aminocarbonyl)amino]-2-(3,5-dichlorphenyl)-1,3-oxazol-4-carbonsäureamid

[0210] Dargestellt wie in Beispiel 26(b) aus 5-Amino-2-(3,5-dichlorphenyl)-1,3-oxazol-4-carbonsäureamid.
 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.

[0211] Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt dargestellt:

[0212] Konzentrierte Schwefelsäure (5 ml) wurde bei 0°C zu 5-Amino-2-(3,5-dichlorphenyl)-1,3-oxazol-4-carbonitril (490 mg) gegeben. Nach 90 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung auf Eis gegossen und durch Zugabe von Kaliumcarbonat neutralisiert. Die Mischung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, das dann getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedampft wurde, wodurch man einen hellgelben Feststoff (420 mg, 80%) erhielt.
 NMR (DMSO-D6) 7,67 (2H, s), 7,63 (1H, s), 7,15 (2H, bs), 6,99 (2H, bs).
 MS (M+Na)⁺ 294,23/296,22.

BEISPIEL 86

5-[(Aminocarbonyl)amino]-2-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-oxazol-4-carbonsäureamid

[0213] Dargestellt wie Beispiel 26(b) aus 5-Amino-2-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-oxazol-4-carbonsäureamid, wodurch man einen cremefarbenen Feststoff (54%) erhielt.
 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).
 MS (ES) (M+H)⁺ 315,28.

[0214] Das Ausgangsmaterial wurde wie in Beispiel 85 dargestellt, wobei allerdings von 5-Amino-2-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-oxazol-4-carbonitril ausgegangen wurde, wodurch man einen cremefarbenen Feststoff (61%) erhielt.
 NMR (DMSO-D6) 7,93 (2H, d), 7,82 (2H, d), 7,16 (2H, bs), 6,99 (1H, bs).
 MS (M-H)⁻ 270,3.

BEISPIEL 87

2-[(Aminothiocabonyl)amino]-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid

[0215] Eine Lösung von 2-Amino-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid (1,09 g, 5 mmol) und Trimethylsilylsothiocyanat (0,85 ml, 6 mmol) in N,N-Dimethylacetamid wurde 7 Tage lang bei 75°C gerührt. N,N-Dimethylformamid wurde bis zu Lösung zugegeben. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und die so erhaltene Suspension wurde unter Verwendung von Isohexan und anschließend Methylenchlorid und Diethylether als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert, wodurch man das Produkt als einen gelben Feststoff (0,49 g, 35%) erhielt.
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)⁺.

Pharmakologische Bewertung von Verbindungen

IKK2-Filterkinaseassay

[0216] Die Verbindungen wurden unter Anwendung eines Filterkinaseassays auf die Inhibierung von IKK2 untersucht. Die Testverbindungen wurden auf 10 mM in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst. Die Verbindungen wurden anschließend 1:40 mit Kinasepuffer (50 mM Tris, pH 7,4, mit 0,1 mM EGTA, 0,1 mM Natriumorthovanadat und 0,1% β-Mercaptoethanol) verdünnt. Von dieser Lösung wurden mit 2,5% DMSO in Kinasepuffer 1:3 Reihenverdünnungen angefertigt. Im Doppeltest wurden jeweils 20 µl Verbindungsverdünnung in die Vertiefungen von Platten mit 96 Vertiefungen gegeben. In die Kontrollvertiefungen wurden anstelle der Verbindung 20 µl 2,5% DMSO in Kinasepuffer gegeben (0% Inhibierung). In die Background-Vertiefungen wurden anstelle der Verbindung 20 µl 0,5 M EDTA gegeben (100 Inhibierung).

[0217] In jede der Vertiefungen wurden 10 µl einer Mischung aus Magnesiumacetat, nicht markiertem ATP

und mit ^{33}P markiertem ATP gegeben, so daß man auf eine Endkonzentration von 10 mM Magnesiumacetat, 1 μM ATP und 0,1 μCi ^{33}P -ATP kam. Zum Starten der Reaktion wurden 20 μl einer Mischung aus IKK2 (0,15 μg /Vertiefung), 1–53 GST-IkB (0,5 μg /Vertiefung) und Rinderserumalbumin (bovine serum albumin, BSA) (8,5 μg /Vertiefung) in die einzelnen Vertiefungen gegeben. Das Reaktionsendvolumen betrug 50 μl .

[0218] Die Kinasereaktionen wurden 80 Minuten lang bei 21°C inkubiert, und die Reaktion wurde durch Ausfällen des Proteins durch Zugabe eines identischen Volumens (50 μl) an 20% Trichloressigsäure (TCA) gestoppt. Nachdem sich der Niederschlag 10 Minuten lang hatte ausbilden können, wurde er auf einer GF/C-Unifilter-Platte mit 96 Vertiefungen abfiltriert. Die Filter wurden jeweils zweimal mit etwa 1 ml 2% TCA gewaschen. Die Filterplatte wurde 60 Minuten lang bei 30–40°C getrocknet, in jede Vertiefung wurden 20 μl Szintillationsflüssigkeit gegeben, die Platte wurde versiegelt und die Radioaktivität wurde mit einem Packard Topcount-Mikroplattenszintillationszähler ausgezählt.

IKK1-Filterkinaseassay

[0219] Die Selektivität von Verbindungen wurde untersucht, indem man sie unter Verwendung eines Filterkinaseassays auf die Inhibierung von IKK1 testete. Die Assaybedingungen waren mit denen des IKK2-Filterkinaseassays identisch, wobei allerdings zum Starten der Reaktion in die einzelnen Vertiefungen eine Mischung von IKK1 (0,25 μg /Vertiefung) und 1–53 GST-IkB (9 μg /Vertiefung) gegeben wurde.

Inhibierung der LPS-induzierten TNF α -Produktion von PBMCs

[0220] Die Wirkung der Testverbindungen auf die Aktivierung des nukleären Faktors kappa B (NFkB) in Zellen wurde durch Messen der Inhibierung der durch bakterielles Lipopolysaccharid (LPS) stimulierten Produktion von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α) durch humane mononukleäre Zellen aus peripherem Blut (human peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) bestimmt.

[0221] Gesunden Probanden wurde Humanblut (250 ml) abgenommen, das mit dem Antikoagulationsmittel Heparin behandelt wurde. Aliquots des Bluts (25 ml) wurden auf 20 ml Lymphoprep (Nycomed) in 50-ml-Polypropylenzentrifugenröhrchen aufgetragen. Die Röhrchen wurden 30 Minuten lang bei 2500 U/min zentrifugiert (Sorval RT600B). Die die PBMCs enthaltende trübe Schicht wurde mit einer Pasteurpipette mit feiner Spitze abgenommen, in 8 saubere Polypropylenzentrifugenröhrchen überführt (etwa 10 ml pro Röhrchen) und mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) auf 50 ml verdünnt. Diese Röhrchen wurden 8 Minuten lang bei 2000 U/min zentrifugiert. Die Zellpellets wurden jeweils mit PBS (10 ml) versetzt, und die Zellen wurden vorsichtig resuspendiert. Die Zellen wurden in 4 Zentrifugenröhrchen gepoolt, die einzelnen Röhrchen wurden mit PBS auf ein Volumen von 50 ml aufgefüllt und die Röhrchen wurden 8 Minuten lang bei 1400 U/min zentrifugiert. Die Zellpellets wurden nochmals in 10 ml PBS suspendiert, in 2 Zentrifugenröhrchen gepoolt und mit PBS auf ein Volumen von 50 ml aufgefüllt, und die Röhrchen wurden 10 Minuten lang bei 900 U/min zentrifugiert.

[0222] Die letztlich erhaltenen Zellpellets wurden vorsichtig in 10 ml Gewebekulturmedium (RPMI mit 1% hitzeinaktiviertem Humanserum, L-Glutamin und Penicillin und Streptomycin) resuspendiert und in 1 Röhrchen gepoolt, und das Volumen wurde mit RPMI-Medium auf 30 ml aufgefüllt. Die Zellen wurden gezählt, und die Zellsuspension wurde auf $2,6 \times 10^6$ Zellen/ml verdünnt.

[0223] Die Testverbindungen wurden in DMSO auf 10 mM gelöst und 1:250 (40 μM) mit RPMI-Medium verdünnt. Die Verbindungen wurden anschließend einer 1:3-Reihenverdünnung mit 0,4% DMSO in RPMI-Medium unterzogen. Aliquots der Testverbindungsverdünnungen (50 μl) wurden in die Vertiefungen von Platten mit 96 Vertiefungen gegeben. Kontrollvertiefungen enthielten 0,4% DMSO in RPMJ anstelle von Verbindung.

[0224] In jede Vertiefung wurde ein Aliquot der Zellsuspension (100 μl) gegeben, und die Platten wurden 30 Minuten lang bei 37°C inkubiert. Um die Produktion von TNF α durch die Zellen zu stimulieren, wurden in die Vertiefungen 50 μl einer 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ LPS-Lösung (Sigma, L-4130) gegeben, und die Platten wurden über Nacht bei 37°C inkubiert. In die Vertiefungen für die negative Kontrolle wurde RPMI-Medium (50 μl) anstelle von LPS gegeben. Das letztlich erhaltene Inkubationsvolumen betrug 200 μl .

[0225] Die Platten wurden 4 Minuten lang bei 1200 U/min zentrifugiert, und für die Messung der TNF α -Konzentration wurden die Überstände abgenommen. Die Lebensfähigkeit des verbliebenen Zellpellets wurde mit WST-1-Reagens (Boehringer Mannheim, 1044807) gemessen. In die einzelnen Vertiefungen wurden 100 μl RPMI-Medium, das 10 μl WST-1-Reagens enthielt, gegeben, und die Platten wurden 0,5 bis 3 Stunden lang inkubiert. Dann wurde mit einem Spektrophotometer für Platten mit 96 Vertiefungen die Extinktion bei 450 nm

gemessen.

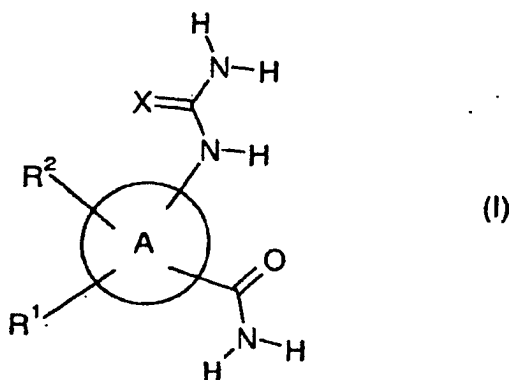
[0226] TNF α -Konzentrationen in den Überständen (frisch geerntet oder bei -20°C eingefroren) wurde mit einem Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) gemessen. Die ELISA-Platte wurde vorbereitet, indem man die Vertiefungen einer Platte mit 96 Vertiefungen mit einem monoklonalen Schaf-anti-Mensch-TNF α -Antikörper (100 μl von mit Beschichtungspuffer verdünntem 1- $\mu\text{g}/\text{ml}$ -Antikörper; 0,5M Carbonat-/Hydrogencarbonatpuffer, pH 9,6, der 0,2 g/l Natriumazid enthielt) beschichtete und über Nacht bei 4°C inkubierte. Leervertiefungen wurden nicht beschichtet. Die Vertiefungen wurden einmal mit 0,1% BSA in PBS, die 0,05% Tween enthielt (PBS/Tween), gewaschen und anschließend 1 Stunde lang bei Raumtemperatur mit 1% BSA in Beschichtungspuffer (200 μl) inkubiert. Die Vertiefungen wurden anschließend dreimal mit 0,1% BSA in PBS/Tween gewaschen.

[0227] Die Proben vom Überstand aus der PBMC-Inkubation wurden 1:3 mit 1% BSA in PBS/Tween verdünnt. 100- μl -Aliquots dieser Verdünnungen wurden auf die ELISA-Platte gegeben. Andere Vertiefungen enthielten 100 μl TNF α -Standard (10, 3,3, 1,1, 0,37, 0,12, 0,04, 0,014 und 0 ng/ml). Die ELISA-Platte wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur inkubiert, und die Vertiefungen wurden dann dreimal mit 0,1% BSA in PBS/Tween gewaschen. In die einzelnen Vertiefungen wurde ein Kaninchen-anti-Mensch-TNF α -Antikörper (100 μl einer 2,5- $\mu\text{g}/\text{ml}$ -Lösung) gegeben, und die Platte wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur inkubiert. Die Vertiefungen wurden anschließend dreimal mit 0,1% BSA in PBS/Tween gewaschen. In die Vertiefungen wurde jeweils Ziege-anti-Kaninchen-IgG-Meerrettichperoxidasekonjugat (ICN, 674371; 100 μl einer 1:10.000-Verdünnung) gegeben, und die Platte wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur inkubiert. Die Vertiefungen wurden dreimal mit 0,1% BSA in PBS/Tween gewaschen.

[0228] Das Peroxidasesubstrat wurde zubereitet, indem man eine 1-mg-TMB-Tablette (Sigma, T-5525) in 100 μl DMSO löste (100 μl) und diese Lösung und 36 μl UHPO (BDH, 30559; 1-g-Tablette, gelöst in 25 ml destilliertem Wasser) zu 10 ml 0,1M Citrat-/Acetatpuffer, pH 6, gab. In die Vertiefungen wurden jeweils 100 μl Substrat gegeben, und die Platte wurde ungefähr 30 Minuten lang im Dunkeln bei Raumtemperatur inkubiert. Die Reaktion wurde gestoppt, indem man in jede Vertiefung 25 μl 2M Schwefelsäure gab. Die Extinktion bei 450 nm wurde in einem Spektrophotometer für Platten mit 96 Vertiefungen gemessen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



in welcher:

A für einen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring mit einem oder zwei Heteroatomen unabhängig voneinander ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel steht;

R¹ für eine Phenylgruppe oder einen 5- bis 7gliedrigen heteroaromatischen Ring mit einem bis drei Heteroatomen unabhängig voneinander ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel steht; wobei die Phenylgruppe bzw. der heteroaromatische Ring gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, -NR³R⁴, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁷COR⁹, -S(O)_mR¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R¹⁰, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, -(CH₂)_nR¹¹, -O(CH₂)_nR¹¹ oder -OR¹² substituiert ist;

R² für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶, -COOR¹⁷, -NR¹⁸COR¹⁹, -S(O)_mR²⁰, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁸SO₂R²⁰, C₁-C₂-Alkyl, Trifluormethyl, C₂-C₃-Alkenyl, C₂-C₃-Alkynyl, Trifluormethoxy, C₁-C₂-Alkoxy oder C₁-C₂-Alkanoyl steht;

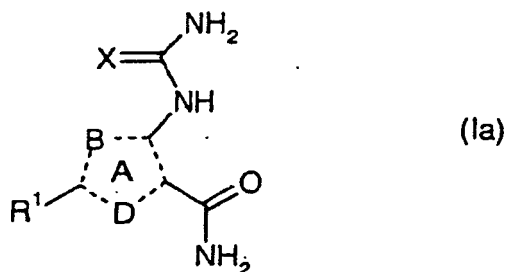
X für Sauerstoff oder Schwefel steht;

die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹² jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C₁-C₆-Alkyl stehen;

R^{11} für $NR^{21}R^{22}$ steht, wobei R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_1 - C_4 -Alkoxy, stehen; oder R^{21} und R^{22} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen gesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls eine weitere O-, S- oder NR^{23} -Gruppe enthält, wobei R^{23} für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht; oder R^{11} für OR^{24} steht, wobei R^{24} für C_1 - C_6 -Alkyl steht;
 die Reste R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder C_1 - C_2 -Alkyl stehen;
 m für eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 steht;
 n für eine ganze Zahl 2, 3 oder 4 steht;
 und deren optische Isomere, Racemate und Tautomere und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate;
 mit der Maßgabe, daß:
 wenn A für Thiophen, Furan oder Pyrrol steht, R^1 nicht für 4-Pyridinyl oder 3-Pyrazolyl steht; und
 wenn A für Oxazol, Thiazol oder Imidazol steht, R^1 nicht für 3-Pyridinyl oder 5-Pyrimidinyl steht;
 und mit Ausnahme von 4-Carbamoyl-3-phenylpyrazol-5-ylthioharnstoff.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, wobei X für Sauerstoff steht.

3. Verbindungen der Formel (I), nach Anspruch 1 oder 2, in denen die Gruppe A wie unten in Formel (Ia) substituiert ist, wobei B und D aus CR^2 , S, O und NR^{25} ausgewählt sind, wobei R^2 wie in Anspruch 1 definiert ist und R^{25} für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht:



4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen der Ring A für Thiophen steht.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen R^1 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R^2 für H oder Methyl steht.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, in denen R^2 für H steht.

8. Verbindungen der Formel (I), nach Anspruch 1, ausgewählt aus:

- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-phenyl-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-fluorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-isobutylphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-thienyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-thienyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-hydroxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-chlorphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{2-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-methoxyphenyl)-2-thiophencarbonsäureamid;
- 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid;
- 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-2-thiophencarbonsäureamid;

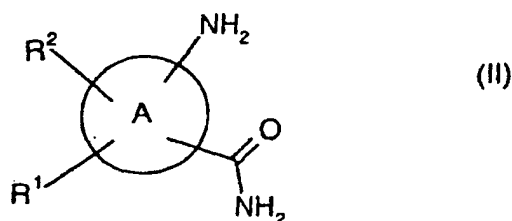
3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[3-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[3-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[3-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[3-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[3-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 3-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl]-2-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-methylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-ethyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-fluorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-fluorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-trifluormethylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-isopropylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-(5-methoxypyridyl)]-4-methyl-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-pyrimidyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-pyrazinyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3,4-dichlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-cyanophenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-furyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-trifluormethyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(2-(4-methylthiazolyl))-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-4-methyl-5-(3-methylisoxazol-5-yl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-cyanophenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-trifluormethylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2,4-difluorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-pyridyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[5-(2-methoxypyridyl)]-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[5-(2,4-dimethoxypyrimidyl)]-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-hydroxyphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-chlorphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-methansulfonylphenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(N-t-butoxycarbonyl)pyrrolyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanothienyl))-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(3-furyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-pyrrolyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(5-pyrimidinyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-chlorthienyl))-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-(5-trifluormethylpyridyl)]-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-[2-(5-brompyridyl)]-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-cyanofuryl))-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-(2,2,6,6-tetramethyl)piperidinyl)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäurea-

mid;

2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-(thiazol-4-yl-methoxy)phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-[2-(1-morpholinyl)ethoxy]phenyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-furyl)-3-thiophencarbonsäureamid;
 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(2-(5-methylfuryl))-3-thiophencarbonsäureamid;
 5-[(Aminocarbonyl)amino]-2-(3,5-dichlorphenyl)-1,3-oxazol-4-carbonsäureamid;
 5-[(Aminocarbonyl)amino]-2-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-oxazol-4-carbonsäureamid;
 2-[(Aminothiocabonyl)amino]-5-phenyl-3-thiophencarbonsäureamid
 und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate.

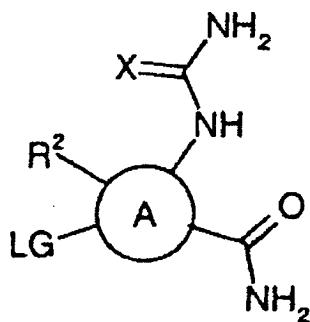
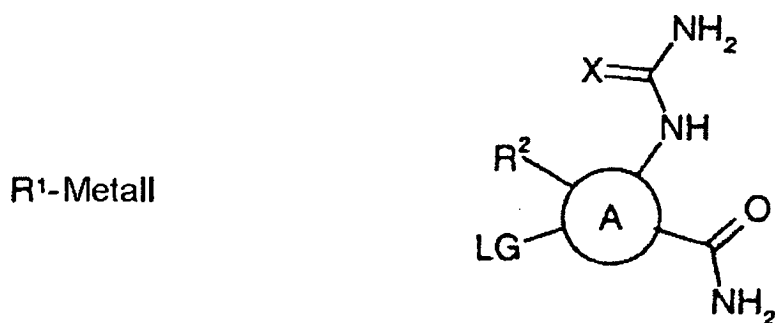
9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei dem man:

(a) eine Verbindung der Formel (II):

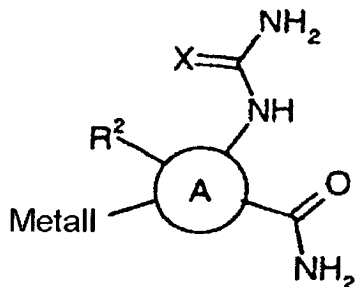
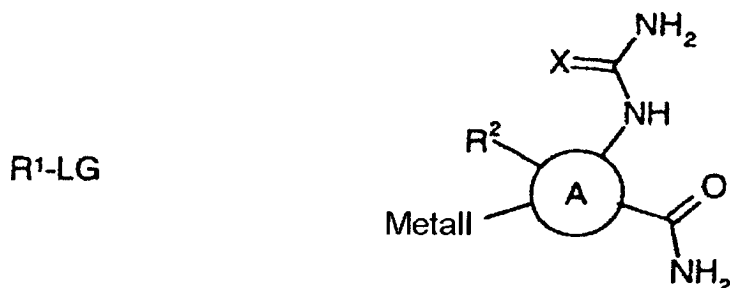


in welcher A, R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Isocyanat (X = O) oder einem Isothiocyanat (X = S) umgesetzt; oder

(b) eine Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV)



in welcher A, X, R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind und LG für eine Abgangsgruppe steht, umgesetzt; oder
 (c) eine Verbindung der Formel (V) mit einer Verbindung der Formel (VI)



in welcher A, X, R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind und LG für eine Abgangsgruppe steht, umgesetzt;
 und, falls erforderlich, die so erhaltene Verbindung der Formel (I) oder ein anderes Salz davon in ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon umwandelt; oder die so erhaltene Verbindung der Formel (I) in eine andere

Verbindung der Formel (I) umwandelt; und, falls gewünscht, die so erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein optisches Isomer davon umwandelt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger.

11. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 10, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger mischt.

12. Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung in der Therapie.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Therapie.

14. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten bzw. Erkrankungen, in denen eine Inhibierung der IKK2-Aktivität von Nutzen ist.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe einer entzündlichen Krankheit.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei es sich bei der Krankheit um Asthma handelt.

17. Verwendung nach Anspruch 15, wobei es sich bei der Krankheit um rheumatoide Arthritis handelt.

18. Verwendung nach Anspruch 15, wobei es sich bei der Krankheit um multiple Sklerose handelt.

19. Verwendung nach Anspruch 15, wobei es sich bei der Krankheit um chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen