



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **318359**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷

C 07 D 401/04, 413/04 , A 61 K 31/47,
A 61 P 7/02

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19995965	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.06.18 PCT/US98/12680
(22)	Inng.dag	1999.12.03	(85)	Videreføringsdag	1999.12.03
(24)	Løpedag	1998.06.18	(30)	Prioritet	1997.06.19, US, 878884
(41)	Alm.tilgj	1999.12.03			
(45)	Meddelt	2005.03.07			
(71)	Søker	Bristol-Myers Squibb Pharma Co , Route 206 & Proviceline Road, NJ08540 PRINCETON, US			
(72)	Oppfinner	James Russell Pruitt, 237 Skycrest Drive, Landenberg, PA 19350, US Donald Joseph-Phillip Pinto, 39 Whitson Road, Newark, DE 19702, US John Matthew Fevig, 987 Church Road, Lincoln University, PA 19352, US Qi Han, 2609 Marhill Drive, Wilmington, DE 19810, US Mimi Lifen Quan, 113 Venus Drive, DE19711 NEWARK, US Patrick Y. Lam, Chadds Ford, PA, US Charles G Clark, 4 Glenview Place, Cherry Hill, NJ 08034, US Celia Dominguez, Westlake Village, CA, US Renhua Li, , Wilmington, DE, US			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS , Postboks 765 Sentrum, 0106 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Nye guanidinmimica som faktor Xa-inhibitorer, anvendelse av forbindelsene for fremstilling av farmasøytiske preparater samt de derved oppnådde preparater		
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen		
(57)	Sammendrag			

Nitrogenholdige, heteroaromatiske forbindelser og derivater derav med formel (I) eller farmasøytisk akseptable saltformer derav, der ringene D-E betyr guanidinmimica.



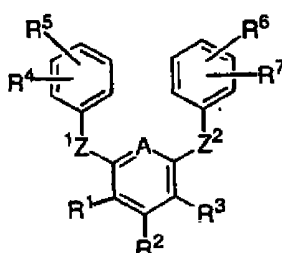
Forbindelsene er brukbare som faktor Xa-inhibitorer.

Foreliggende oppfinnelse angår generelt nye guanidinmimica som er inhibitorer for trypsinlignende serinproteascenzymmer og særlig faktor Xa. Oppfinnelsen angår videre anvendelsen av disse forbindelser ved fremstilling av farmasøytiske preparater samt de derved oppnådde farmasøytiske preparater.

5

WO 96/28427 beskriver benzamidin-antikoaguleringsmidler med formelen:

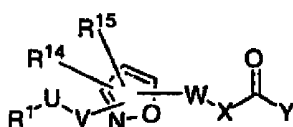
10



15 der Z^1 og Z^2 er O, N(R), S eller OCH_2 og den sentrale ring kan være fenyl eller en varietet av heterocykler. De her krevde forbindelser inneholder ikke Z^1 -linkeren eller substitusjonsmønsteret for forbindelsene ovenfor.

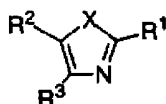
20 WO 95/13155 og PCT US 96/07692 beskriver isoksazolin og isoksazol-fibrinogen-reseptorantagonister med formelen:

25



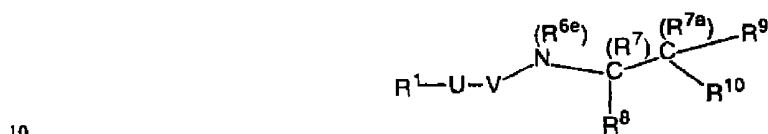
30 der R^1 kan være en basisk gruppe, U-V kan være en 6-leddet aromatisk ring, W-X kan være en varietet av rette eller cykliske grupper og Y er en oksy-gruppe. Således inneholder disse forbindelser alle en syrefunksjonalitet (nemlig W-X-C(=O)-Y). I motsetning til dette inneholder de her krevde forbindelser ingen slik sur funksjonalitet.

EP 0 513 387 angir aktive oksygeninhibitorer som er oksazoler eller tiazoler med formelen:



der X er O eller S, R² fortrinnsvis er hydrogen og både R¹ og R³ er substituerte cykliske grupper, der minst en er fenyl. Den her krevde oppfinnelse angår ikke denne type oksazoler eller tiazoler.

5 WO 95/18111 er rettet mot fibrinogenreseptorantagonister inneholder basiske og sure termini, med formelen:



der R¹ betyr den basiske terminus, U er en alkylene- eller heteroatomlinker, V kan være en heterocykel og den høyre posisjon av molekylet angir den sure terminus. De her krevde forbindelser inneholder ikke den sure terminus av WO 95/18111.

15

I US 5 463 071 beskriver Himmelsbach et al. celleaggregeringsinhibitorer som er 5-leddede heterocykler med formelen:

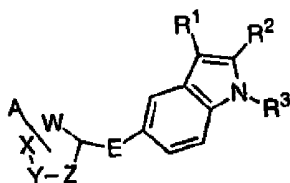


der heterocyklen kan være aromatisk og gruppene A-B-C- og F-E-D- er forbundet til ringsystemet. A-B-C- kan være en vid varietet av substituerter inkludert en basisk gruppe forbundet med en aromatisk ring. F-E-D-gruppen vil imidlertid synes å være en
 25 sur funksjonalitet som skiller seg fra foreliggende oppfinnelse. Videre er bruken av disse forbindelser som inhibitorer av faktor Xa ikke diskutert.

Baker et al. beskriver i US 5 317 103 5-HT₁-agonister som er indolsubstituerte, 5-leddede, heteroaromatiske forbindelser med formelen:

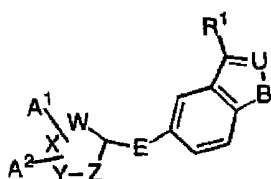
30

35



der R¹ kan være pyrrolidin eller piperidin og A kan være en basisk gruppe inkludert amino og amidino. Baker et al. antyder imidlertid ikke at A kan være et substituert ring-system lik det som inneholdes i oppfinnelsens krevde heteroaromater.

- 5 Baker et al. beskriver i WO 94/02477 5-HT₁-agonister som er imidazoler, triazoler eller tetrazoler med formelen:



10

der R¹ betyr et nitrogenholdig ringsystem eller et nitrogensubstituert cyklobutan og A kan være en basisk gruppe inkludert amino og amidino. Baker et al. antyder imidlertid ikke at A kan være et substituert ringsystem lik det som beskrives i foreliggende krevde heteroaromater.

15

- Tidwell et al. beskriver i "J. Med. Chem.", 1978, 21(7), 613-623 en serie diarylamidin-derivater inkludert 3,5-bis(4-amidinofenyl)isoksazol. Denne serie forbindelser ble prøvet mot trombin, trypsin og pankreatisk kallikrein. Den her krevde oppfinnelse inkluderer ikke disse typer forbindelser.

20

- Aktivert faktor Xa, hvis vesentlige praktiske rolle er genereringen av trombin ved den begrensede proteolyse av protrombin, innehar en sentral posisjon som forbinder de intrinsiske og ekstrinsiske aktiveringsmekanismer i den endelige felles vei ved blodkoagulering. Genereringen av trombin, den endelige serinprotease i veien for generering av et fibrinkoagel, fra sin forløper, forsterkes ved dannelse av protrombinasekompleks (faktor Xa, faktor V, Ca²⁺ og fosfolipid). Fordi det er beregnet at et molekyl av faktor Xa kan generere 138 molekyler trombin (S. Elodi, K. Varadi, "Optimization of conditions for the catalytic effect of the factor IXa-factor VIII Complex: Proable role of the complex in the amplification of blood coagulation.", "Tromb. Res.", 1979, 15, 617-629), kan inhiberingen av faktor Xa være mere effektiv enn inaktivering av trombin ved avbrytning av blodkoaguleringsystemet.

30

35

Derfor er effektive og spesifikke inhibitorer av faktor Xa nødvendige som potensielt verdifulle terapeutiske midler for behandling av tromboemboliske mangler. Det er således ønskelig å finne frem til nye faktor Xa-inhibitorer.

5 **Foreliggende oppfinnelse**

I henhold til dette er en gjenstand ved oppfinnelsen å tilveiebringe nye guanidinmimica som er brukbare for faktor Xa-inhibitorer eller farmasøytisk akseptable salter eller prodrugs derav.

10 En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er å tilveiebringe farmasøytiske preparater omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk effektiv mengde av minst en av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en prodrugform derav.

15 Disse og andre formål som vil beskrives nærmere nedenfor, er oppnådd ved oppfinnernes oppdagelse at forbindelser med formel (I):



20

I

25 eller farmasøytisk akseptable salt- eller prodrugformer derav, der D, E og M er som angitt nedenfor, er effektive faktor Xa-inhibitorer.

Detaljert beskrivelse av foretrukne utførelsesformer

I henhold til dette angår foreliggende oppfinnelse forbindelser som karakteriseres ved formel (I):

30



I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der

D-E er substituert med 0-2 R og er valgt fra gruppen:

isokinolinyll; benzimidazolyl; indazolyl; benzisoksazolyl; kinolyl;

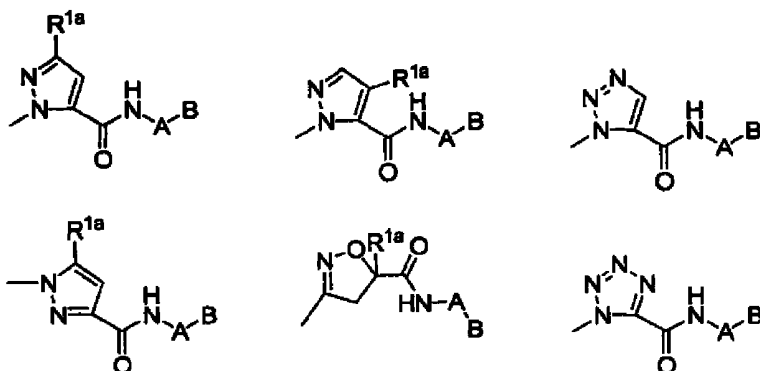
kinazolyl; ftalazinyll; 1,2,3,4-tetrahydroisokinolinyll; og naftalyl;

5 forutsatt at når ringen D er usubstituert inneholder den minst ett heteroatom;

R er valgt blant NH_2 og CH_2NH_2 ;

M er valgt fra gruppen:

10



R^{1a} er fraværende eller er $-(\text{CH}_2)_r-R^{1'}$;

15

$R^{1'}$ er valgt blant C_{1-3} alkyl, CF_3 , $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$, NR^2R^{2a} , $\text{C(O)}\text{R}^{2c}$, $\text{C(O)}\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, og $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{2b}$;

R^2 ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-6} alkyl;

20

R^{2a} ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-6} alkyl;

R^{2b} ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-6} alkyl;

25

R^{2c} ved hver opptreden er valgt blant OH og C_{1-4} alkoksy;

A er substituert med 0-2 R^4 og er valgt blant: fenyl, pyridyl, pyrimidyl og isokinolyl;

R^4 ved hver opptreden er valgt blant H, OR^2 , F, Cl, C_{1-4} alkyl, $-NO_2$, NR^2R^{2a} og pyrrolidinyl;

5 B er H eller er substituert med 0-2 R^{4a} og er valgt blant: fenyl, pyrrolidinyl-karbonyl, morfolino, imidazolyl, benzimidazolyl og pyridyl;

R^{4a} ved hver opptreden er valgt blant H, $(CH_2)_rOR^2$, $(CH_2)_rBr$, C_{1-4} alkyl, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$ og $CH_2N(CH_3)OCH_3$;

10 alternativt, når R^{4a} er $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, danner NR^2R^{2a} en ring valgt blant pyrrolidinyl, imidazolyl, piperazinyl, pyridyl og morfolino, og denne ring er substituert med 0-1 R^{4b} ;

R^{4b} ved hver opptreden er valgt blant H, C_{1-4} alkyl, NR^3R^{3a} og $C(O)R^3$;

15

R^3 ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-4} alkyl;

R^{3a} ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-4} alkyl;

20 R^5 ved hver opptreden er C_{1-6} alkyl;

p er valgt blant 0, 1 og 2; og

r er valgt blant 0, 1, 2 og 3.

25

I en foretrukken utførelsesform angår oppfinnelsen forbindelser ifølge krav 1 som karakteriseres ved at:

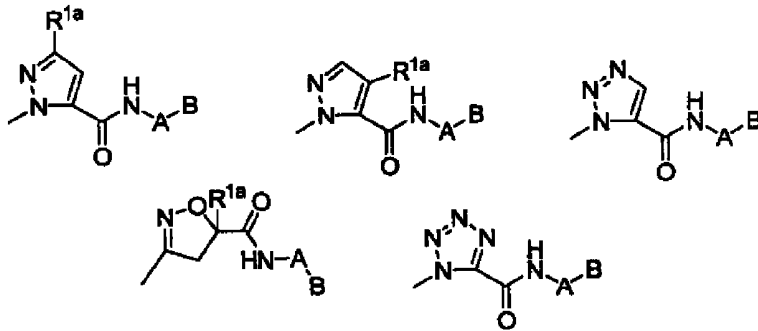
D-E er valgt fra gruppen:

30

1-aminoisokinolin-7-yl; 1,3-diaminoisokinolin-7-yl; 1,4-diaminoisokinolin-7-yl; 1,5-diaminoisokinolin-7-yl; 1,6-diaminoisokinolin-7-yl; 4-aminokinazol-6-yl; 2,4-diaminokinazol-6-yl; 4,7-diaminokinazol-6-yl; 4,8-diaminokinazol-6-yl; 1-aminofthalaz-7-yl; 1,4-diaminofthalaz-7-yl; 1,5-diaminofthalaz-7-yl; 1,6-diaminofthalaz-7-yl; 3-aminoindazol-5-yl; og 3-aminobenzisoksazol-5-yl; og

35

M er valgt fra gruppen:



5 I nok en utførelsesform angår oppfinnelsen forbindelser som karakteriseres ved at

D-E er valgt fra gruppen:

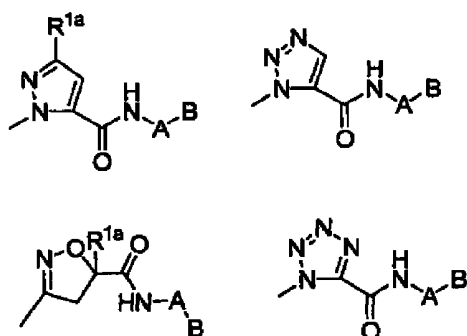
10 1-aminoisokinolin-7-yl; 1,3-diaminoisokinolin-7-yl; 1,4-diaminoisokinolin-7-yl; 1,5-diaminoisokinolin-7-yl; 1,6-diaminoisokinolin-7-yl; 4-aminokinazol-6-yl; 2,4-diaminokinazol-6-yl; 4,7-diaminokinazol-6-yl; 4,8-diaminokinazol-6-yl; 1-aminoftalaz-7-yl; 1,4-diaminoftalaz-7-yl; 1,5-diaminoftalaz-7-yl; 1,6-diaminoftalaz-7-yl; og 3-aminobenzisoksazol-5-yl.

15 I nok en utførelsesform angår oppfinnelsen forbindelser som karakteriseres ved at

D-E er valgt fra gruppen:

20 1-aminoisokinolin-7-yl; 1,3-diaminoisokinolin-7-yl; 1,4-diaminoisokinolin-7-yl; 1,5-diaminoisokinolin-7-yl; 1,6-diaminoisokinolin-7-yl; 1-aminoftalaz-7-yl; 1,4-diaminoftalaz-7-yl; 1,5-diaminoftalaz-7-yl; 1,6-diaminoftalaz-7-yl; og 3-aminobenzisoksazol-5-yl;

M er valgt fra gruppen:



A er substituert med 0-2 R^4 og er valgt blant: fenyl, pyridyl og pyrimidyl;

5 R^4 ved hver oppreden er valgt blant H, OR^2 , F, Cl, C_{1-4} alkyl, NR^2R^{2a} og pyrrolidinyl;

R^{4a} ved hver oppreden er valgt blant H, $(CH_2)_rOR^2$, C_{1-4} alkyl, NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$ og $CH_2N(CH_3)OCH_3$; og

10

alternativt når R^{4a} er $CH_2NR^2R^{2a}$ danner NR^2R^{2a} en ring valgt blant pyrrolidinyl, imidazolyl, piperazinyl, pyridyl og morfolino, og ringen er substituert med 0-1 R^{4b} .

15 I nok en utførelsesform angår oppfinnelsen forbindelser som karakteriseres ved at

D-E er valgt fra gruppen:

1-aminoisokinolin-7-yl; 1,3-diaminoisokinolin-7-yl; 1,4-diaminoisokinolin-7-yl; 1,5-diaminoisokinolin-7-yl; 1,6-diaminoisokinolin-7-yl; og 3-aminobenzisoksazol-5-yl.

20

I en helt spesiell utførelsesform angår oppfinnelsen forbindelser som beskrevet ovenfor og som karakteriseres ved at de er valgt blant:

25 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;

30 1-(4'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;

- 1-(isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl-
amino]pyrazol;
- 3-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-5-
metylisoksazolin;
- 5 3-(isokinol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-5-metyl-
isoksazolin;
- 3-(isokinol-7'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-5-metyl-
isoksazolin;
- 3-(2'-aminobenzimidazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
10 5-metylisoksazolin;
- 3-(3'-aminoindazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-5-
metylisoksazolin;
- 3-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-
yl)aminokarbonyl]-5-metylisoksazolin;
- 15 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;
- 3-(1-amino-isokinol-7-yl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-
triazol;
- 3-(4-amino-isokinol-7-yl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-
20 triazol;
- 3-(isokinol-7-yl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-triazol;
- 1-(kinol-2-ylmetyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
pyrazol;
- 1-(kinol-2-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 25 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;
- 1-(3-aminoindazol-5-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl(fenyl)pyrid-2-ylamino-
30 karbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[isokinol-7-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-aminoisokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-aminoisokinol-7'-yl)-3-isopropyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
35 karbonyl]pyrazol;
- 1-(2',4'-diaminokinazol-6'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

- 1-(4'-aminokinazol-6'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-aminoisokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[4-(N-pyrrolidinylnokarbonyl)fenylaminokarbonyl]-
pyrazol;
- 5 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-
bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-aminoftalazin-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;
- 3-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[[5-[(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyrid-2-yl]amino-
karbonyl]-5-(metylsulfonylaminometyl)isoksazolin;
- 10 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[5-[(2-fluor-4-morfolinofenyl)amino-
karbonyl]pyrazol];
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-(2'-isopropylimidazol-1'-yl)-
fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 15 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-(2'-etylimidazol-1'-yl)fenyl]-
aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-
dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-metoksymetyl)imidazol-1'-
yl]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 20 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-
dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[2-metoksy-4-(2'-metylimidazol-
1'-yl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 25 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-isopropylimidazol-1'-yl)-2-
fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol];
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-etylimidazol-1'-yl)-2-fluor-
fenyl]aminokarbonyl]pyrazol];
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[(2'-etylimidazol-1'-yl)-2-fluorfenyl]-
aminokarbonyl]pyrazol];
- 30 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[(2'-metoksymetyl)imidazol-1'-yl]fenyl]-
aminokarbonyl]pyrazol];
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-2'-yl]-
fenyl]aminokarbonyl]pyrazol];
- 35 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[2'-metyl]benzimidazol-1'-
yl]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol];

- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-etylimidazol-1'-ylfenyl)aminokarbonyl]-pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-(2'-etylimidazol-1'-yl)-2,5-difluorfenyl]-aminokarbonyl]pyrazol;
- 5 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2-fluor-4-morfolinofenyl)aminokarbonyl]-pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-isopropylimidazol-1'-ylfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)-2-fluorfenyl]-aminokarbonyl]pyrazol;
- 10 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-amino-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-nitro-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol;
- 15 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2-dimetyl-4-(N-pyrrolidinkarbonyl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2-pyrrolidino-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)-fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 20 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl]-aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol;
- 25 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[5-[(2'-metylsulfonyl)fenyl]pyrimid-2-yl]-aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2'-metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[5-[(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyrid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 30 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[[2'-metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)fenyl]aminokarbonyl]-tetrazol;
- 35 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol;

- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2-fluor-4-(N-pyrrolidinkarbonyl)fenyl)amino-
karbonyl]tetrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2-(N-pyrrolidino)-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)-
aminokarbonyl]tetrazol;
- 5 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]amino-
karbonyl]tetrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]amino-
karbonyl]tetrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyrimidin-2-
10 yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)fenyl)-
aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)-2-fluor-
fenyl)-aminokarbonyl]pyrazol;
- 15 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(1'-metylimidazol-2'-yl)-2-fluor-
fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(2'-aminoimidazol-1'-yl)fenyl)-
aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-dimetylaminometyl-3-fluor-
20 [1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-
aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol-3-karboksylyre;
- 25 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol-3-karboksamid;
- etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-
aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
30 karbonyl]pyrazol-3-karboksylyre;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-(hydroksymetyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-
bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-[dimetylaminometyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-
[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 35 etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-
yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat;

- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol-4-karboksylysyre;
- 1-(1',2',3',4'-tetrahydroisokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 5 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-[[2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-5-metylpyrazol;
- 1-(4'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 10 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)-karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;
- 15 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyrid-2-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 20 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 25 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-metyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;
- 30 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;
- 35 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-propyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;

- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-propyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-propyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 5 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[4-(N-pyrrolidinokarbonyl-1-yl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;
- 10 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(imidazol-1'-yl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[3-fluor-4-(2-metylimidazol-1'-yl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;
- 15 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(2-metylimidazol-1'-yl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[2-fluor-4-(2-metylimidazol-1'-yl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 20 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;
- 25 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyrid-2-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl)fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 30 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl-3-fluorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 35 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

- 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl-aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl)fenyl)aminokarbonyl]-pyrazol;
- 5 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl-3-fluorfenyl)amino-karbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminometylnaft-2'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-hidroksymetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 10 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylaminometyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-brommetyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 15 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-pyridiniummetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminometyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-N-pyrrolidinylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 20 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-imidazol-1''-yl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-(4''-t-butoksykarbonyl)-piperazin-1''-ylmetyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 25 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'(N,N-dimetylamino)pyridinium-metyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-piperazin-1''-ylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-N-metylmorfolinium-metyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 30 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-morfolinometyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-(N-metyl-N-metoksy-amino)-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 35 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]triazol;

- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]triazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 5 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-dimetylaminometyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-dimetylaminometyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol; og
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[4'-(2''-dimetylaminometylimidazol-1''-yl)-2'-fluorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 10

eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

- Oppfinnelsen tilveiebringer videre anvendelsen av forbindelser som beskrevet ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv for fremstilling av medikamenter til bruk ved terapi eller prevensjon av en tromboembolisk lidelse.
- 15

- Til slutt angår oppfinnelsen farmasøytiske preparater som karakteriseres ved at de omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som beskrevet ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.
- 20

Definisjoner

- De her beskrevne forbindelser kan ha asymmetriske sentra. Forbindelser ifølge oppfinnelsen inneholdende et asymmetrisk substituert atom kan isoleres i optisk aktive eller racemiske former. Det er velkjent i teknikken hvordan man skal fremstille optisk aktive former, for eksempel ved oppløsning av racemiske former eller ved syntese fra optisk aktive utgangsmaterialer. Mange geometriske isomerer av olefiner, C=N-dobbeltbindinger og lignende kan også være til stede i forbindelsene som her beskrevet og alle slike stabile isomerer ansees å ligge innenfor oppfinnelsens ramme. Cis- og trans-geometriske isomerer av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er beskrevet og kan isoleres som en blanding av isomerer eller som separerte, isomere former. Alle chirale, diastereomere, racemiske former og alle geometriske, isomere former av en struktur er ment å ligge innenfor rammen hvis ikke den spesifikke stereokjemi eller isomere form spesielt er antydnet.
- 30

- Uttrykket "substituert" slik det her benyttes betyr at et hvilket som helst eller flere hydrogenatomer i det angitte atom er erstattet med et utvalg fra den antydede gruppe
- 35

forutsatt at det angjeldende atoms vanlige valens ikke overskrides, og at substitueringen resulterer i en stabil forbindelse. Når en substituent er keto (det vil si =O), kan 2 hydrogenatomer på atomet erstattes. Keto-substituent er ikke til stede på aromatiske deler.

5

Foreliggende oppfinnelse er ment å inkludere alle isotoper av atomer som opptrer i de her beskrevne forbindelser. Isotoper inkluderer de atomer som har det samme atomtall, men forskjellig massetall. Som generelt eksempel og uten forøvrig begrensning, inkluderer isotoper av hydrogen også tritium og deuterium. Isotoper av karbon inkluderer

10

C-13 og C-14.

Når en hvilken som helst variable (for eksempel R^6) opptrer mer enn en gang i en hvilken som helst bestanddel eller formel for en forbindelse, er definisjonen ved hver opptreden uavhengig av dens definisjon ved enhver annen opptreden. Hvis således for eksempel en gruppe er sagt å være substituert med 0 til 2 R^6 , kan gruppen eventuelt være substituert med opptil to R^6 -grupper og R^6 blir ved hver opptreden valgt uavhengig fra definisjonen av R^6 . Videre er kombinasjoner av substituent og/eller variabler tillatelige kun hvis slike kombinasjoner resulterer i en stabil forbindelse.

15

Når en binding til en substituent er påvist å krysse en binding som forbinder to atomer i en ring, kan en slik substituent være bundet til et hvilket som helst atom på ringen. Når en substituent er oppført uten å antyde atomet via hvilket en slik substituent er bundet til resten av forbindelsen med en gitt formel, kan en slik substituent være bundet via et hvilket som helst atom i en slik substituent. Kombinasjoner av substituent og/eller

25

Slik uttrykket her benyttes, er "C₁₋₆alkyl" ment å inkludere både rette og forgrenede, mettede alifatiske hydrokarbongrupper med det spesifiserte antall karbonatomer, eksempler er uten begrensning metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sek-butyl, t-butyl, pentyl og heksyl; "alkenyl" er ment å inkludere hydrokarbonkjeder med rett eller forgrenet konfigurasjon og en eller flere umettede karbon-karbon-bindinger som kan opptre på et hvilket som helst stabilt punkt langs kjeden, for eksempel etenyl, propenyl og lignende.

30

"Halo" eller "halogen" slik uttrykkene her benyttes, henviser til fluor, klor, brom og iod; og "motion" benyttes for å representere små, negativt ladede specier som klorid, bromid, hydroksyd, acetat, sulfat og lignende.

35

Som benyttet heri, er uttrykkene “karbocykel” eller “karbocyklisk rest” ment å bety en hvilken som helst stabil 3- til 7-leddet monocykel eller bicykel eller 7- til 13-leddet bicykel eller tricykel, idet alle disse kan være mettede, delvis umettede eller aromatiske.

5 Eksempler på slike karbocykler omfatter, men er ikke begrenset til cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, adamantyl, cyklooktyl; [3.3.0]bicyklooktan, [4.3.0]bicyklononan, [4.4.0]bicyklodecan (decalin), [2.2.2]bicyklooktan, fluorenyl, fenyl, naftyl, indanyl, adamantyl eller tetrahydronaftyl (tetralin).

10

Som benyttet her, betyr uttrykkene “heterocykel” eller “heterocyklisk system” en stabil 5- til 7-leddet monocykel eller bicykel eller 7- til 10-leddet bicyklisk heterocyklisk ring som er mettet, partielt umettet eller umettet (aromatisk) og som består av karbonatomer og fra 1 til 4 heteroatomer, uavhengig valgt blant N, O og S og inkludert en hvilken som helst bicyklisk gruppe, hvori en hvilken som helst av de ovenfor definerte heterocykliske ringer er fusert til en benzenring. Nitrogen- og svovelheteroatomer kan eventuelt være oksydert. Den heterocykliske ring kan være festet til sin pendante gruppe på et hvilket som helst hetero- eller karbonatom som resulterer i en stabil struktur. De heterocykliske ringer som her beskrives kan være substituert på et karbon- eller på et nitrogenatom hvis den resulterende forbindelse er stabil. Hvis spesifikt angitt, kan et nitrogenatom i en heterocykel eventuelt være kvaternisert. Det er foretrukket at når det totale antall S- og O-atomer i heterocykelen overskrider 1, er disse heteroatomer ikke ved siden av hverandre. Det er foretrukket at det totale antall S- og O-atomer i heterocykelen ikke er mer enn 1. Som her benyttet, er uttrykket “aromatisk heterocyklisk system” ment å bety en 5- til 7-leddet monocyklisk eller bicyklisk, eller 7- til 10-leddet bicyklisk heterocyklisk aromatisk ring som består av karbonatomer og fra 1 til 4 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen N, O og S. Det er foretrukket at det totale antallet S- og O-atomer i den aromatiske heterocykel ikke er mer enn 1.

20

25

30

35

Eksempler på heterocykler er, uten å være begrenset til, akridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzotiofuranyl, benzotiofenyl, benzoksazolyl, benzotiazolyl, benzotriazolyl, benztetrazolyl, benzisoksazolyl, benzisotiazolyl, benzimidazalinyl, karbazolyl, 4aH-karbazolyl, karbolinyl, kromanyl, kromenyl, cinnolinyl, decahydrokinolinyl, 2H,6H-1,5,2-ditiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyll, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizinyll, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isokromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isokinolinyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isokinolinyl, isotiazolyl, isoksazolyl,

morfolinyl, naftyridinyl, oktahydroisokinolinyl, oksadiazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-
 oksadiazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, oksazolidinyl, oksazolyl, oksazolidinyl, pyrimidinyl, fenantridinyl, fenantrolinyl, fenazinyl, fenotiazinyl, fenoksatiinyl, fenoksazinyl, ftalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl,
 5 pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooksazol, pyridoimidazol, pyridotiazol, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, kinazolinyl, kinolinyl, 4H-kinolizinyl, kinoksalinyl, kinuklidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisokinolinyl, tetrahydrokinolinyl, 6H-1,2,5-tiadiazinyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, tiantrenyl,
 10 tiazolyl, tienyl, tienotiazolyl, tienooksazolyl, tienoimidazolyl, tienenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, og xantenyl. Foretrukne heterocykler er, uten å være begrenset til, pyridinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, indolyl, benzimidazolyl, 1H-indazolyl, oksazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoksazolyl, oksindolyl, benzoksazolinyl eller isationyl. Videre
 15 inkludert er fuserte ring- og spiroforbindelser som for eksempel inneholder heterocyklene ovenfor.

Uttrykket "farmasøytisk akseptabel" benyttes her for å henvise til de forbindelser, materialer, preparater og/eller doseringsformer som, innenfor rammen av sunn medisinsk
 20 bedømmelse, er egnet for bruk i kontakt med vev hos mennesker og dyr uten for høy toksisitet, irritasjon, allergisk respons eller andre problemer eller komplikasjoner, kommensurat med et rimelig fordel/risiko-forhold.

Slik uttrykket her benyttes, betyr "farmasøytisk akseptable salter" derivater av de
 25 beskrevne forbindelser der opphavsforbindelsen er modifisert ved å lage syre- eller basesalter derav. Eksempler på farmasøytisk akseptable salter er, uten å være begrenset til, mineral- eller organiske syresalter av basiske rester som aminer; alkalimetall- eller organiske salter av sure rester som karboksylsyrer; og lignende. De farmasøytisk akseptable salter inkluderer de konvensjonelle, ikke-toksiske salter eller kvaternære ammoniumsalter av opphavsforbindelsen dannet for eksempel fra ikke-toksiske, uorganiske eller organiske syrer. For eksempel inkluderer slike konvensjonelle, ikke-toksiske salter de som er avledet fra uorganiske syrer som salt-, hydrobrom-, svovel-, sulfamin-, fosfor- eller salpetersyre eller lignende syrer; og saltene som fremstilles fra organiske syrer som eddik-, propion-, rav-, glucol-, stearin-, melke-, malin-, vin-, sitron-, askorbin-, pamoin-,
 30 malein-, hydroksymalein-, fenyleddik-, glutamin-, benzo-, salicyl-, sulfanil-, 2-acetoksybenzo-, fumar-, toluensulfon-, metansulfon-, etandisulfon-, oksal- eller isetionsyre og lignende syrer.

De farmasøytisk akseptable salter ifølge oppfinnelsen kan syntetiseres fra opphavsforbindelsen som inneholder en basisk eller en sur del med konvensjonelle, kjemiske metoder. Generelt kan slike salter fremstilles ved å omsette de frie syre- eller baseformer av disse forbindelser med en støkiometrisk mengde av den egnede base eller syre i vann eller i et organisk oppløsningsmiddel, eller i en blanding av de to; generelt ikke-vandige medier som eter, etylacetat, etanol, isopropanol eller acetonitril som er foretrukket. Lister av egnede salter finnes i Remington's Pharmaceutical Sciences", 17. utgave, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, side 1418.

10

"Prodrugs" er ment å inkludere hvilke som helst kovalente, bundede bærere som frigir det aktive opphavsmedikament i henhold til formel (I) in vivo når et slikt prodrug administreres til et pattedyr. Prodrugs av forbindelser med formel (I) fremstilles ved å modifisere funksjonelle grupper som er til stede i forbindelsen på en slik måte at modifikasjonene spaltes, enten ved rutinemanipulering eller in vivo, til opphavsforbindelsen. Prodrugs inkluderer forbindelser med formel (I) der en hydroksy-, amino- eller sulfhydrylgruppe er bundet til en hvilken som helst gruppe som, når det angjeldende prodrug eller forbindelsen med formel (I) administreres til et pattedyr, spaltes under dannelse av en fri hydroksyl-, fri amino- eller fri sulfhydrylgruppe. Eksempler på prodrugs er, men er ikke begrenset til, acetat-, format- og benzoatderivater av funksjonelle alkohol- og aminogrupper i forbindelsene med formel (I) og lignende.

20

"Stabil forbindelse" og "stabil struktur" er ment å antyde en forbindelse som er tilstrekkelig robust til å overleve isolasjon i en brukbar grad av renhet fra en reaksjonsblanding, og formulering til et effektivt, terapeutisk middel.

25

SYNTESER

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles på et antall måter som er kjent for fagmannen på området organisk syntese. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan syntetiseres ved bruk av de metoder som er beskrevet nedenfor sammen med syntetiske metoder som er velkjente på området syntetisk organisk kjemi, eller ved variasjoner av disse slik fagmannen vil erkjenne. Foretrukne metoder omfatter, men er ikke begrenset til, de som er beskrevet nedenfor. Reaksjonene gjennomføres i et oppløsningsmiddel som er hensiktsmessig for reagensene og de materialer som benyttes og egnet for transformeringer som gjennomføres. Det skal være klart for fagmannen på området organisk syntese at funksjonaliteten som er til stede på molekylet er konsistent med de foreslåtte transformasjoner. Dette vil enkelte ganger kreve en bedømmelse for å

35

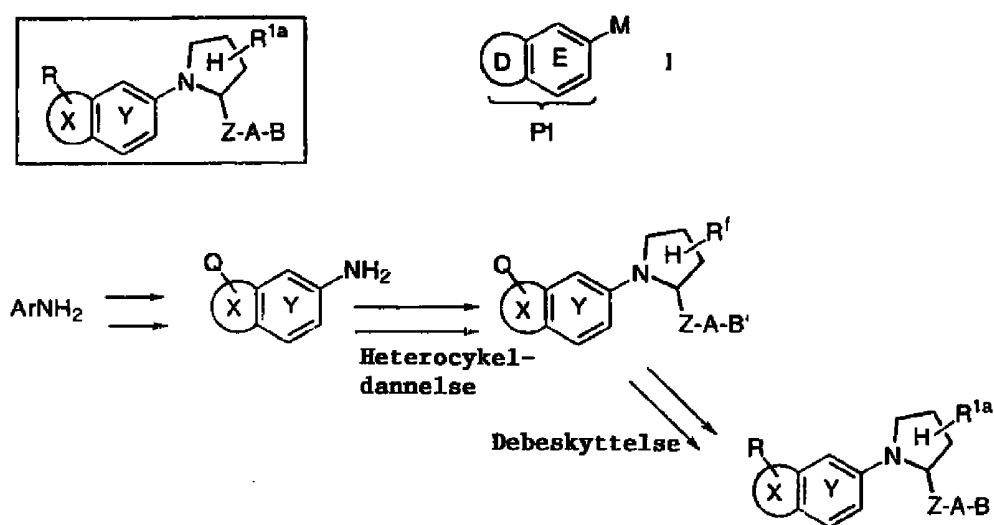
modifisere rekkefølgen av syntestrukk eller å velge et spesielt prosesskjema fremfor et annet for å oppnå en ønsket forbindelse ifølge oppfinnelsen. Det vil også erkjennes at en annen vesentlig betraktning ved planlegging av en hvilken som helst syntetisk rute på området, er det omhyggelige valg av de beskyttelsesgrupper som benyttes for beskyttelse av de funksjonelle, reaktive grupper som er til stede i forbindelsene som beskrevet i oppfinnelsen. En autoritativ oppsummering som beskriver mange alternativer for den trenede praktiker er Greene og Wuts ("Protective Groups In Organic Synthesis", Wiley and Sons, 1991).

En generell syntese av forbindelser med formel (I) der ring M er N-bundet, er vist i skjema 1a. Q, B' og R^f er funksjonelle, beskyttede grupper som kan omdannes til R, B henholdsvis R^{1a}. D-E kan også kalles P1, sidejeden som passer inn i S2-lommen på fXa. Forbindelsene kan også oppnås ved å forandre sekvensen av reaksjonstrinn som beskrevet i skjema 1a. For N-bundet M-ring blir det egnede, heterocyklisk anilin behandlet under betingelser som beskrevet i "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" av A. Weissberger og E.C. Taylor, utgiver John Wiley & Sons, eller som beskrevet senere i syntesedelen, for å gi N-bundet ring M. Ytterligere modifikasjoner og debeskyttelser gir N-bundet ring M med R-, Z-A-B- og R^{1a}-substituenten.

20

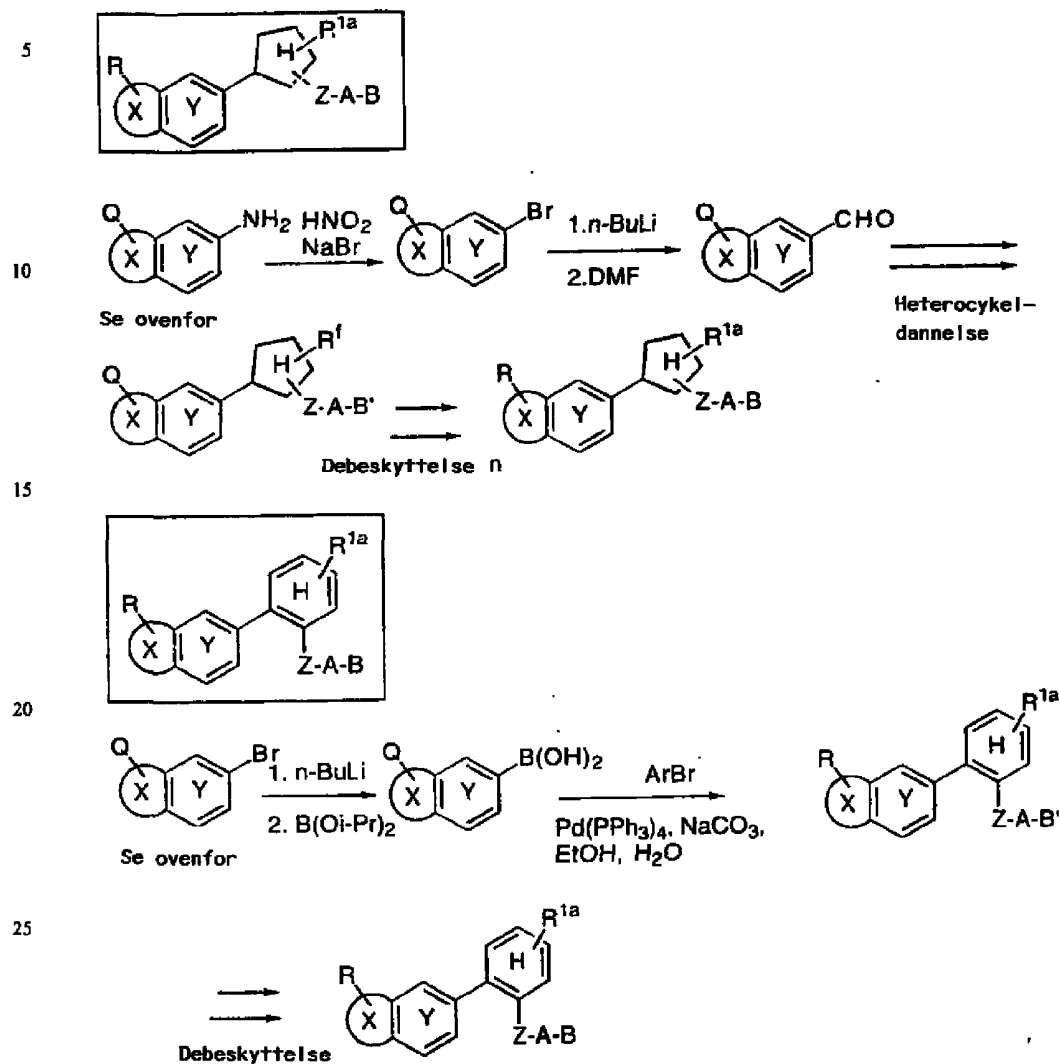
SKJEMA 1a

For N-bundet heterocykel M.



SKJEMA 1b

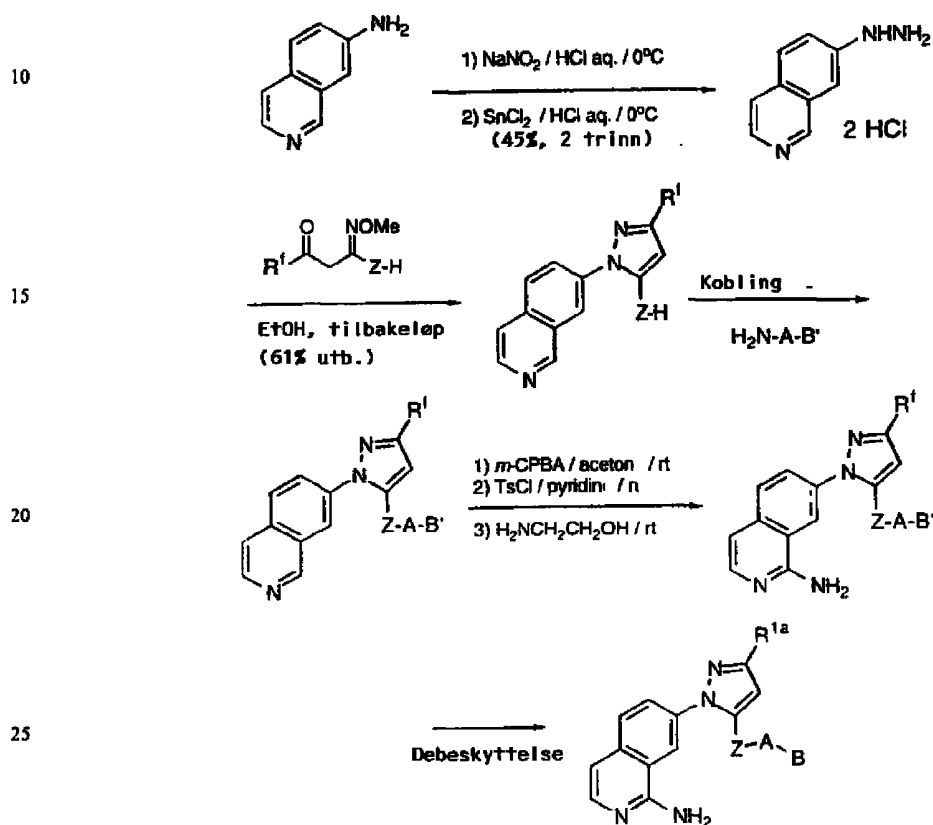
For karbon-bundet heterocykel M



- 30 I skjema 1b er det vist hvordan man skal oppnå forbindelser der ringen M er C-bundet og er enten 5- eller 6-leddet. Anilinet fra skjema 1a diazotineres med salpetrysyre og behandles med NaBr for derved å gi det heterocykliske bromid. Behandling med n-BuLi, fulgt av DMF gir et aldehyd som kan omdannes til ringen M som beskrevet i "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" av A. Weissberger og E.C. Taylor, utgiver John
- 35 Wiley & Sons, eller slik det skal beskrives. Andre funksjonelle forløpergrupper som acid, cyanid, metylketon og så videre, kan også benyttes for å danne ringen M. Ytterligere modifikasjoner og debeskyttelser kan gi 5-leddet ring M som er substituert

med R, Z-A-B og R^{1a}. Den tilsvarende C-forbundne, 6-leddede ring M kan oppnås ved å omdanne bromidet ovenfor med n-butyllitium og triisopropylborat for å oppnå den heterocykliske borsyre. Suzuki-kobling med det egnede heterocykliske bromid, fulgt av modifiseringer og debeskyttelser gir den C-bundne, 6-leddede ring M med R, Z-A-B- og R^{1a}-substituenten.

SKJEMA 2a



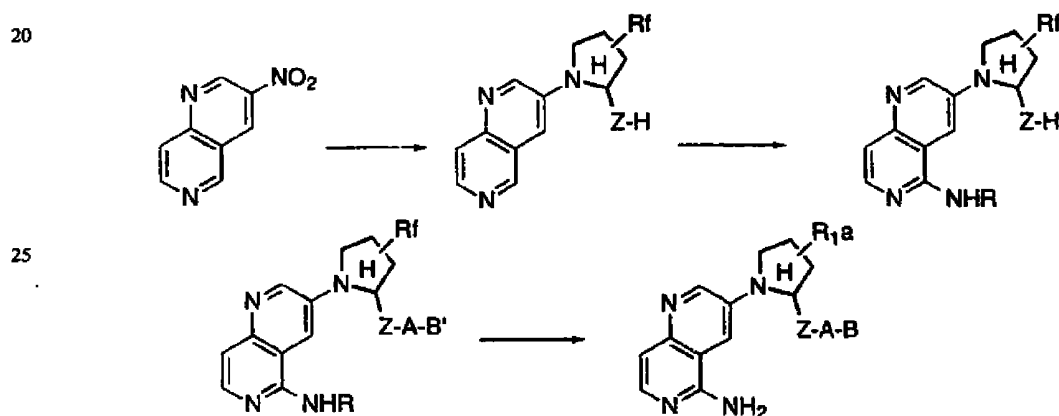
30 Skjema 2a viser syntese av 2-aminoisokinolin P1 der gruppene R^{1a} og Z-A-B er bundet respektivt til pyrazolet C-3 og C-5. Syntesen begynner med 7-aminoisokinolin ("J. Chem. Soc., 1951, 2851). Diazotering og reduksjon med tinn(II)klorid omdanner arylaminet til et hydrazin ("J. Org. Chem.", 1956, 21, 394) som kondenserer med et R^{1a}- og Z-H-substituert keto-oksime og gir pyrazoler med høy regioselektivitet ("J. Heterocycl. Chem.", 1993, 30, 307). Kobling av de resulterende Z-H-substituerte pyrazoler med fragment A-B' gjennomføres ved bruk av standardprosedyrer for Z som en karboksylisk, amino- eller sulfonisk del. For Z som et karboksylat gjennomføres

35

koblingen ved bruk av Weinrebs prosedyre ("Tetr. Lett.", 1977, 48, 4171) med primære aminer av typen H_2N-A-B' . 1-aminering av isokinolin gjennomføres via dannelse av N-oksydet, fulgt av behandling av tosyklorid og så etanolamin (US 4 673 676). Alternativt kan amineringstransformeringen gjennomføres via behandling av isokinolin-N-oksydene med fosforylchlorid. Etterfølgende fortrenkning av den resulterende 1-klor-substituent gjennomføres med en egnet reagens. Debeskyttelse av grupper på fragment Z-A-B' gir sluttproduktet.

I skjema 2b vises fremstilling av 5-amino-substituerte 1,6-naftyridinforbindelser. Forbindelser av denne type kan fremstilles fra 3-nitro-1,6-naftyridin ("Tetr.", 1989, 45, 2693). Reduksjon til det tilsvarende amin vil tillate transformering til den ønskede 5-leddede nitrogenholdig heterocykel med R^f - og Z-H-substituering. Innføring av en 5-aminodel kan oppnås via 5-klorforbindelsen ("Chem. Pharm. Bull.", 1969, 17, 1045) som beskrevet tidligere i skjema 2a. Egnert beskyttelse av aminosubstituenten benyttes før innføring av fragmentet aA-B'. Omdanning til sluttproduktet kan oppnås på en måte analogt det som er beskrevet i skjema 2a.

SKJEMA 2b

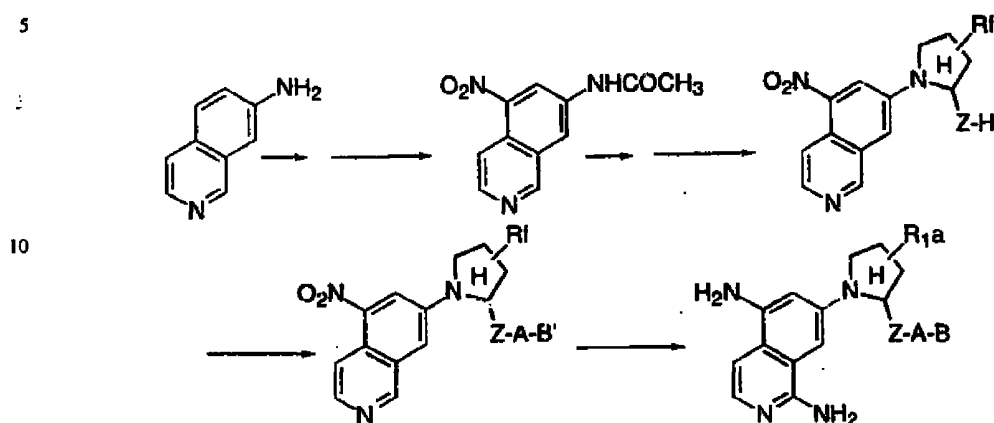


I skjema 2c vises hvordan man skal fremstille isokinoliner som inneholder en 1,5-diaminsubstituent. Fra 7-aminoisokinolin kan man ved egnet beskyttelse av et amin som et amid, styrt nitrering og debeskyttelse av aminet oppnå et 5-nitro-7-aminoisokinolin. Den ønskede 5-leddede nitrogenholdige heterocykel med R^f - og Z-H-substituering kan syntetiseres som vist tidligere i skjema 2a. Tilsetningen av fragment A-B' og 1-aminoisokinolindelen gjennomføres som beskrevet tidligere. Transformeringen av A-

35

B^f-, R^f- og 4-nitrosubstituenten til A-B, R^{1a} henholdsvis en 4-aminogruppe gjennomføres ved tidligere skisserte metoder.

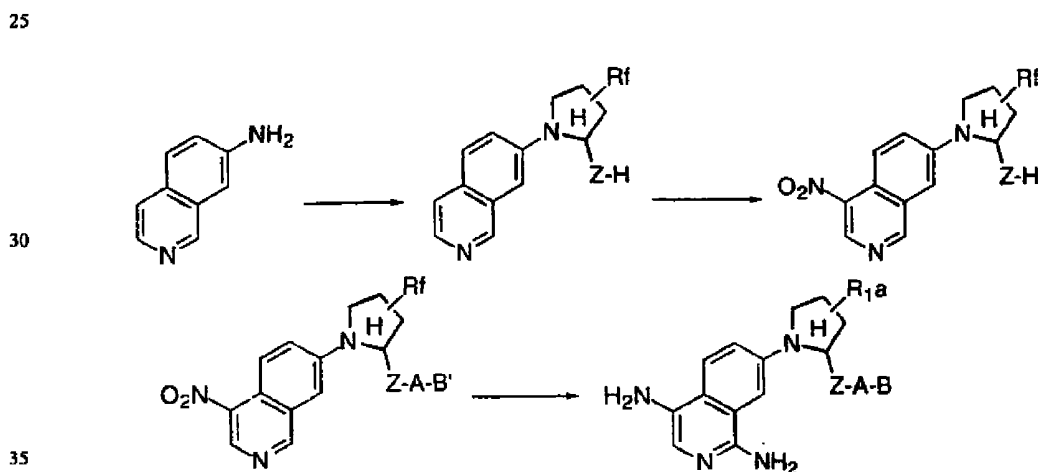
SKJEMA 2c



I skjema 2d vises hvordan man skal fremstille isokinoliner som inneholder en 1,4-diaminsubstitusjon. Fra 7-aminoisokinolin kan den ønskede, 5-leddede nitrogenholdige heterocykel med R^f- og Z-H-substituering syntetiseres som vist tidligere i skjema 2a. Nitring til isokinolin-4-posisjonen kan gjennomføres ved bruk av standardbetingelser for å oppnå en 4-nitrodel. Tilsetningen av fragment A-B' og 1-aminoisokinolindel kan oppnås som beskrevet tidligere. Transformeringsen av A-B', R^f og 4-nitrosubstituenten til A-B, R^{1a} og en 4-aminogruppe oppnås ved tidligere beskrevne metoder.

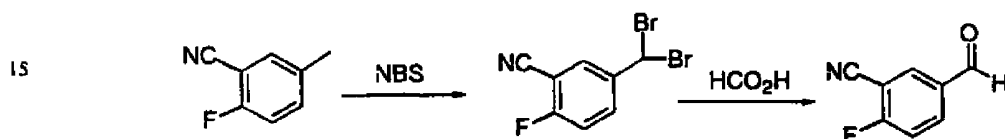
20

SKJEMA 2d



Skjema 3 viser fremstillingen av et intermediat for 3-aminobenzisoksazol og 3-amino-indazol. Forbindelser av denne generelle type kan oppnås fra et fluorcyanobenzaldehyd fremstilt fra kommersielt tilgjengelig 2-fluor-5-metylbenzonitril ved først å gjennomføre bis-bromering i et ikke-protisk oppløsningsmiddel i nærvær av AIBN eller en annen fri radikalinitiator ved en temperatur fra omgivelsestemperatur til tilbakeløpstemperaturen for det valgte oppløsningsmiddel eller under et UV-lys. Bis-bromforbindelsen kan så omdannes til et aldehyd ved bruk av et protisk oppløsningsmiddel under sterkt sure eller basiske betingelser ved omgivelsestemperatur eller høyere. Aldehydet eller syreekvivalenten kan så omdannes til forskjellige C-bundet ring M ved metoder som beskrives nedenfor.

SKJEMA 3

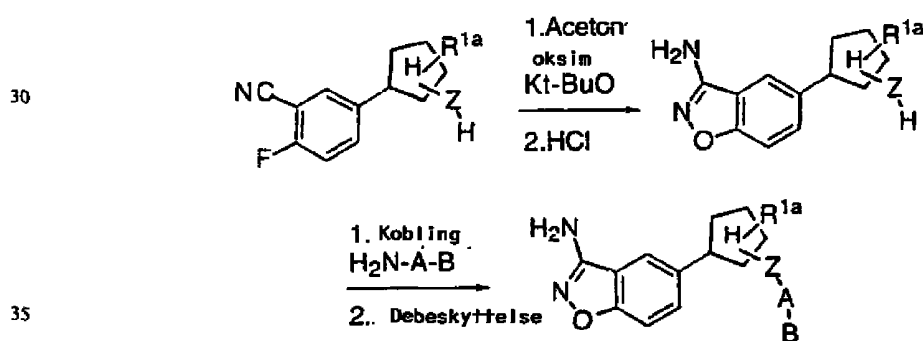


Skjema 4 skisserer dannelsen av C-bundne aminobenzisoksazoler.

20 Aminobenzisoksazolet P1 kan oppnås ved først å behandle oksimet av acetonet med kalium-t-butoksyd i et aprotisk, polart oppløsningsmiddel, fulgt av tilsetning av fluorcyanofenylheterocykel H og så behandling med et protisk oppløsningsmiddel under sterkt sure betingelser ("J. Heterocycl. Chem., 1989, 26, 1293). Kobling og debeskyttelse som beskrevet tidligere gir 3-aminobenzisoksazoler med formel (I).

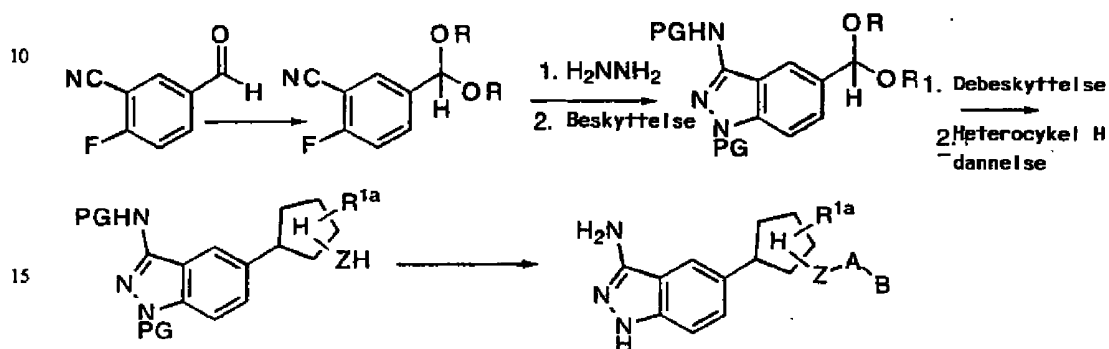
25

SKJEMA 4



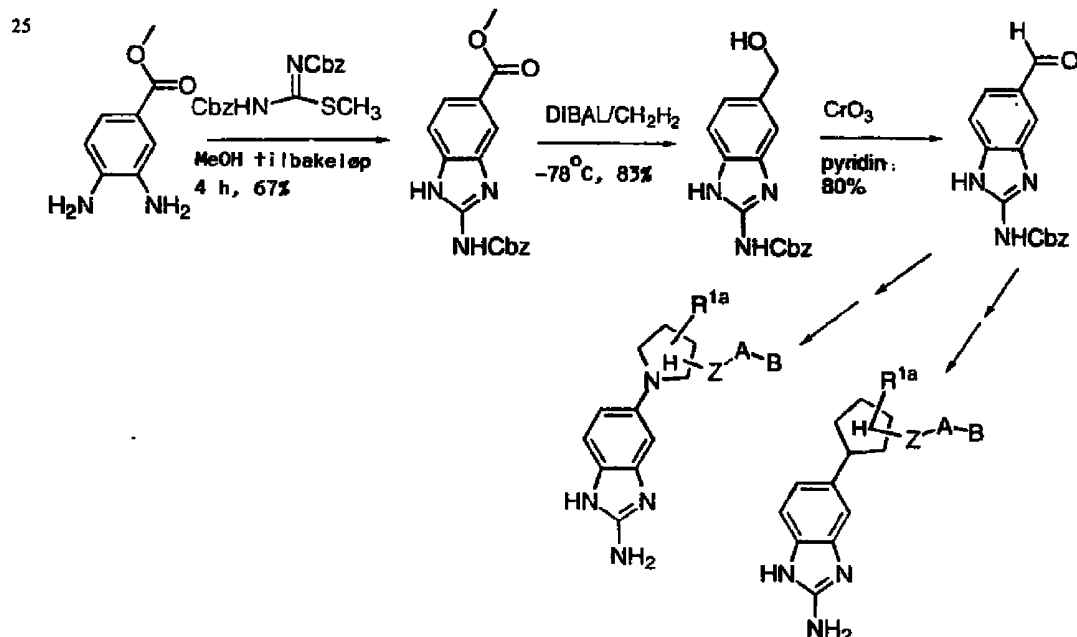
Skjema 5 skisserer dannelsen av de C-bundne 3-aminoindazoler med formel (I). Beskyttelse av aldehydet som propylenketal ved standardbetingelser fulgt av tilbakesløpskoking med hydrazin i etanol gir 3-aminoindazolketal. Beskyttelse av aminogruppen med CBZCl og debeskyttelse av ketalet med HCl/MeOH gir aldehydet. Aldehydet eller syrekvivalenten kan omdannes til forskjellige C-bundne heterocykler som beskrevet senere. Kobling og debeskyttelse som beskrevet tidligere gir 3-aminoindazoler med formel (I).

SKJEMA 5



Skjema 6 viser fremstillingen av aminobenzimidazolaldehyd som kan gjennomføres på C-bundne eller N-bundne heterocykler ved metoder som er beskrevet senere i syntesedelen. Ringslutning av 3,4-diaminobenzoat til CBZ-beskyttet 2-aminobenzimidazol, fulgt av DIBAL-reduksjon og oksydasjon gir det ønskede aldehyd.

SKJEMA 6

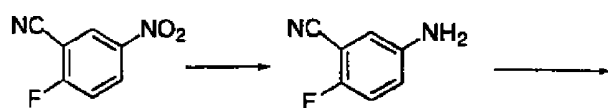


Skjema 7 viser fremstillingen av N-bundne aminobenzisoksazoler, aminoindazoler, diaminokinazoliner og aminokinazoliner med formel (I). Forbindelser av denne type kan fremstilles fra det anilinderivat som fremstilles fra kommersielt tilgjengelig 2-fluor-5-nitrobenzonitril ved bruk av tinn(II)klorid eller andre kompatible reduksjonsmidler i et protisk eller aprotisk oppløsningsmiddel med eller uten et blandbart medoppløsningsmiddel ved fra omgivelsestemperatur til tilbakeløpstemperatur for det valgte oppløsningsmiddel.

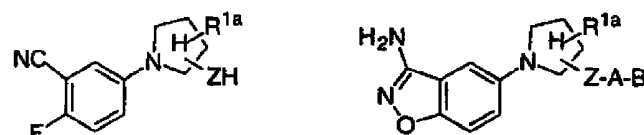
De N-bundne 3-aminobenzisoksazoler og 3-aminoindazoler kan oppnås som beskrevet tidligere. De N-bundne aminokinazoliner og diaminokinazoliner P1'er kan oppnås ved å kondensere fluorocyanoforbindingen med formamidinacetat eller guanidinhydroklorid ("J. Heterocykl. Chem.", 1988, 25, 1173).

SKJEMA 7

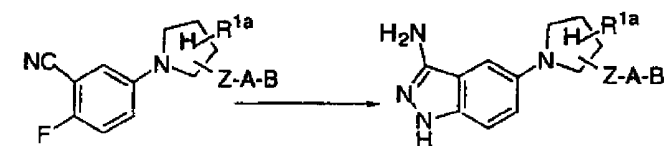
15



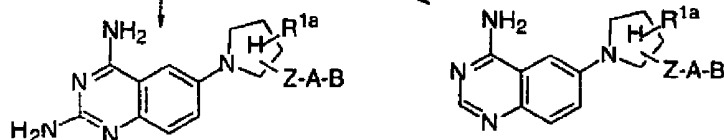
20



25



30

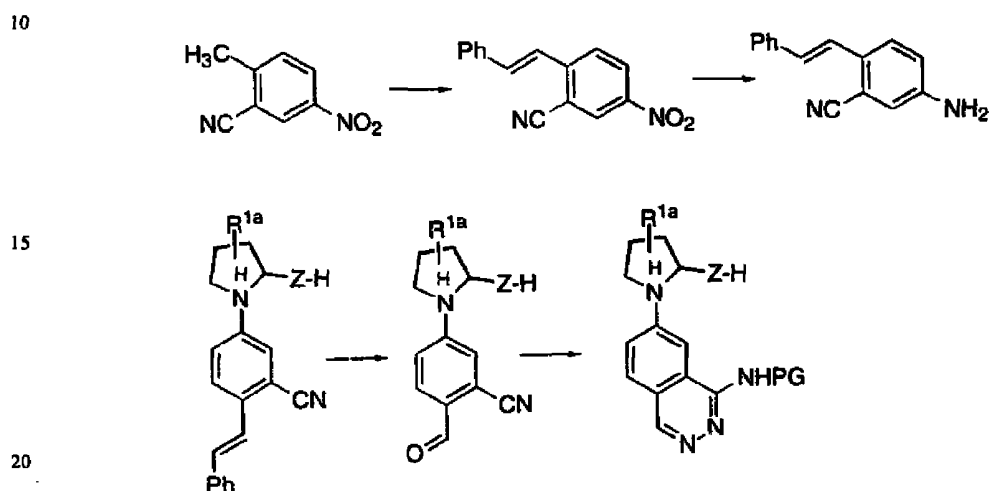


35

Skjema 8 viser fremstillingen av 1-amino-2-benzopyrazin P1 heterocykliske mellomprodukter som fører til forbindelser med formel (I). Forbindelser av denne generelle type kan oppnås fra et aminostilben fremstilt fra kommersielt tilgjengelig 2-cyano-4-nitro-

toluen ved først å kondensere nitrotoluen med benzaldehyd eller en analog derav i et alkoholisk oppløsningsmiddel i nærvær av en alkoksydbase ved en temperatur i området -10°C til det valgte oppløsningsmiddelstilbakepstemperatur. Nitrostilbenet kan så reduseres til aminostilben ved omsetning med tinn(II)klorid eller et annet kompatibelt reduksjonsmiddel i et protisk oppløsningsmiddel med eller uten et blandbart medoppløsningsmiddel ved omgivelsestemperatur eller høyere. Anilinet kan så føres videre til de N-bundne eller C-bundne heterocykler H ved de tidligere beskrevne metoder.

SKJEMA 8



Skjema 8 viser videre transformering av de N-bundne og C-bundne (ikke vist) heterocykliske stilbener til 1-aminoftalaziner med formel (I). Oksydativ spalting av stilbendobbelbinding i henhold til metoder ifølge Narasimhan et al. ("Synth. Commun.", 1985, 15(9), 769) eller Sheu et al. ("J. Am. Chem. Soc.", 1990, 112, 879) eller ekvivalenter derav, vil gi et aldehyd. Aldehydet kan behandles med hydrazin alene eller i et polart eller apolart oppløsningsmiddel ved omgivelsestemperatur eller opp til tilbakepstemperatur for det valgte oppløsningsmiddel for derved å forårsake ringlukning. Gruppen Z-H kan så kobles med gruppen $\text{H}_2\text{N-A-B}$ i henhold til de metoder som er skissert under skjema 2a.

25

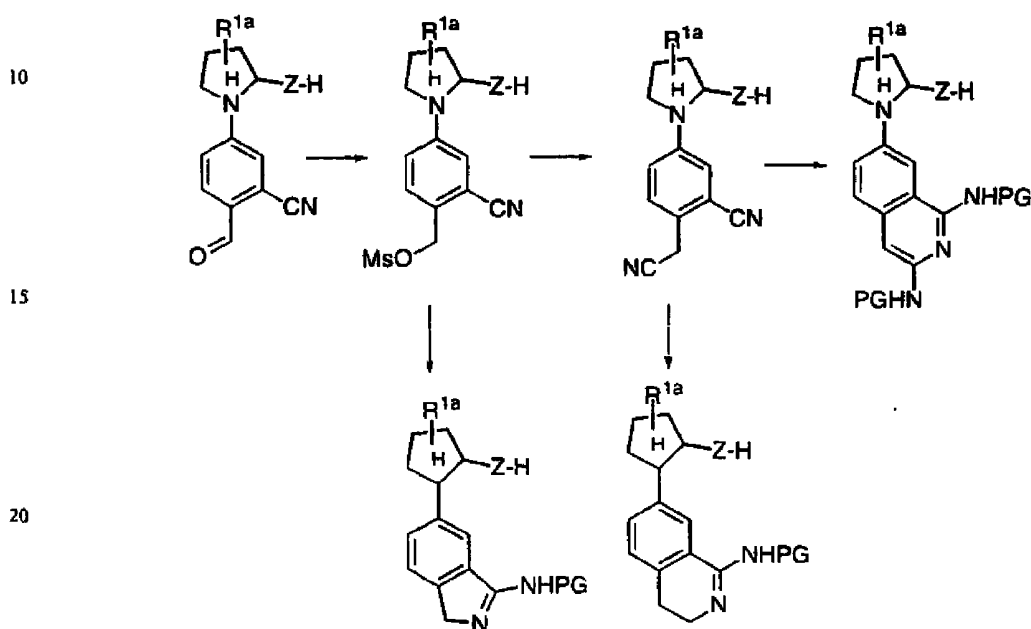
30

De N-bundne og C-bundne heterocykliske 2-cyanobenzaldehyder som fremstilles i skjema 8 kan også benyttes som hensiktsmessige utgangsmaterialer for fremstilling av N-bundet 1,3-diaminoisokinolin-mellomprodukt fra skjema 9 og C-bundet (ikke vist) 1,3-diaminoisokinolin-mellomprodukt fra skjema 9 ved egnet tilpasning av den kjemi som er skissert nedenfor. 2-cyanobenzaldehydet kan reduseres til benzylalkoholen ved et

35

hydridreduksjonsmiddel, fortrinnsvis natriumborhydrid, og så behandles med et sulfonylchlorid, metansulfonylchlorid som foreslått i skjema 9, eller en ekvivalent deriv, ved bruk av trialkylaminbase og et tørt klorkarbonopløsningsmiddel under avkjøling. Mesylatet og biscyano-mellomproduktet kan også omdannes til de tilsvarende 1-aminoisindol P1 henholdsvis 1-amino-3,4-dihydroisokolin P1.

SKJEMA 9



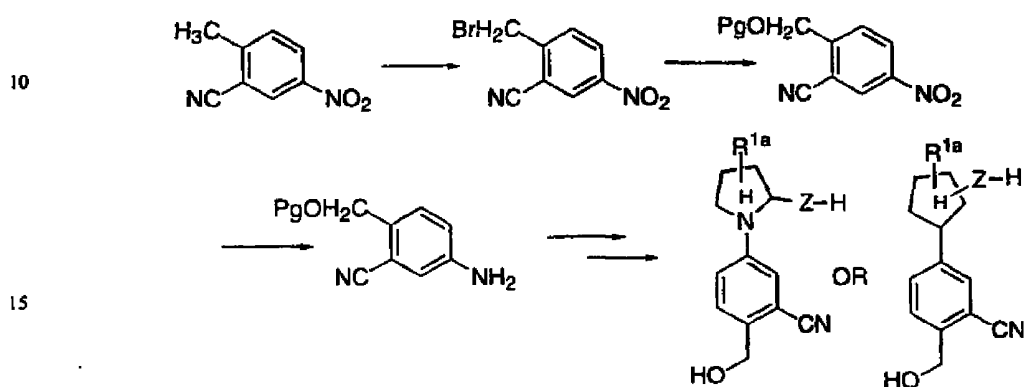
25 Skjema 10 viser en annen tilnærming for fremstilling av de N-bundne og C-bundne, heterocykliske benzylliske alkoholmellomprodukter. Disse forbindelser kan oppnås fra 2-cyano-4-nitrotoluen ved fotokjemisk, benzyllisk bromering med N-bromsuccinimid i karbontetraklorid med en sollampe og under tilbakeløp i nærvær av en katalytisk mengde av en radikalinitiator som AIBN eller dibenzoylperoksyd. Det benzylliske

30 bromid blir så lett fortrent med kaliumacetat under faseoverføringsbetingelser ved bruk av 18-krone-6 som faseoverføringsmiddel sammen med vann og et ikke-blandbart, organisk medopløsningsmiddel med eller uten oppvarming. Det resulterende acetat hydrolyseres så med vandig syre eller ved transforestring med vandig syre i et alkoholisk oppløsningsmiddel for derved å gi en benzyllisk alkohol. Avhengig av de ytterligere

35 behov ved kjemien som er involvert i heterocykeldannelsestrinnet(trinnene) kan den benzylliske alkohol beskyttes i henhold til den metodologi som er anbefalt av Greene og Wutz. Nitrogruppen av det resulterende produkt kan så reduseres til anilinet i

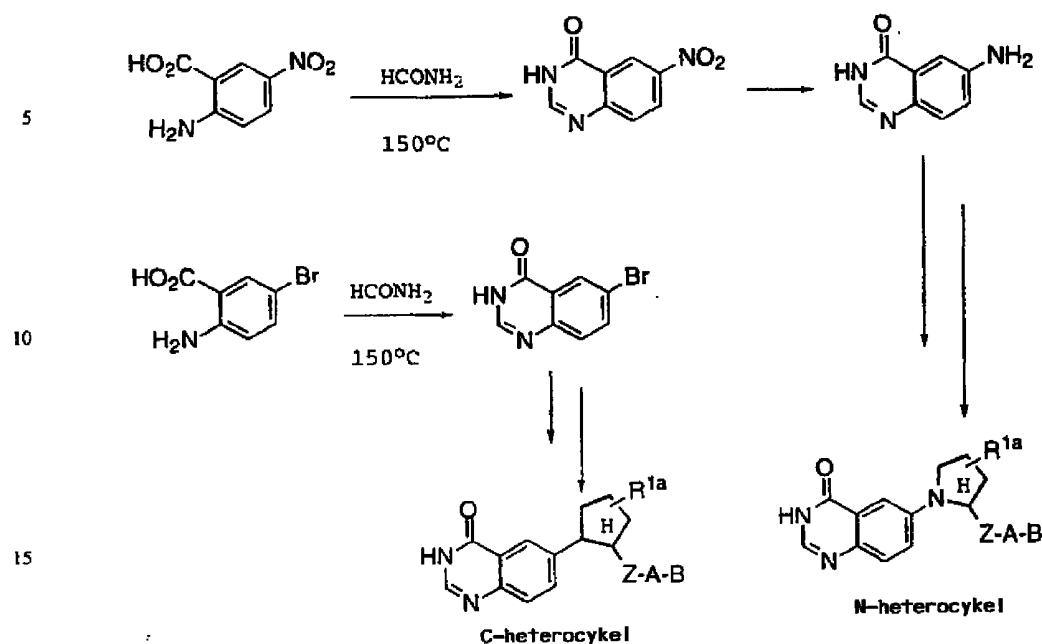
henhold til metoder som er skissert ovenfor for skjema 8 og så bringes videre til de N-bundne og C-bundne, heterocykliske benzylliske alkoholer fra skjema 10. Det skal være klart at disse benzylliske alkoholer lett kan omdannes til benzylliske sulfonatestermellomprodukter ifølge skjema 9 eller oksyderes til benzaldehydet i skjema 8 ved metoder kjent for fagmannen.

SKJEMA 10



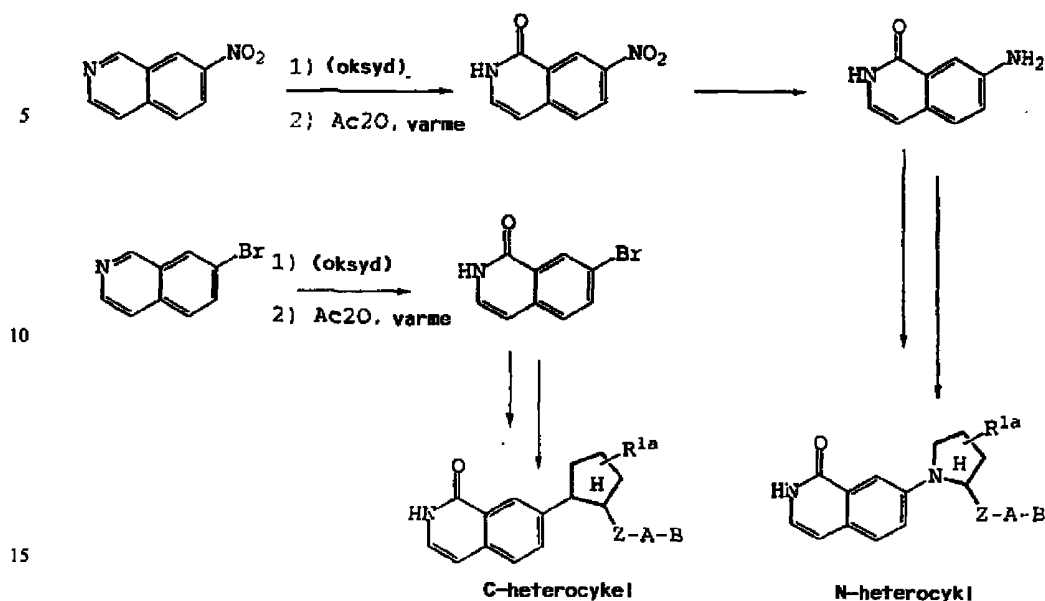
Forbindelsene ifølge oppfinnelsen der D-E-resten er isokinazolin-1-on kan fremstilles som beskrevet i skjema 11. For forbindelser som er N-bundet til heterocykelen M, gir omsetningen av 5-nitroisatoinsyreanhydrid med formamid ved 150°C 7-nitroisokinazolin-1-on som så kan reduseres til det tilsvarende 7-aminoisokinazolin-1-on ved hjelp av en varietet av reduksjonsmidler. Diazoteringen, reduksjonen til hydrazin og dannelsen av N-heterocykelen kan gjennomføres for å gi isokinazolin-1-on N-bundet til den egnede heterocykel. For forbindelser som er C-bundet til heterocykelen M gir omsetningen av 5-bromantranilsyre med formamid ved 150°C det ønskede 7-bromisokinazolin-1-on. Dette bromid kan så omdannes til en aldehyd- eller en acetylgruppe som så kan omdannes til den egnede C-bundne heterocykel.

SKJEMA 11



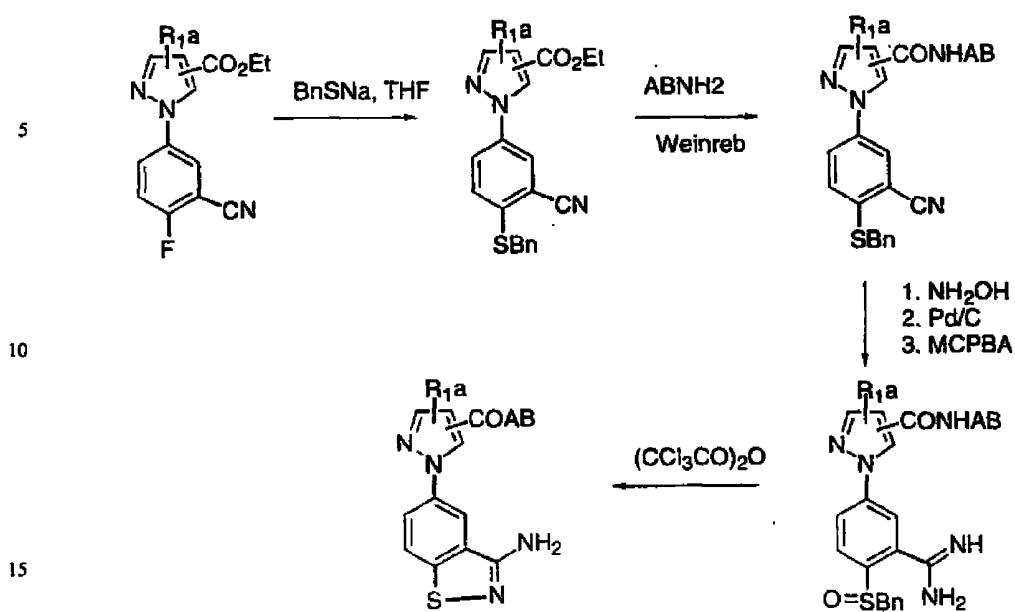
- 20 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse der D-E-resten er isokinolin-1-on kan fremstilles som beskrevet i 12. Forbindelser som er N-bundet til heterocykel M, vil oksydasjon av 7-nitroisokinolinet til det tilsvarende N-oksyd, fulgt av sekvensiell behandling med syreanhydrid og derefter hydrokysyd, gi det ønskede 7-nitroisokinolin-1-on. Denne transformering kan gjennomføres også med andre reagenser. Reduksjon av
- 25 nitrogruppen og etterfølgende dannelse av N-heterocykelen vil gi isokinolin-1-on, N-bundet til den egnede heterocykel. For forbindelser som er C-bundet til heterocykel M kan analog kjemi benyttes for å fremstille det ønskede 7-bromisokinolin-1-on som så kan omdannes til den egnede aldehyd- eller acetylgruppe for etterfølgende omdanning til den C-bundne heterocykel. En metode for omdanning av bromidet til en acetylgruppe
- 30 benytter palladium-katalysert kobling med (etoksyvinyl)tributyltinn fulgt av sur hydrolyse av den intermediate vinylesterrest.

SKJEMA 12



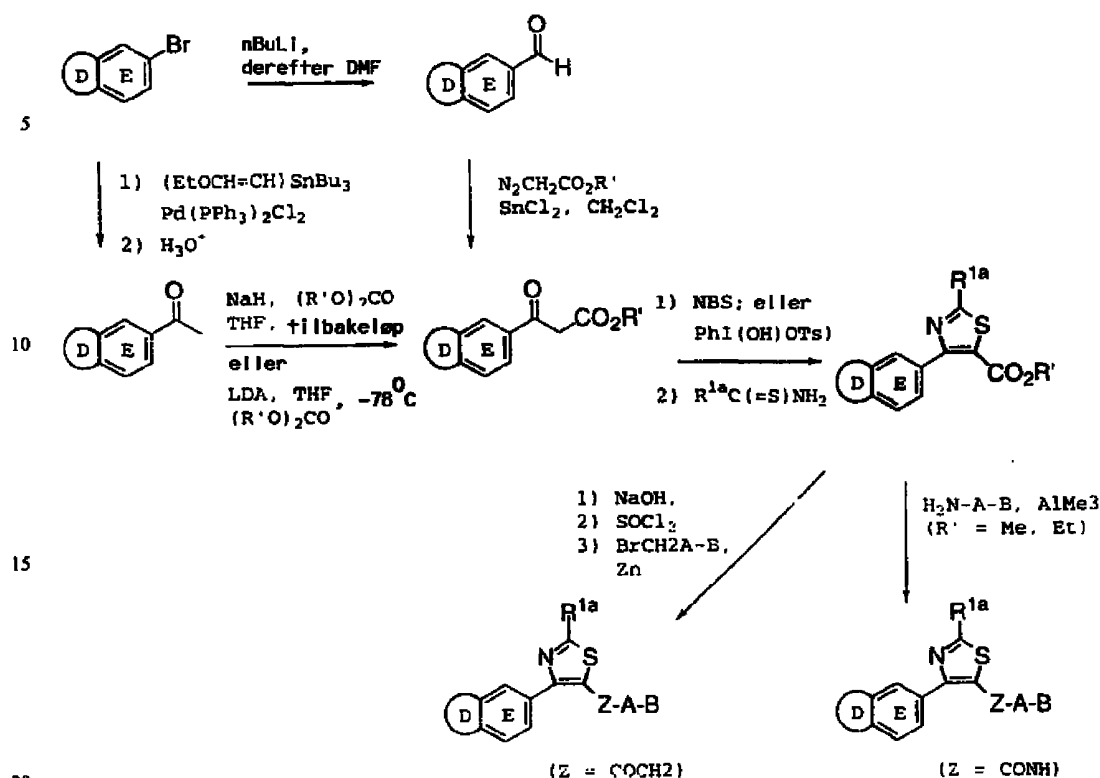
Forbindelser der D-E er 3-aminobenzisotiazol eksemplifiseres ved syntese på pyrazol-
 20 kjernen som vist i skjema 13. 4-fluor-3-cyanopyrazol-mellomproduktet som beskrevet
 ovenfor kan her benyttes. Fortrengning av fluorsubstituenten via nukleofil, aromatisk
 substitusjonsmetodologi med en tio-nukleofil fulgt av standard Weinreb-koblingsmeto-
 dologi vil gi det ønskede, koblede tiobenzylintermediat. Nitrilen kan omdannes til
 amidinet via standardbetingelser. Oksydasjon av sulfidet til sulfoksydet med MCPBA
 25 fulgt av standard lukning tilpasset av Wright et al. for isotiazoloner med
 trikloreddiksyreanhydrid vil gi de ønskede aminoisotiazoloner.

SKJEMA 13



Forbindelser der M-heterocykelen er thiazol kan fremstilles i henhold til den prosedyre som er beskrevet i skjema 14. Det egnede Q-D-E-bromid kan omdannes til en β -keto-ester på flere måter. En foretrukken metode involverer transmetallering med en alkyl-litiumreagens fulgt av quenching med DMF for å gi det tilsvarende aldehyd. Tilsetning av etyldiazoacetat i nærvær av tinn(II)klorid gir β -ketoesteren direkte. Andre metoder er tilgjengelige for denne omdanning, en av hvilke involverer Reformatsky-omsetning av aldehydet fulgt av oksydasjon til β -ketoesteren.

SKJEMA 14

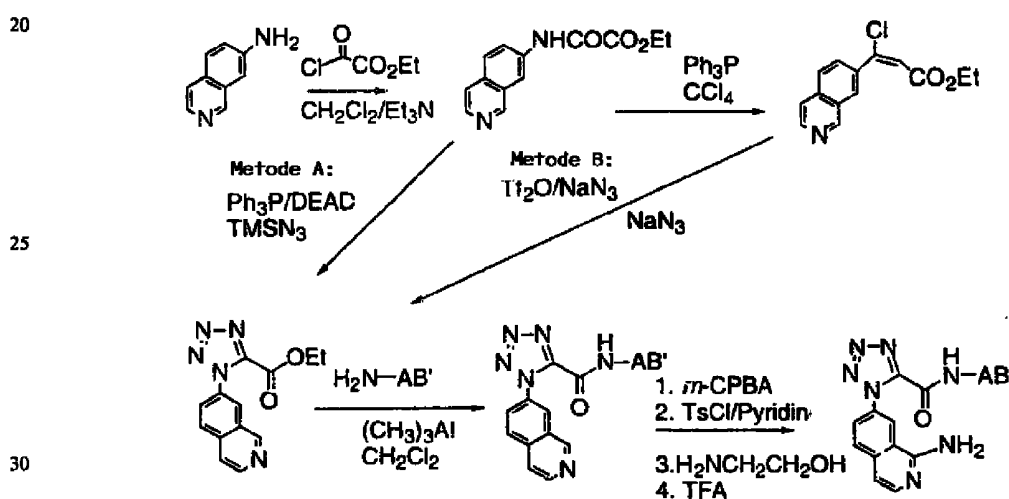


En andre metode for omdanning av bromidet til en β -ketoester involverer palladium-katalysert kobling med (etoksyvinyl)tributyltinn, fulgt av sur hydrolyse for å gi det tilsvarende acetylderivat. Mange metoder eksisterer for omdanning av acetylderivatet til β -ketoesteren, en foretrukken metode er å omsette acetylderivatet med et dialkylkarbonat i nærvær av en base som natriumhydrid eller litiumdiisopropylamid. β -ketoesteren kan omdannes til det tilsvarende tiazolderivat ved bromering med NBS, fulgt av ringslutning med et egnet tiourea eller tioamid i et oppløsningsmiddel som etanol eller tetrahydrofuran. En en-kolbe-metode for denne omdanning involverer behandling av β -ketoesteren med hydroksytosyloksyiodbenzen i acetonitril, noe som gir en intermediat- α -tosyloksy- β -ketoester, fulgt av tilsetning av et tiourea eller tioamid for å bevirke ringslutning til det tilsvarende tiazol. Manipulering av estergruppen i disse tiazoler kan så gi forbindelsene inneholdende en egnet Z-A-B-gruppe. Der $\text{Z} = \text{CONH}$, kan man benytte standardmetoder for peptidkobling med et egnet amin, for eksempel omsetning av esteren med en aluminiumreagens avledet fra aminet. Der $\text{Z} = \text{COCH}_2$, kan dannelse av syrekloridet ved standardmetoder følges av tilsetning av en egnet sinkreagens. R^{1a} -gruppen på tiazolringen kan også manipuleres for å gi en varietet av

forskjellige grupper. Når for eksempel tiourea benyttes som ringsslutningspartner, dannes det en 2-aminotiazolring. Denne aminogruppe kan lett diazoteres og fortrenses med det egnede kobberhalogenid å gi 2-halogenotiazoler. Halogenatomet kan så lett fortrenses av en varietet av karbon-, nitrogen-, oksygen- og svovelnukleofiler å gi et vidt spektrum av alkyl-, aryl-, heteroatom- og heterocykliske derivater av R^{1a}.

Tetrazolforbindelsene ifølge oppfinnelsen der Z er -CONH- kan fremstilles som eksemplifisert i skjema 15. Et egnet substituert amin (D-ENH₂) acyleres med etylloksalylklorid. Det resulterende amid kan omdannes til tetrazolet enten ved metoder som beskrevet av Duncia ("J. Org. Chem.", 1991, 2395-2400) eller Thomas ("Synthesis", 1993, 767-768, 1993). Amidet kan først omdannes til iminoylkloridet og så omsettes med NaN₃ og danne 5-karboetoksyttetrazolet ("J. Org. Chem.", 1993 58, 32-35 og "Bioorg. & Med. Chem. Lett.", 1996, 6, 1015-1020). 5-karboetoksyttetrazolet kobles så med et egnet amin (BANH₂) ved den metode som er beskrevet av Weinreb ("Tetr. Lett.", 1977, 48, 4171-4174). Avsluttende debeskyttelse som beskrevet ovenfor gir det ønskede produkt.

SKJEMA 15



Tetrazolforbindelsene ifølge oppfinnelsen der Z er -CO- kan også fremstilles via iminoylklorid ("Chem. Ber.", 1961, 94, 1116 og "J. Org. Chem.", 1976, 41, 1073) ved bruk av et egnet substituert acylklorid som utgangsmateriale. Keton-linkeren kan reduseres til forbindelser der Z er alkyl.

Tetrazolforbindelsene ifølge oppfinnelsen der Z er $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})$, SO_2- kan fremstilles som eksemplifisert i skjema 16. Egnet substituert tioisocyanat omsettes med natriumazid for derved å gi 5-tiotetrazolet ("J. Org. Chem.", 1967, 32, 3580-3592). Tioforbindelsen kan alkyleres ("J. Org. Chem.", 1978, 43, 1197-1200) og så oksyderes til sulfoksyd og sulfon. Tioforbindelsen kan også omdannes til sulfonylkloridet og så omsettes med et amin til det ønskede sulfonamid. Tetrazolforbindelsene ifølge oppfinnelsen der Z er $-\text{O}-$ kan fremstilles via den samme metode som beskrevet i skjema 16 ved bruk av egnet substituert isocyanat som utgangsmateriale.

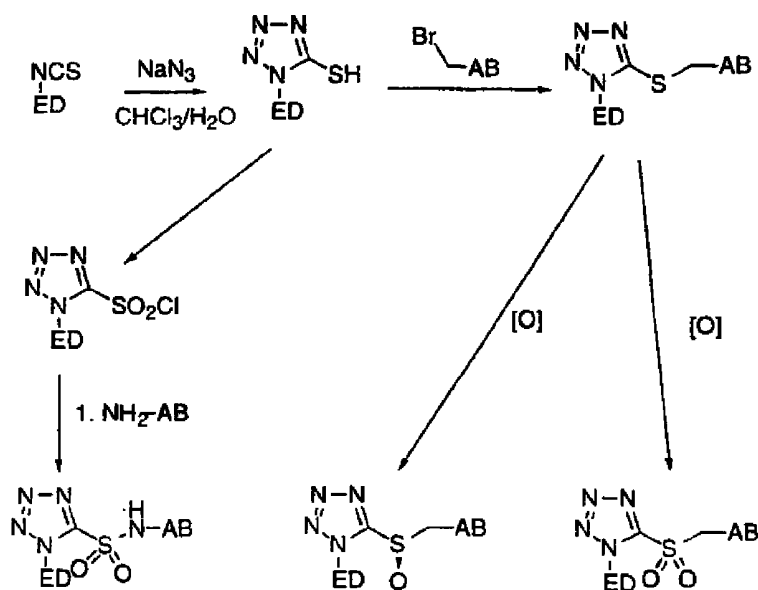
10

SKJEMA 16

15

20

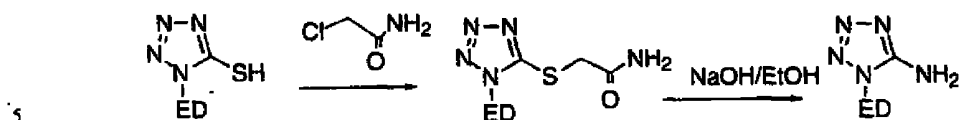
25



30

Tetrazolforbindelsene ifølge oppfinnelsen der Z er $-\text{NH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{NH}\text{SO}_2-$ kan fremstilles fra 5-aminotetrazol som i sin tur kan fremstilles ved Smiles-omarrangement som vist i skjema 17. Tioforbindelsen som fremstilles som beskrevet i skjema 3 alkyleres med 2-kloracetamid. Den resulterende forbindelse kokes så under tilbakesløp i etanolisk natriumhydroksyd for å gi det tilsvarende 5-amino-tetrazol ("Chem. Pharm. Bull.", 1991, 39, 331-3334). Det resulterende 5-amino-tetrazol kan så alkyleres eller acyleres under dannelse av de ønskede produkter.

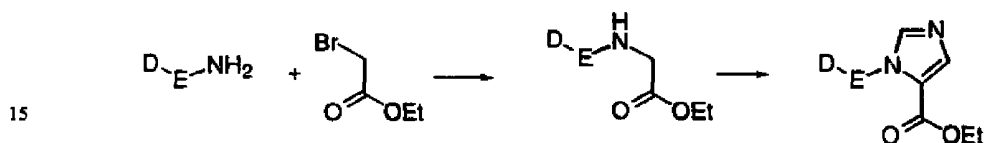
SKJEMA 17



Den N-bundne imidazolring M kan syntetiseres ved den syntetiske vei som er vist i skjema 18. Alkylering av D-E-NH₂ med 2-brometylacetat fulgt av omsetning med Golds reagens i nærvær av en base, som NaOMe eller LDA, gir imidazolringen M.

10

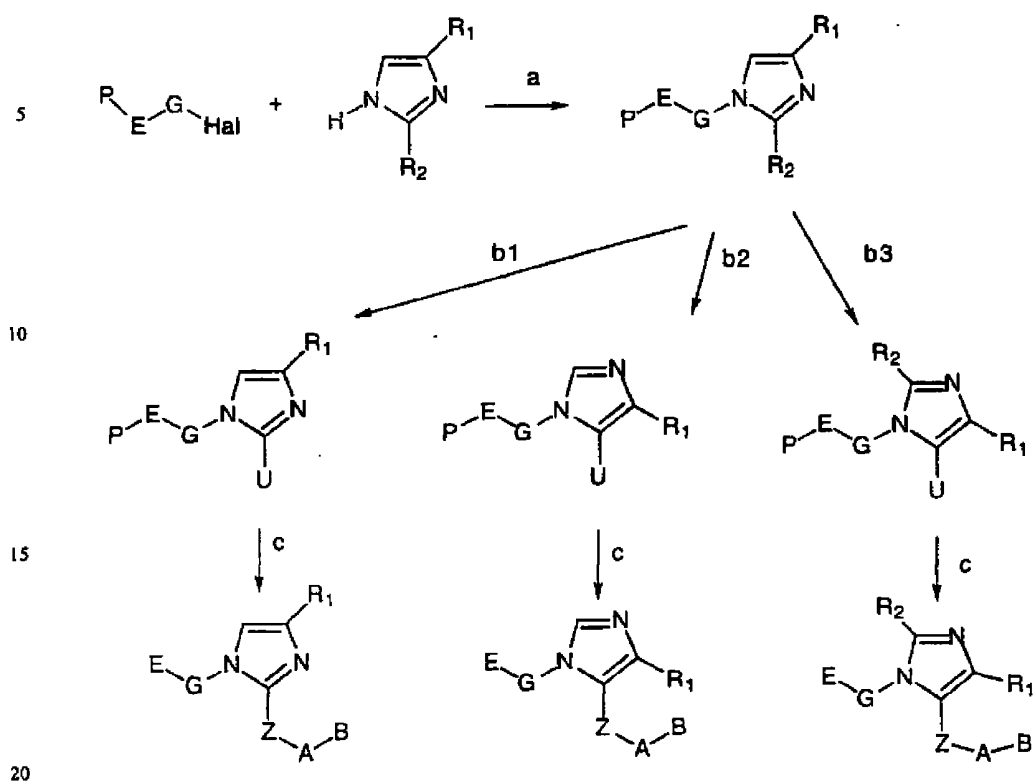
SKJEMA 18



Ytterligere imidazolderivater kan fremstilles ved den generelle prosedyre som beskrevet i skjema 18. Her er P en beskyttende gruppe for aminogruppen. E er en substituert gruppe eller grupper. G er en aromatisk ring (6-, 6-6- eller 5-6-ring). R₁ og/eller R₂ er H, en substituert alkylgruppe eller enten V eller en forløper av (CH₂)_nV. V er nitro, amino, tio, hydroksy, sulfon, sulfonester, sulfoksyd, ester, syre eller halogenid. n er 0 eller 1. U er aldehyd, ester, syre, amid, amino, tiol, hydroksy, sulfonsyre, sulfonsyreester, sulfonyl-klorid eller metylenhalogenid. Z, A og B er de samme som beskrevet for formel (I).

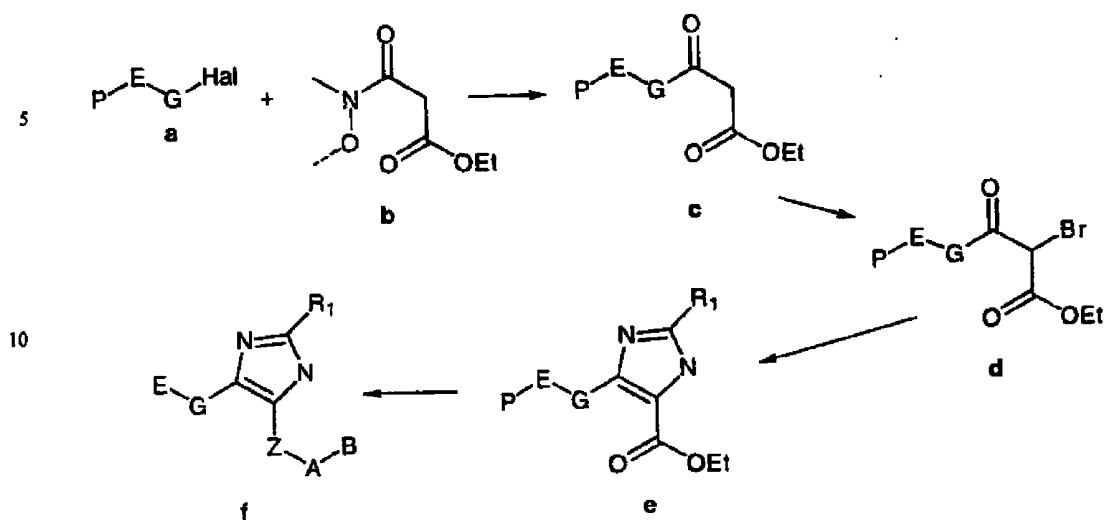
25

SKJEMA 18a



En generell prosedyre for å fremstille 2,4,5-trisubstituerte eller 4,5-disubstituerte imidazolderivater er beskrevet i skjema 18b. Utgangsesteren b kan oppnås ved acylering av N,O-dimetylhydroksyamin med etylmalonylchlorid. Etter metallering med en litium-reagens kan forbindelse a reagere med b og gi forbindelse c. Forbindelse c kan også direkte fremstilles fra koblingsreaksjonen med a med sinkreagens av etylmalonylchlorid. Forbindelse c kan bromeres med NBS og danne forbindelse d som kan reagere med overskytende NH₃ og R₁CO₂H og gi forbindelse e. Estergruppen i e kan overføres til andre funksjonaliteter som kan omsettes ytterligere for å gi forbindelse f.

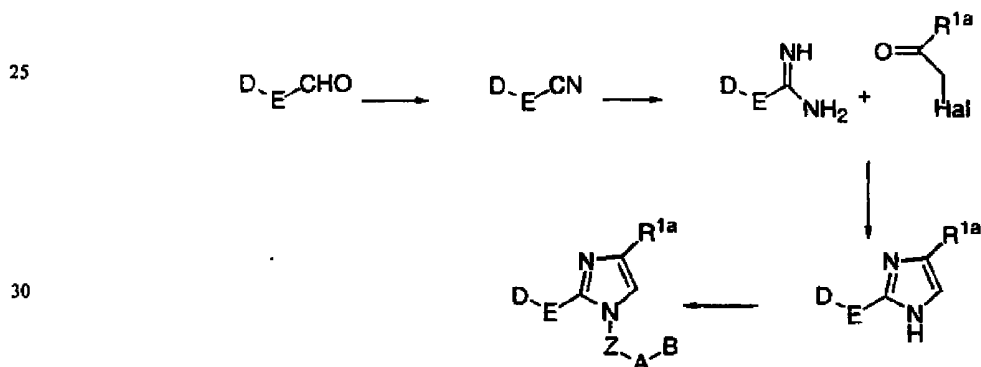
SKJEMA 18b



Den generelle prosedyre for fremstilling av C-bundet imidazolring M er beskrevet i skjema 19. Aldehyd D-E-CHO fra skjema 1 kan omdannes til cyanoforbindelse ved behandling med hydroksyamin og så dehydrering med POCl_3 . Amidinet kan oppnås fra en cyanoforbindelse ved en Pinner-omsetning, og kan ringsluttet med α -halogenester, keton eller aldehyd, og danne en imidazolring M.

20

SKJEMA 19



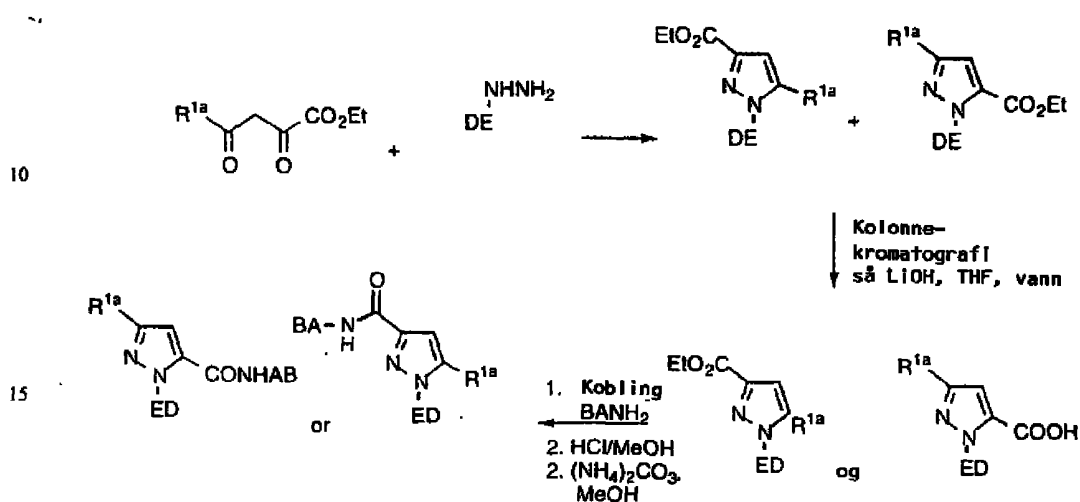
Pyrazolringen M med den generelle formel (I), for eksempel som beskrevet i skjema 1, kan fremstilles ved kondensasjon av et egnet substituert hydrazin med et antall diketo-estere. Kondensasjoner av denne type gir karakteristisk en blanding av pyrazolregioisomerer som effektivt kan separeres via silikagelkolonnekromatografi (skjema 20).

35

Hydrolyse av estrene, fulgt av kobling med et egnet amin kan gi det ønskede amid-intermediat. Forskjellige substituentter på pyrazolet kan så manipuleres og gi et antall benzo-, heterocykliske og bicykliske forbindelser.

SKJEMA 20

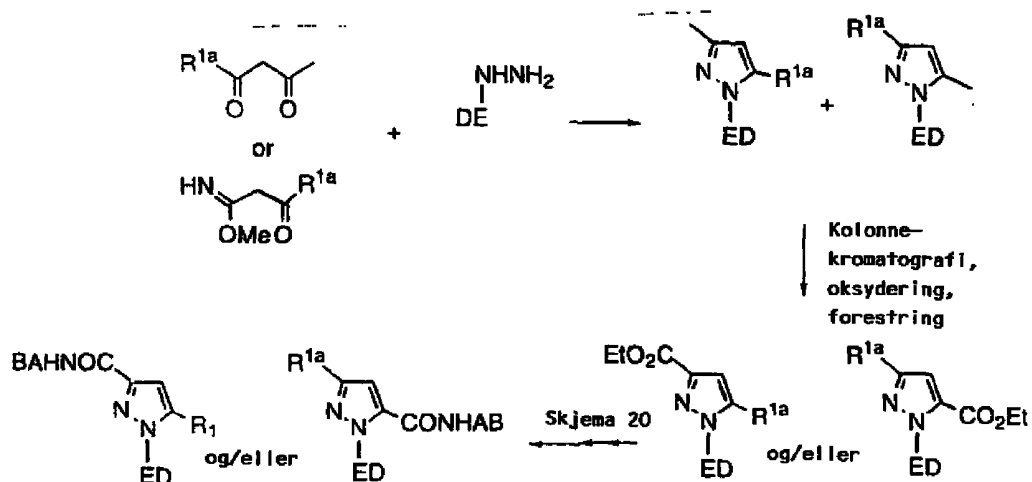
5



20 Metodologien ovenfor gir også, når den anvendes på diketoderivater, en blanding av pyrazolregioisomerer. Disse kan manipuleres ytterligere og gi forbindelsene med formel (I) som vist i skjema 21.

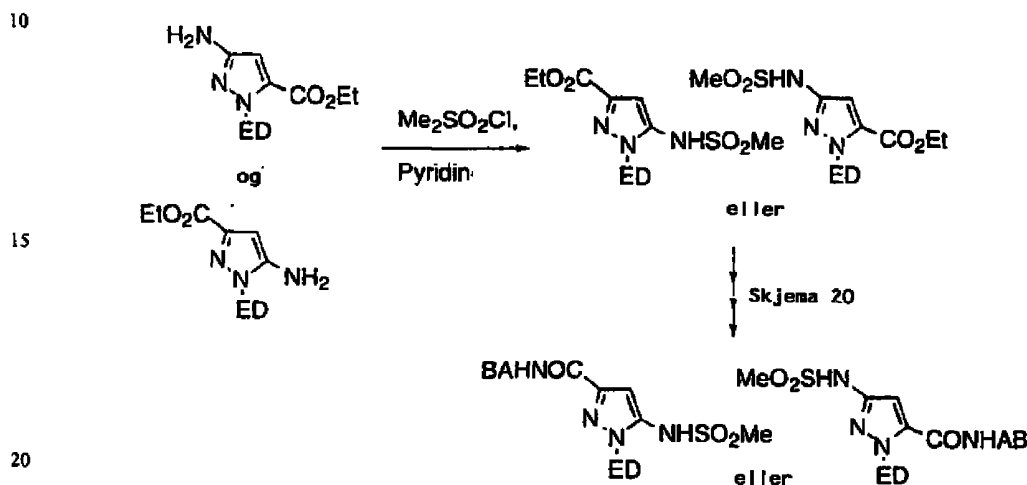
SKJEMA 21

25



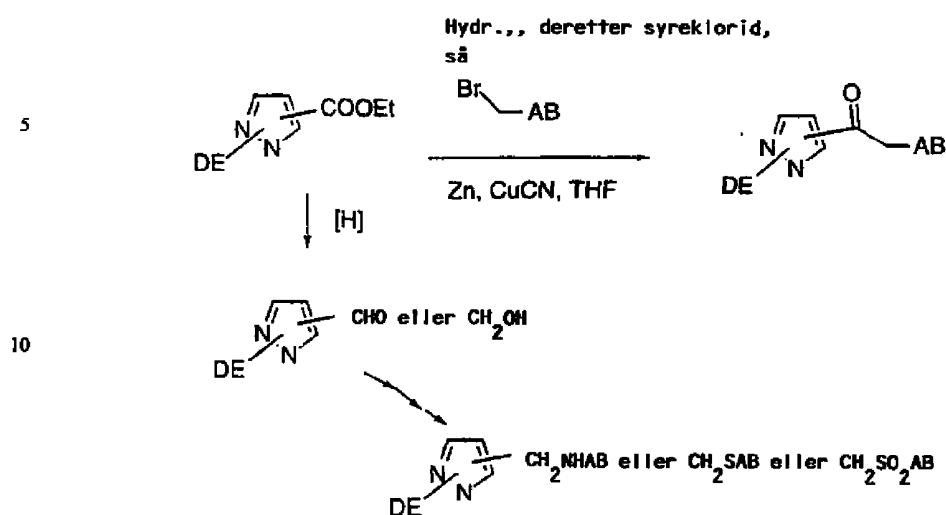
Når ketoimidatene benyttes for kondensasjon med hydraziner oppnås de tilsvarende pyrazolaminoestere-regioaddukter (skjema 22). Omdanning av disse intermediat til sluttforbindelsene med formel (I) kan så gjennomføres ved beskyttelse av aminofunksjonalitet med en egnet, beskyttende gruppe som kjent i teknikken, eller ved derivatisering (for eksempel sulfonamid), ved å følge den generelle syntese­strategi for å fremstille forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

SKJEMA 22



Pyrazolestermellomproduktet kan manipuleres ytterligere til ketoner ved den kupratmetodologi som er beskrevet av Knochel et al. (Skjema 23). Alternativt kan esteren reduseres til enten alkoholen eller aldehydet via i og for seg kjent metoder ved å følge enten en reduktiv aminering med et egnet amin til et alkylamin eller ved omdanning av alkoholen til en avspaltbar gruppe som i sin tur kan fortrennes med et antall nukleofiler og gi intermediatene som ved ytterligere manipulering kan gi forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

SKJEMA 23

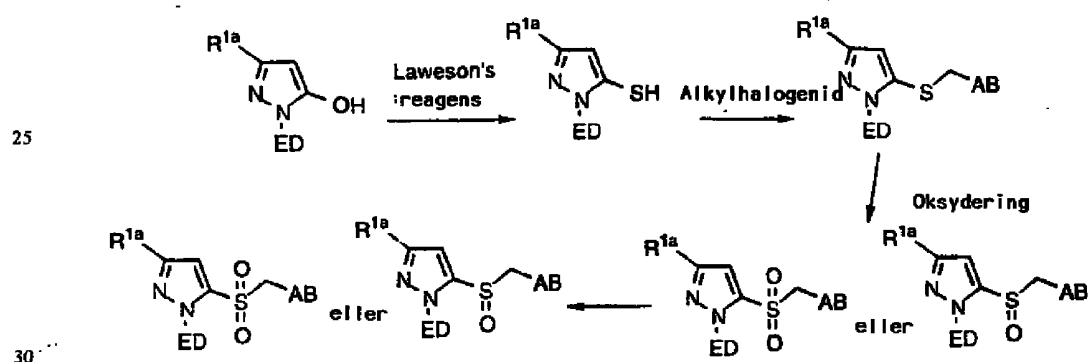


15

Tioforbindelsene som de som er beskrevet i skjema 24 kan lett fremstilles ved omdanning av 5-hydroksypyrazol til det tilsvarende tiol ved behandling av Lawessons reagens i tilbakeløpskokende toluen.

20

SKJEMA 24

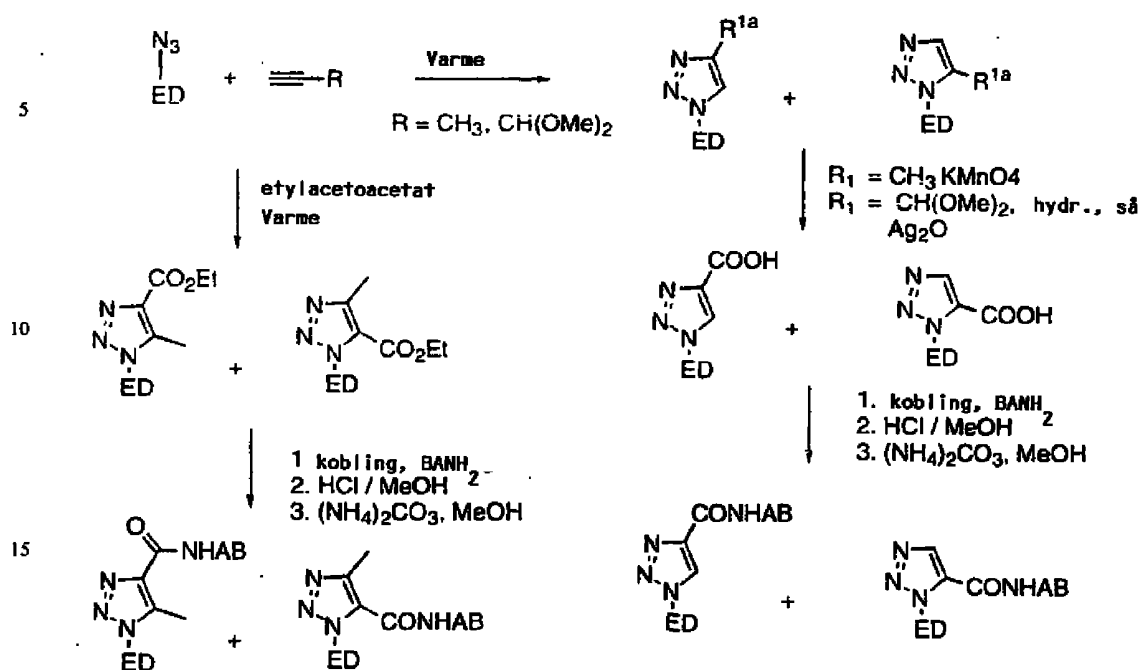


30

Forbindelser ifølge oppfinnelsen der pyrazolringen M erstattes med et 1,2,3-triazol kan fremstilles som antydnet i skjema 25.

35

SKJEMA 25



20 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen der ringen M er 1,2,4-triazol kan lett oppnås ved metodologien ifølge Huisgen et al. ("Liebigs Ann. Chem.", 1962, 653, 105) ved cykloaddisjon av nitriliminiumspecier (avledet fra behandlingen av trietylamin og klorhydrason) og en egnet nitril-dipolarofil som i skjema 26.

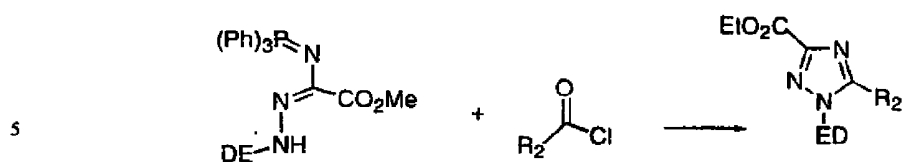
25

SKJEMA 26



35 Denne metodologi gir et vidt spektrum av 1,2,4-triazoler med et variert substitusjonsmønster på 1-, 3- og 5-posisjonene. Alternativt kan 1,2,4-triazolene også fremstilles ved metodologien ifølge Zecchi et al. ("Synthesis", 1986, 9, 772) via en aza-Wittig-kondensasjon (skjema 27).

SKJEMA 27

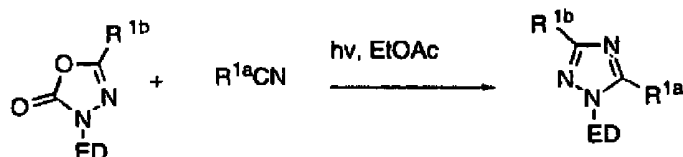


$\text{R}_2 = \text{alkyl eller aryl}$

- 10 Alternativt kan 1,2,4-triazolene også fremstilles via metodologien ifølge Sauer et al. ("Tetr. Lett.", 1968, 325) ved fotolyse av et cyclisk karbonat med et egnet nitril (skjema 28).

SKJEMA 28

15



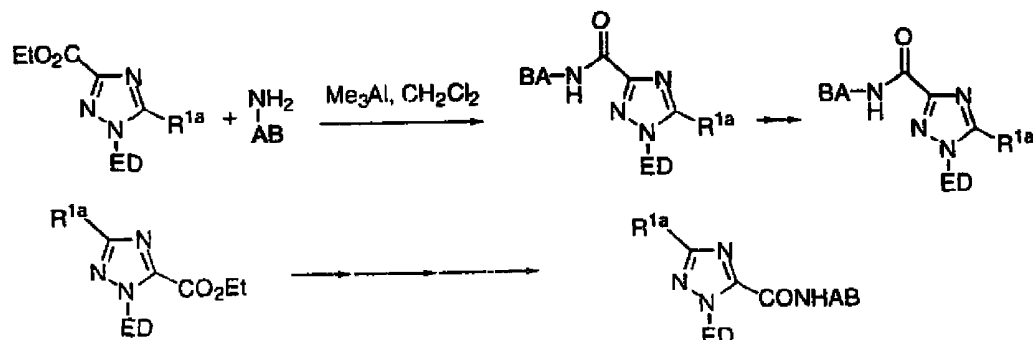
20

$\text{R}^{1a} = \text{ester, alkyl, aryl}$

$\text{R}^{1b} = \text{fenyl eller ester}$

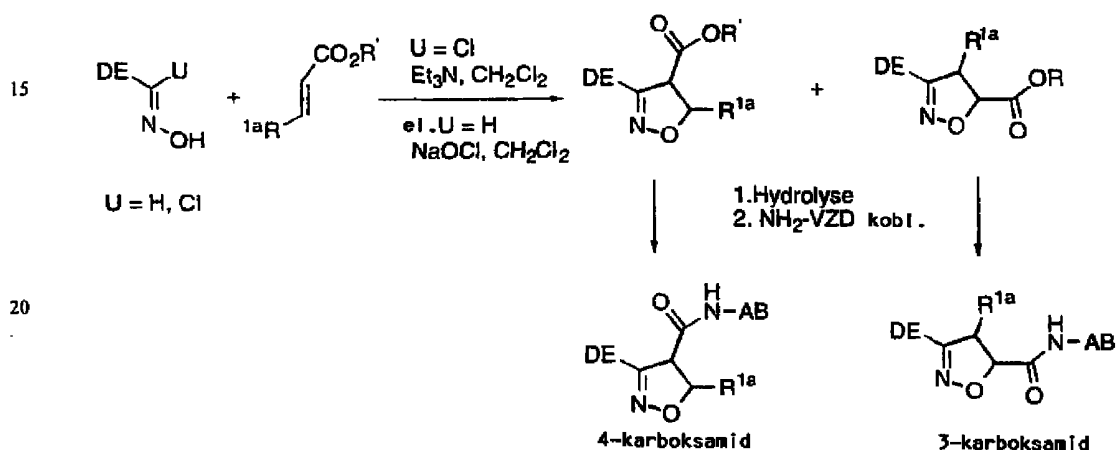
- 25 For forbindelser ifølge oppfinnelsen kan estrene omdannes til amid-mellomproduktene via Weinreb-metodologien ("Tetr. Lett.", 1977, 48, 4171), det vil si kondensasjon av et egnet aminaluminiumkompleks med esteren (skjema 29).

SKJEMA 29



Isoksazolinringen M med formel (I) der 4- og 5-posisjonene er substituert, kan fremstilles ved å følge den 1,3-dipolare cykloaddisjonsmetodologi som er skissert i skjema 30. Et egnet benzhydroksiminoylchlorid eller heterocyklisk oksiminoylchlorid eller oksim vil, når det underkastes en 1,3-dipolar cykloaddisjonsprotokoll med et egnet 1,2-disubstituert olefin som en dipolarofil, gi en blanding av regioisomerer. Separering av regioisomerene ved kolonnekromatografi, fulgt av reaksjonssekvenser som beskrevet tidligere vil så kunne gi forbindelsene som ønsket. Optisk aktive isoksazoliner kan også oppnås ved enzymatisk oppløsning av de regioisomere estere eller ved bruk av et egnet kiralt hjelpestoff på dipolarofilen som beskrevet av Olsson et al. ("J. Org. Chem.", 1988, 53, 2468).

SKJEMA 30

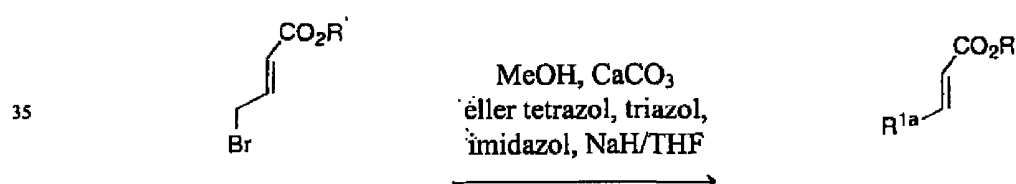


25

Når det gjelder forbindelser med den generelle formel (I) der Z er et amid, benytter cykloaddisjonsprosessen som beskrevet i skjema 30 en egnet substituert krotonatester. Krotonatestrene kan oppnås fra kommersielle kilder eller kan oppnås fra etyl-4-bromkrotonat ved nukleofile fortrenningsreaksjoner som vist i skjema 31.

30

SKJEMA 31



Denne reaksjon involverer kondensasjon av et karbazid med et egnet substituert, kommersielt tilgjengelig tiocyanat på det cycliske tioureaderivat som beskrevet tidligere. Alkylering eller nukleofile fortrenningsreaksjoner på tiono-mellomproduktet gir så et tioalkyl- eller arylmellomprodukt som kan hydrolyseres, oksyderes og dekarboksyleres til 5-H-2-tio-triazol-mellomproduktet som effektivt kan omdannes til forbindelser ifølge oppfinnelsen. Alternativt kan tionourea-mellomproduktet oksyderes direkte til 2-H-triazolet som så kan omdannes til esteren og derefter underkastes til antall reaksjoner som vist ovenfor for å oppnå forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Estrene kan også omdannes til aminet via et Hoffmann-omarrangement og denne metodologi gir et antall analoger tilsvarende de som er vist tidligere. Det cycliske tionourea-intermediat kan også oksyderes til sulfonylchloridet ved tidligere kjente metoder. Dette kan i sin tur gi sulfonamidene som vist i skjema 34.

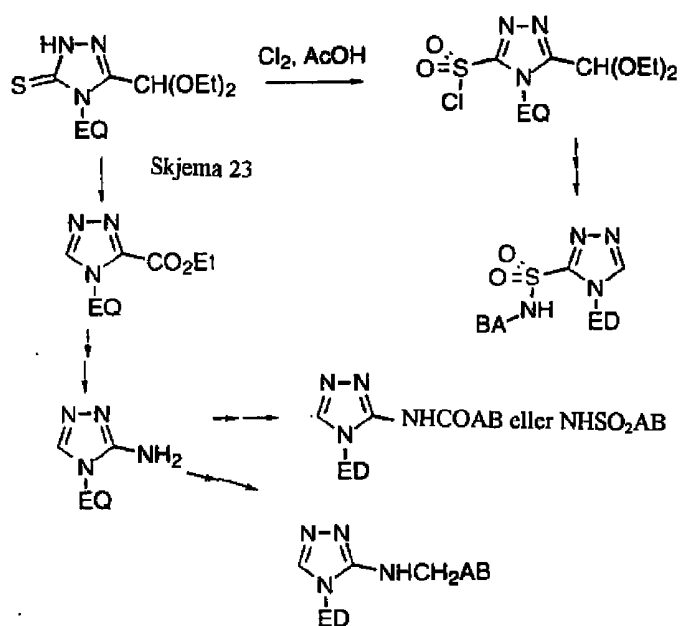
SKJEMA 34

15

20

25

30



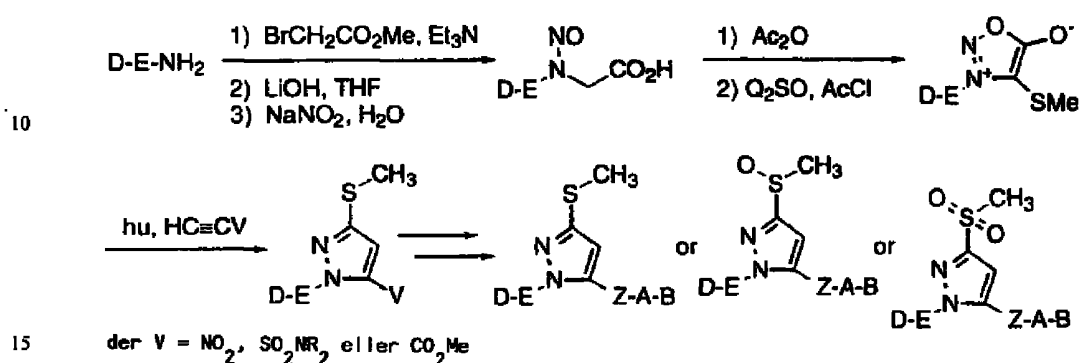
Skjema 35 beskriver den generelle syntese for pyrazoler som har tio- og oksyderte svovelderivater. Et egnet substituert amin alkyleres med etylbromacetat og hydrolyseres til glycidderivatet. Fremstilling av N-nitrosoforbindelsen oppnås lett med natriumnitritt ("J. Chem. Soc.", 1935, 899). Ringslutning til syndonet ved bruk av eddiksyreanhydrid ("J. Chem. Soc.", 1935, 899) ble fulgt av innføring av sulfidenheten ved bruk av et sulfoksyd som oppløsningsmiddel og acetylchlorid som aktiveringsreagens ("Tetr.", 1974,

35

30, 409). Fotolytisk spalting av sydonet i nærvær av en acetylenisk forbindelse gir det 1,3,5-trisubstituerte pyrazol som hovedregioisomer ("Chem. Ber.", 1979, 112, 1206). Disse kan gjennomføres som beskrevet ovenfor på de endelige forbindelser inneholdende sulfid-, sulfoksyd- eller sulfonfunksjonaliteten.

5

SKJEMA 35

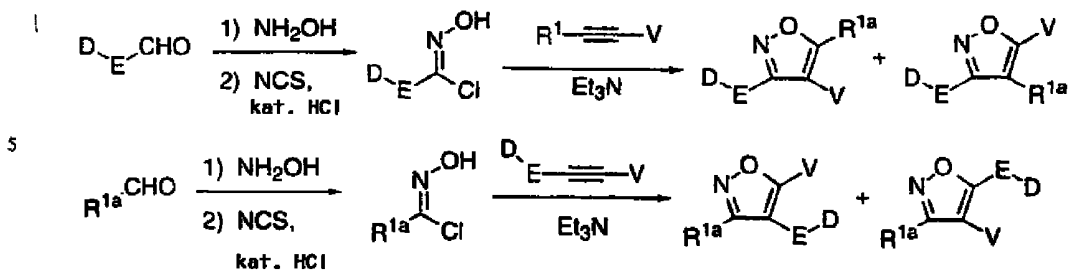


Skjema 36 viser en mulig syntese av isoksazoler. Substituerte benzaldehyder omsettes med hydroksylamin og kloreres derefter for å gi hydroksiminoylkloridet ifølge prosedyren i henhold til ("J. Org. Chem.", 1980, 45, 3916). Fremstilling av nitriloksydet in situ med trietylamin og cycloaddisjon med et substituert alkyn gir en blanding av regioisomere isoksazoler som vist av H. Kawakami ("Chem. Lett.", 1987, 1, 85). Fremstilling av det disubstituerte alkyn oppnås ved nukleofilt angrep på alkynylanionet på en elektrofil som vist av Jungheim et al. ("J. Org. Chem.", 1987, 57, 4007).

25

Alternativt kan man tildanne hydroksyliminoylklorid på R^{1a}-delen og omsette denne med et egnet substituert alkyn for å oppnå et ytterligere sett regioisomere isoksazoler som kan separeres kromatografisk.

SKJEMA 36



der V = NO₂, SO₂NR₂ eller CO₂Me, syntetisk forløper til -Z-A-B

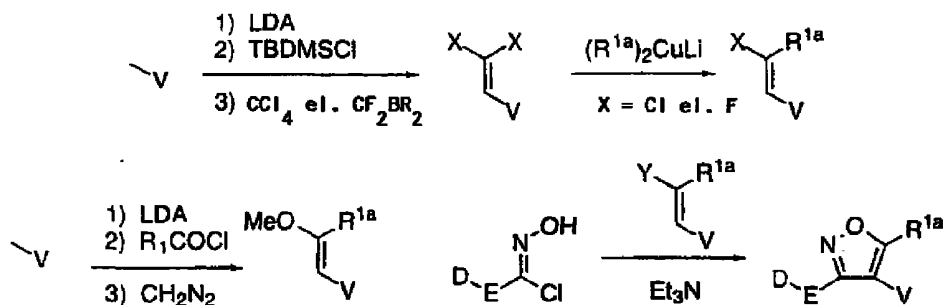
10

En alternativ prosedyre som gir kun en regioisomer er beskrevet i skjema 37. Den metylerte form av V kan deprotoneres og silyleres. Klorering med kربونتetraklorid eller fluorering med difluordibrommetan under trietylborankatalyse gir den geminale dihalogenforbindelse som vist av Sugimoto ("Chem. Lett.", 1991, 1319). Kupratmediert konjugataddering-eliminering gir det ønskede alken som beskrevet av Harding ("J. Org. Chem.", 1978, 43, 3874).

Alternativt kan man acylere med et syreklorid og danne et keton som hos Andrews ("Tetr. Lett.", 1991, 7731) fulgt av diazometan for å danne enoleteren. Hver av disse forbindelser kan omsettes med et hydroksyliminoylklorid i nærvær av trietylamin for derved å oppnå et regioisomert isoksazol som vist av Stevens ("Tetr. Lett.", 1984, 4587).

SKJEMA 37

25



der V = OMe, Cl eller F

V = NO₂, SO₂NR₂ eller CO₂Me, syntetisk forløper til -Z-A-B

Når kjernesubstituenten R^{1a} er $CH_2-R^{1'}$, er syntesen vist i skjema 38. Etter behandling med LDA, reagerer ketonutgangsmaterialet med $PhSSO_2Ph$ og gir den fenyliolerte forbindelse som reagerer med hydrazin i eddiksyre og danner pyrazolderivatet. Pyrazol-esteren reagerer med et amin eller anilin (på forhånd behandlet med $AlMe_3$) og gir
 5 amidet. Oksydasjon av sulfidet med mCPBA gir det tilsvarende sulfon. Deprotonering av sulfonet med base, fulgt av fanging med en elektrofil ($E-X$) og behandling med SmI_2 gir den ønskede forbindelse etter debeskyttelse.

SKJEMA 38

10

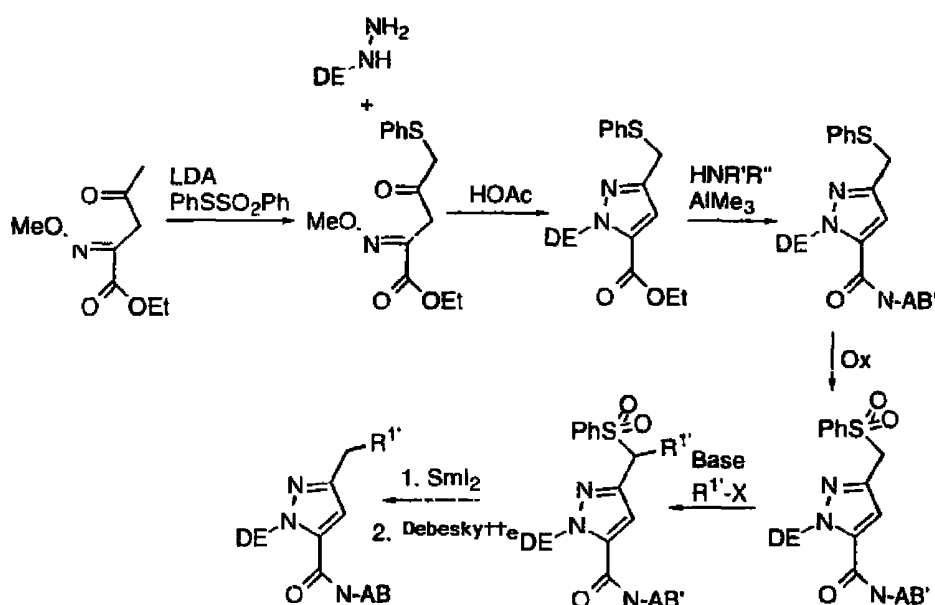
15

20

25

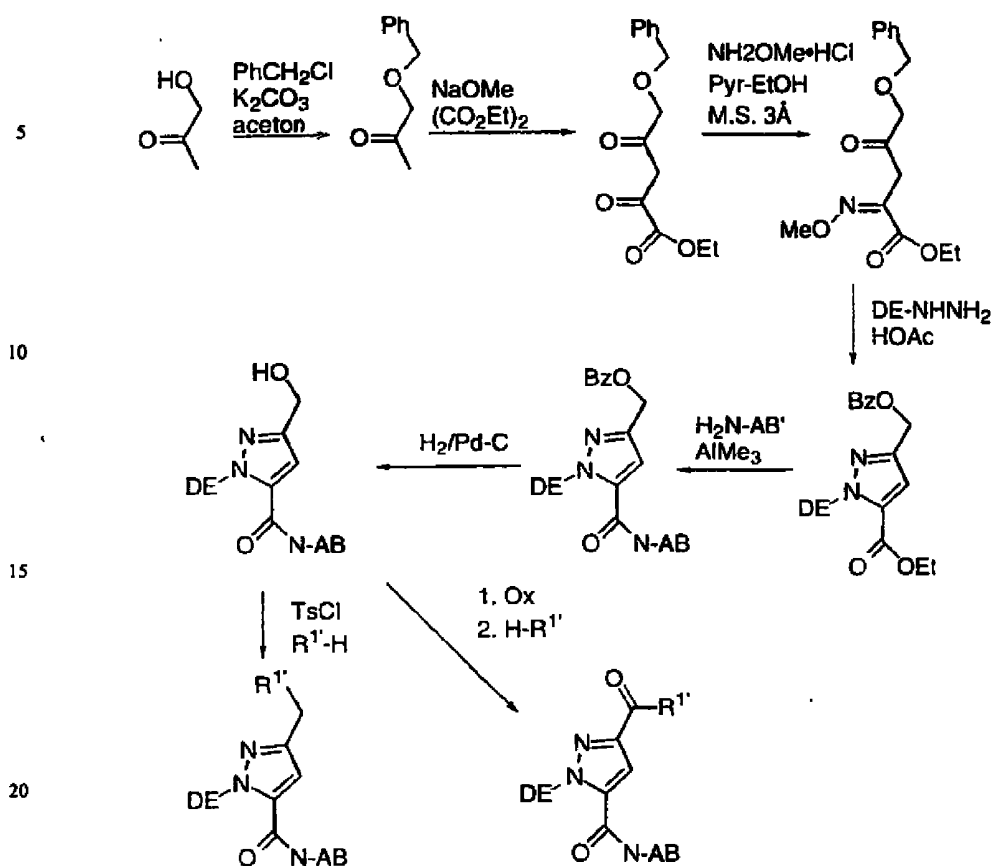
30

35



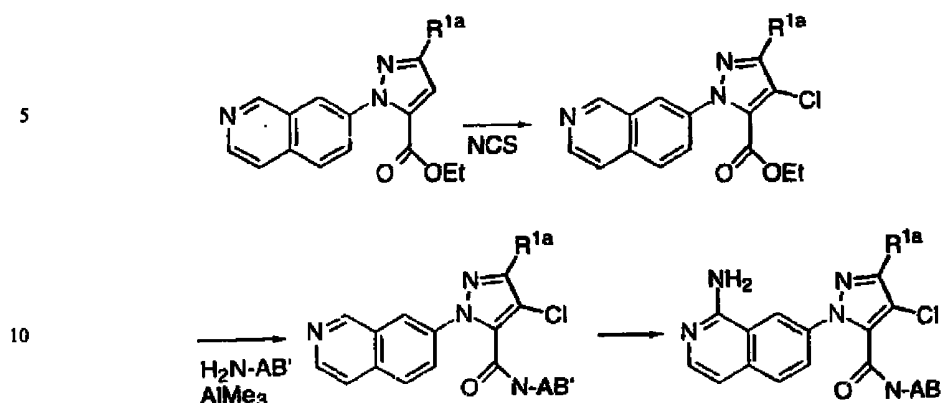
Skjema 39 viser andre metoder for syntese av $R^{1a}=CH_2R^{1'}$ eller $COR^{1'}$. Beskyttelse av hydroksylgruppen av hydroksyaceton med et benzylhalogenid og behandling med en base og $CO(CO_2Et)_2$ gir trikarbonylforbindelsen. Tilbakeløpskoking med $NH_2OMe \cdot HCl$ i pyridin og etanol i nærvær av molekylsikt 3\AA gir oksimet. Ringslutning av dette med $D-E-NHNH_2$ gir pyrazol, som så kan omdannes til det tilsvarende amid ved omsetning med et amin eller anilin (på forhånd aktivert med $AlMe_3$). Debenzylering ved katalytisk hydrogenering gir alkoholen. Alkoholen omdannes til tosylatet med $TsCl$, fulgt av foretregning med en nukleofil for å tilveiebringe den ønskede forbindelse. Alkoholen kan
 også oksyderes til det tilsvarende aldehyd eller den tilsvarende syre, eller omdannes
 videre til ester eller amid.

SKJEMA 39



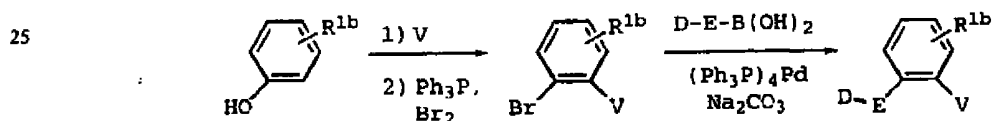
Skjema 40 viser syntesen av pyrazolringen med en kloridgruppe. Klorering av pyrazol-
 25 utgangsmaterialet som oppnådd tidligere i skjema 2a med NCS ga klorpyrazol. Dette
 klorpyrazol kan omsettes med et anilin i nærvær av AlMe_3 , fulgt av aminering som
 beskrevet i skjema 2a for å gi det ønskede produkt.

SKJEMA 40



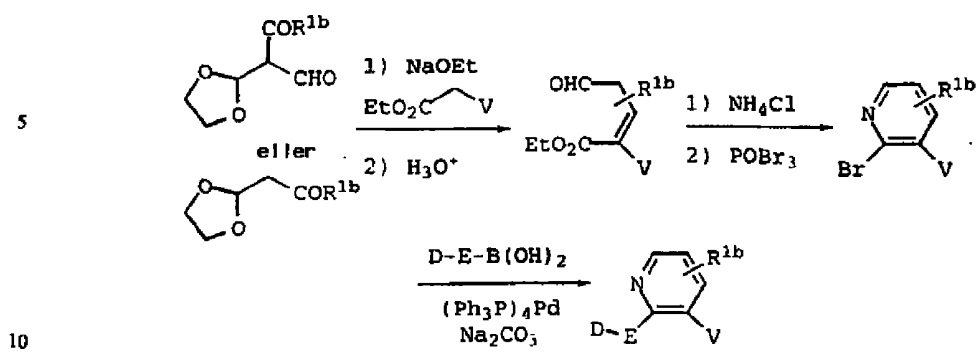
Skjema 41 beskriver syntesen av forbindelsene der M er en benzenring og V er en nitro-,
 15 beskyttet sulfonamid- eller estergruppe eller en forløper for gruppen Z i formel I.
 V-gruppen anbringes på et egnet substituert fenol enten via nitrering som vist av Poirier
 et al. ("Tetrahedron", 1989, 45(5), 1415), sulfonylering som vist av Kuznetsov ("Akad.
 Nauk SSSR Ser. Khim.", 1990, 8, 1888) eller karboksylering ifølge Sartori et al.
 ("Synthesis", 1988, 10, 763). Bromering med trifenylfosfin og brom ("J. Am. Chem.
 20 Soc.", 1964, 86, 964) gir det ønskede bromid. Suzuki-kobling med den egnede borsyre
 gir det ønskede, substituerte pyridin.

SKJEMA 41



Skjemaene 42 til 45 beskriver syntesen av forbindelser der M er pyridin. Hvert skjema
 30 representerer et forskjellig substitusjonsmønster for pyridinringen. I skjema 42 blir et
 egnet beskyttet aldehyd underkastet basekatalysert kondensasjon med en aktivert ester
 for etter debeskyttelse å gi det ønskede aldehyd. Tilbakeløpskoking med ammonium-
 klorid som vist av Dornow og Ische ("Chem. Ber.", 1956, 89, 876) gir pyridinolen som
 bromeres med POBr₃ (Tjeenk et al., "Rec. Trav. Chim.", 1948, 67, 380) for derved å gi
 35 det ønskede 2-brompyridin. Suzuki-kobling med den egnede borsyre gir det ønskede,
 substituerte pyridin.

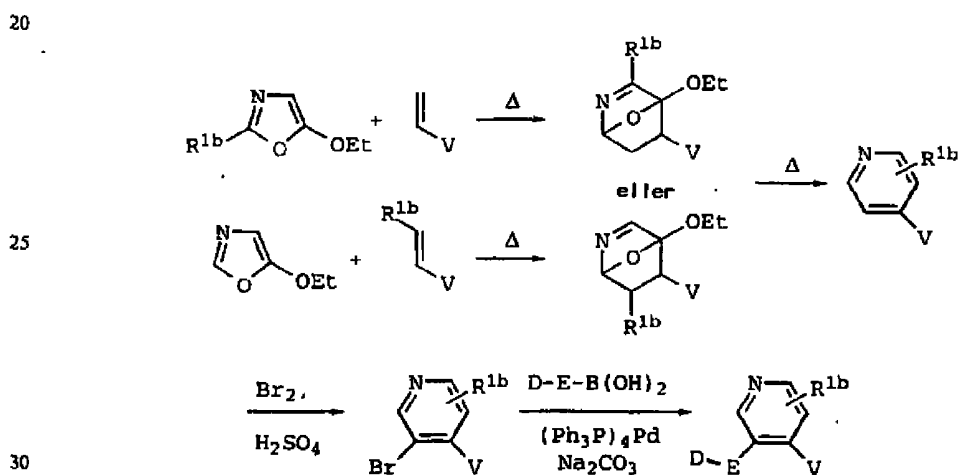
SKJEMA 42



Behandling av et egnet substituerte 5-etoksyksazol med et alken som vist av Kondrat'eva et al. ("Dokl. Akad. Nauk SSSR", 1965, 164, 816) gir et pyridin der V-substituenten befinner seg i para-posisjon. Bromering i 3-posisjon som vist av van der Does og Hertog ("Rec. Trav. Chim. Pays-Bas", 1965, 84, 951) fulgt av palladium-katalysert borsyrekobling gir det ønskede, substituerte pyridin.

15

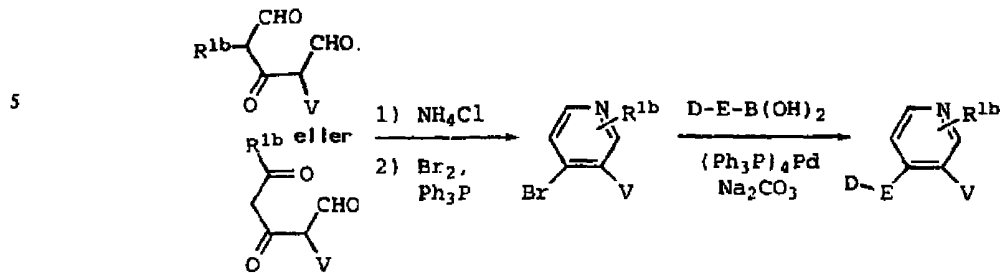
SKJEMA 43



Skjema 44 beskriver en syntese av et tredje substitusjonsmønster på en pyridinring. Den egnede trikarbonylforbindelse som kan fremstilles ved metoder som beskrevet i skjema 42 behandles med ammoniumklorid for derved å gi pyridinolen som derefter bromeres. Palladium-katalysert kobling gir det ønskede, substituerte pyridin.

35

SKJEMA 44

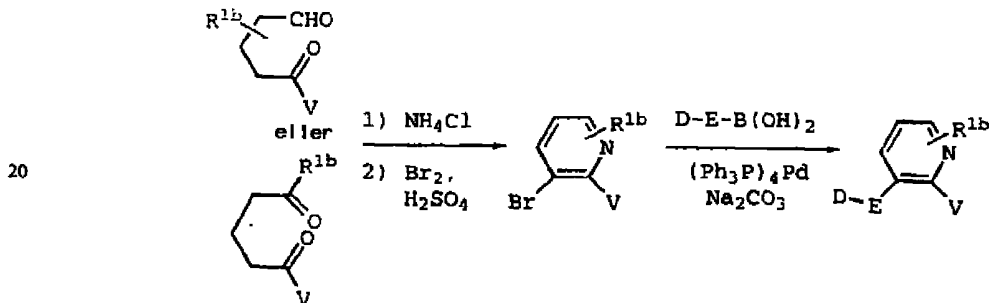


10

Skjema 45 går ut fra en egnet substituert dikarbonylforbindelse og omsetter denne ved kjemi som vist i skjema 42 og 44 med ammoniumklorid. Bromering gir 3-brompyridinet som ved palladium-katalysert kobling gir det ønskede, substituerte pyridin.

15

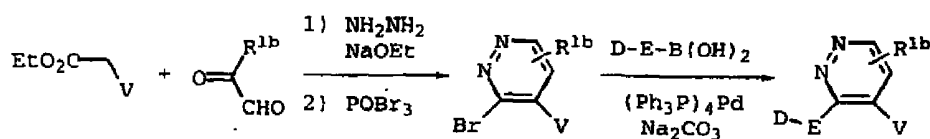
SKJEMA 45



25 Skjemaene 46 til 48 beskriver syntesen av forbindelser der M er pyridazin. Hvert skjema representerer et annet substituentsmønster for pyridinringen. I skjema 46 blir en aktivert ester omsatt med et egnet substituert α -ketoaldehyd og hydrazin som vist av Schmidt og Druey ("Helv. Chim. Acta", 1954, 37, 134 og 1467). Omdanning av dette pyridazinon til bromidet ved bruk av POBr_3 og palladium-katalysert kobling gir det

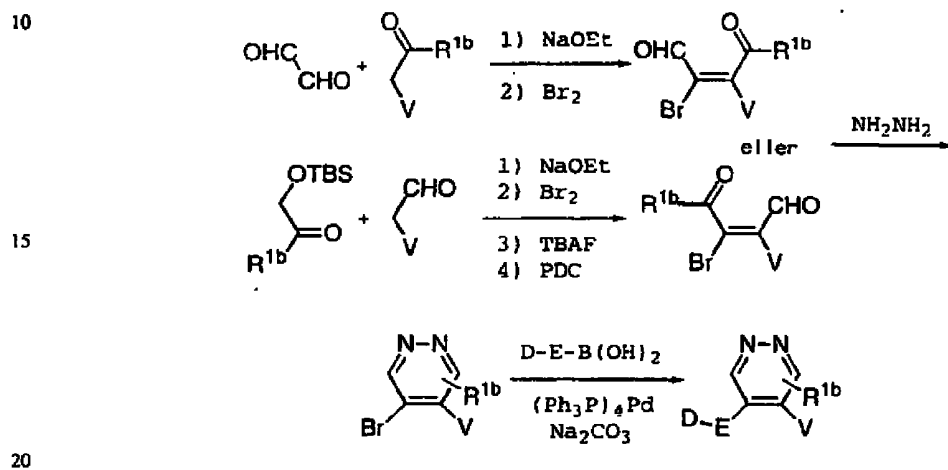
30 egnede, substituerte pyridazin.

SKJEMA 46



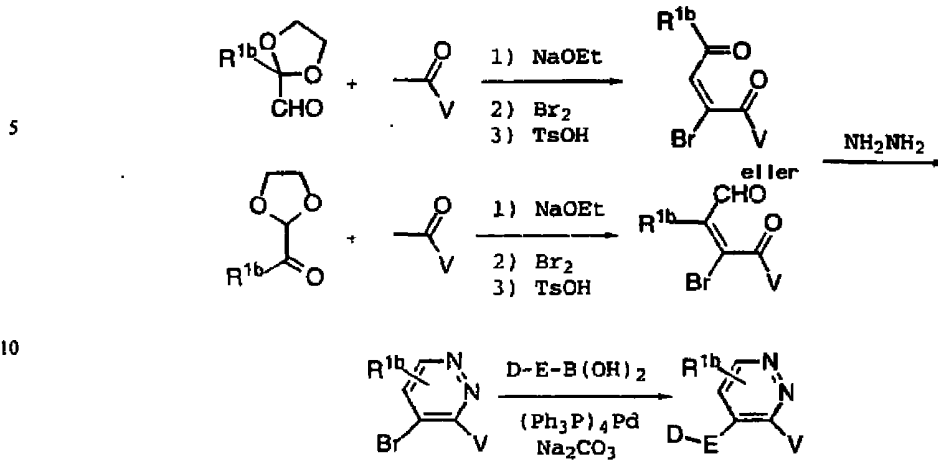
I skjema 47 kan glyksal reagere under basiske betingelser med et aktivert keton og derefter bromeres/dehydrobromeres til det ønskede ketoaldehyd. Alternativt kan et beskyttet keton reagere med et aktivert aldehyd, undergå bromering/dehydrobromering og debeskyttes og oksyderes til det regioisomere ketoaldehyd. Ringslutning som vist av Sprio og Madonia ("Ann. Chim.", 1958, 48, 1316) med hydrazin fulgt av palladium-katalysert kobling gir det ønskede, substituerte pyridazin.

SKJEMA 47



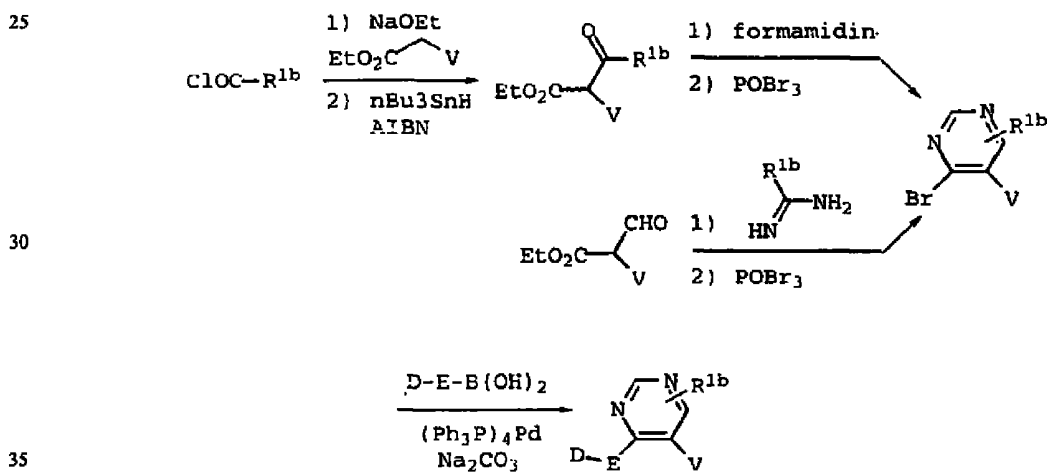
I analogi til skjema 47 kan i skjema 48 et aldehyd omsettes med et aktivert keton, bromeres, dehydrobromeres og debeskyttes til det ønskede diketon. Alternativt kan et regioisomert keton plasseres i den samme reaksjonssekvens for derved å gi et isomert ketoaldehyd. Omsetning med hydrazin fulgt av palladium-katalysert kobling gir det ønskede, substituerte pyridazin.

SKJEMA 48



- 15 Skjemaene 49 og 50 beskriver syntesen av forbindelser der M er pyrimidin. Hvert skjema representerer et annet substitusjonsmønster for pyrimidinringen. I skjema 49 gir en kondensasjon med et egnet substituert syreklorid og en aktivert ester, fulgt av konjugatreduksjon med tinnhydrid (Moriya et al., "J. Org. Chem.", 1986, 51, 4708) den ønskede 1,4-dikarbonylforbindelse. Ringslutning med formamidin eller et substituert amidin fulgt av bromering gir det ønskede regioisomere pyrimidin. Palladium-katalysert kobling gir det ønskede, substituerte pyrimidin.
- 20

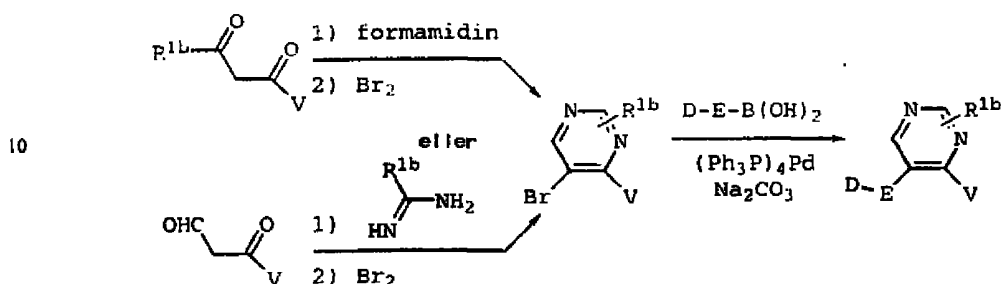
SKJEMA 49



Ved bruk av tilsvarende kjemi viser skjema 50 hvordan et amidin kan kondenseres med 1,3-dikarbonylforbindelse og derefter bromeres i 5-posisjon ("J. Het. Chem.", 1973, 10, 153) til et spesifikt, regioisomert brompyrimidin. Palladium-katalysert kobling gir det ønskede, substituerte pyrimidin.

5

SKJEMA 50

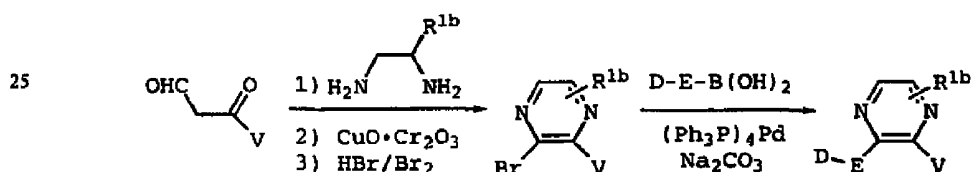


15

Ved bruk av det samme ketoaldehyd fra skjema 50 gir ringslutning med et egnet substituert 1,2-diamin ("Chimia", 1967, 21, 510), fulgt av aromatisering ("Helv. Chim. Acta", 1967, 50, 1734) en regioisomer blanding av pyraziner som vist i skjema 51. Bromering av hydrobromidsaltet (US 2 403 710) gir mellomproduktet for det palladium-katalyserte koblingstrinn som skjer som vist ovenfor.

20

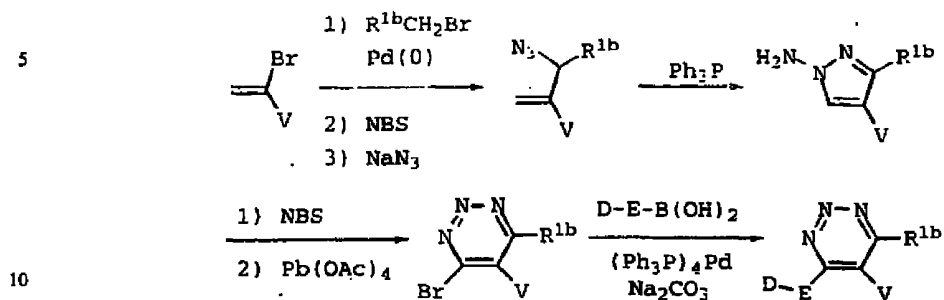
SKJEMA 51



30 Skjemaene 52 og 53 beskriver syntesen av forbindelser der M er et 1,2,3-triazin. I skjema 52 blir et vinylbromid palladium-koblet til et molekyl inneholdende substituenten R^{1b}. Allylisk bromering fulgt av azidfortrengning gir ringslutningsforløperen. Trifenyfosfinmediert ringslutning ("J. Org. Chem.", 1990, 55, 4724) gir 1-aminopyrazolet som derefter bromeres med N-bromsuccinimid.

35 Blytetraacetat-mediert omarrangement som vist av Neunhoeffer et al. ("Ann.", 1985, 1732) gir det ønskede, regioisomere 1,2,3-triazin. Palladium-katalysert kobling gir det substituerte triazin.

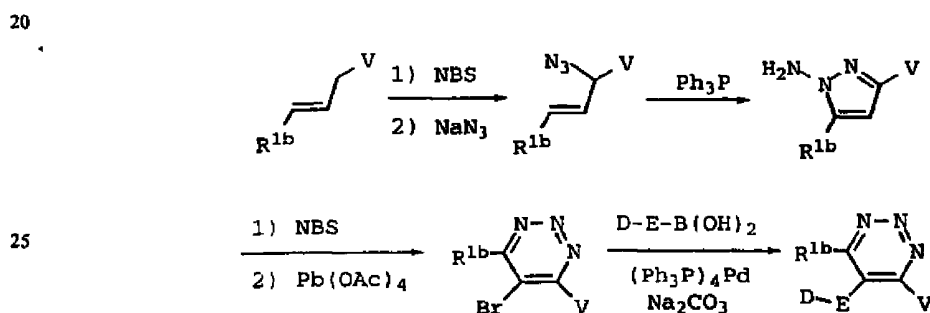
SKJEMA 52



I skjema 53 blir et alken allylisk bromert og bromidet fortrent for å gi en regioisomer av azidet i skjema 52. Ved å følge den samme reaksjonssekvens som vist ovenfor gir ringslutningen 1-aminopyrazolet. Bromering fulgt av blytetraacetat-mediert omarrangering gir 1,2,3-triazinet. Palladium-katalysert kobling gir det andre, ønskede triazin.

15

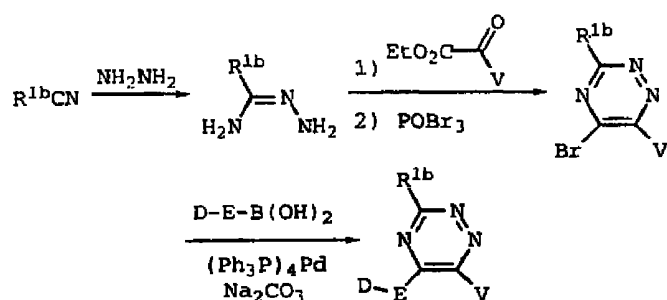
SKJEMA 53



Skjemaene 54 og 55 beskriver syntesen av forbindelser der M er et 1,2,4-triazin. I skjema 54 blir et nitril omdannet ved bruk av hydrazin til amidrazonet som kondenseres med en α -ketoester til triazinonet som vist av Paudler og Lee ("J. Org. Chem.", 1971, 36, 3921). Bromering som vist av Rykowski og van der Plas, ("J. Org. Chem.", 1987, 52, 71) fulgt av palladium-katalysert kobling gir det ønskede 1,2,4-triazin.

30

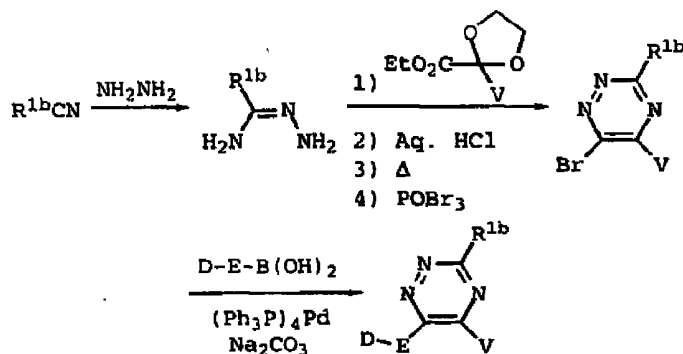
SKJEMA 54



I skjema 55 er, for å oppnå den motsatte regioisomer, reaksjonsskjemaet som vist ovenfor modifisert ved substitueringen av en beskyttet α -ketoester. Dette tillater det mest nukleofile nitrogen å angripe esteren funksjonelt og sette opp den motsatte regiokjemi. Debeskyttelse og termisk ringslutning gir triazinonet som bromeres som vist ovenfor.

15 Palladium-katalysert kobling gir det andre, ønskede 1,2,4-triazin.

SKJEMA 55

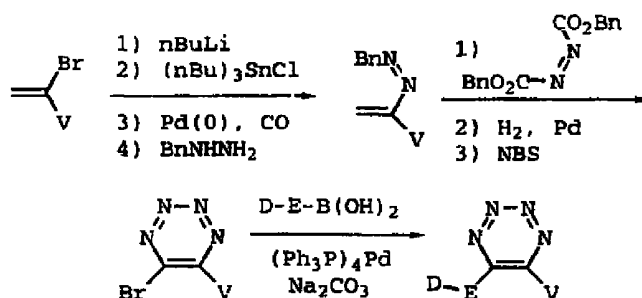


Skjema 56 beskriver syntesen av forbindelser der M er et 1,2,3,4-tetrazin. Litiering av et vinylbromid, transmetallering med tinn, palladium-katalysert karbonylering og hydrazondannelse gir et dien for en efterfølgende Diels-Alder-reaksjon som vist av Carboni og Lindsey ("J. Am. Chem. Soc.", 1959, 81, 4342). Omsetning med dibenzylazodikarboksyilat fulgt av katalytisk hydrogenering for å debenzylere og dekarboksyilere vil efter bromering gi det ønskede 1,2,3,4-tetrazin. Palladium-katalysert kobling gir den ønskede substituering.

30

35

SKJEMA 56

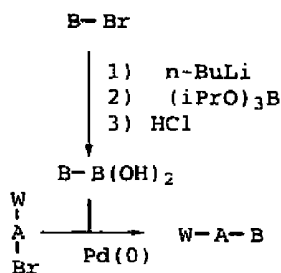


10

Forbindelser ifølge oppfinnelsen der B enten er en karbocyklisk eller en heterocyklisk rest som definert i formel (I) kobles til A som vist generisk og ved spesifikt eksempel i skjema 57, der en eller begge av A og B kan være substituert med 0 til 2 R⁴. W er definert som et egnet, beskyttet nitrogen som NO₂ eller NHBOC; et beskyttet svovel som S-tBu eller SMOM; eller en metylester. Halogen-metallutbyting av brom i brom-B med n-butyllitium, quenching med triisopropylborat og sur hydrolyse vil gi den krevde borsyre, B'-B(OH)₂. W-A-Br-subenheten kan allerede bindes til ringen M før Suzuki-koblingsreaksjonen. Debeskyttelse kan gi den fullstendige subenhet.

20

SKJEMA 57

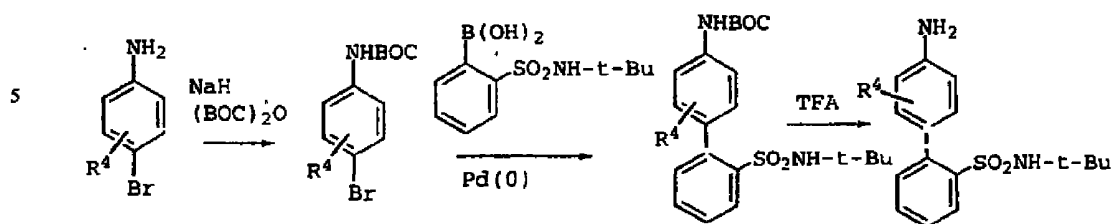


25

Skjema 58 beskriver et typisk eksempel på hvordan A-B-subenheten kan fremstilles for festing til ringen M. 4-bromanilin kan beskyttes som Boc-derivat og kobles til 2-(t-butylamino)sulfonylfenylborsyre under Suzuki-betingelser. 2-(t-butylamino)sulfonylfenylborsyren kan fremstilles ved den metode som er beskrevet Rivero ("Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 189). Debeskyttelse med TFA kan gi aminobifenylforbindelsen. Aminobifenyl kan så kobles til kjerneringsstrukturene som beskrevet nedenfor.

35

SKJEMA 58

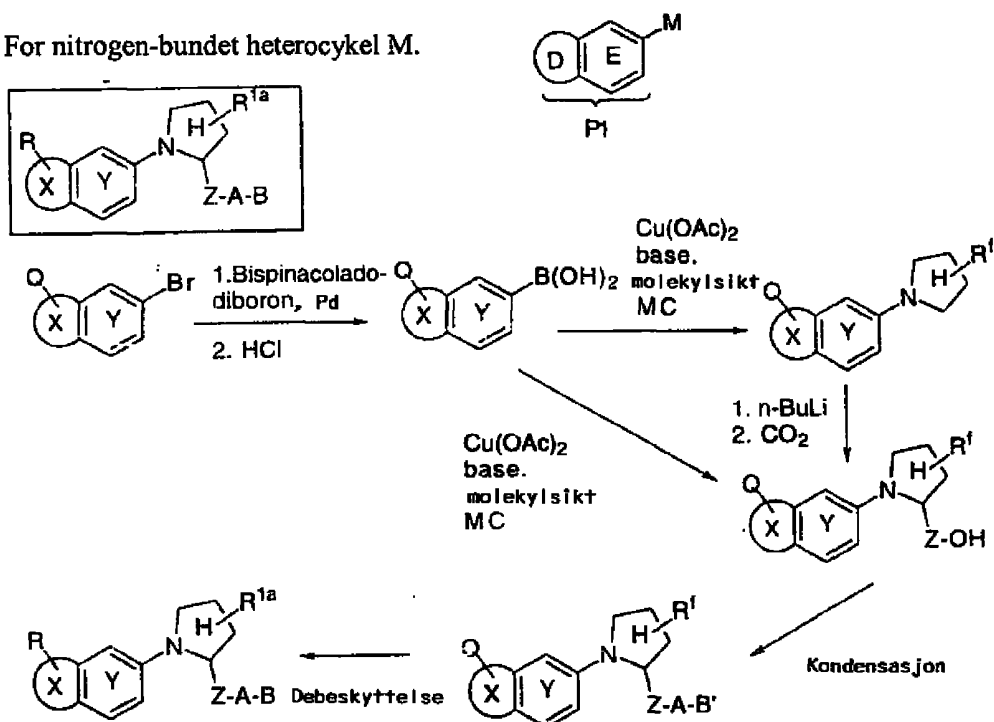


- 10 For N-substituerte heterocykler viser skjema 59 hvordan borsyren kan dannes under en standard litteraturprosedyren (T. Ishiyama, M. Murata og N. Miyaura, "J. Org. Chem.", 1995, 60, 7508-7510). Kobber-beskyttet C-N-bindingskobling av borsyren og heterocyklen kan gjennomføres som beskrevet (P.Y.S. Lam et al., "Tet. Lett.", 1998, 39, 2941-2944). Det er foretrukket å benytte boroksin eller ikke-hindret borat som borkilde.
- 15 Den oppnådde syre kan kondenseres med H-A-B' og gir etter debeskyttelse det ønskede produkt.

SKJEMA 59

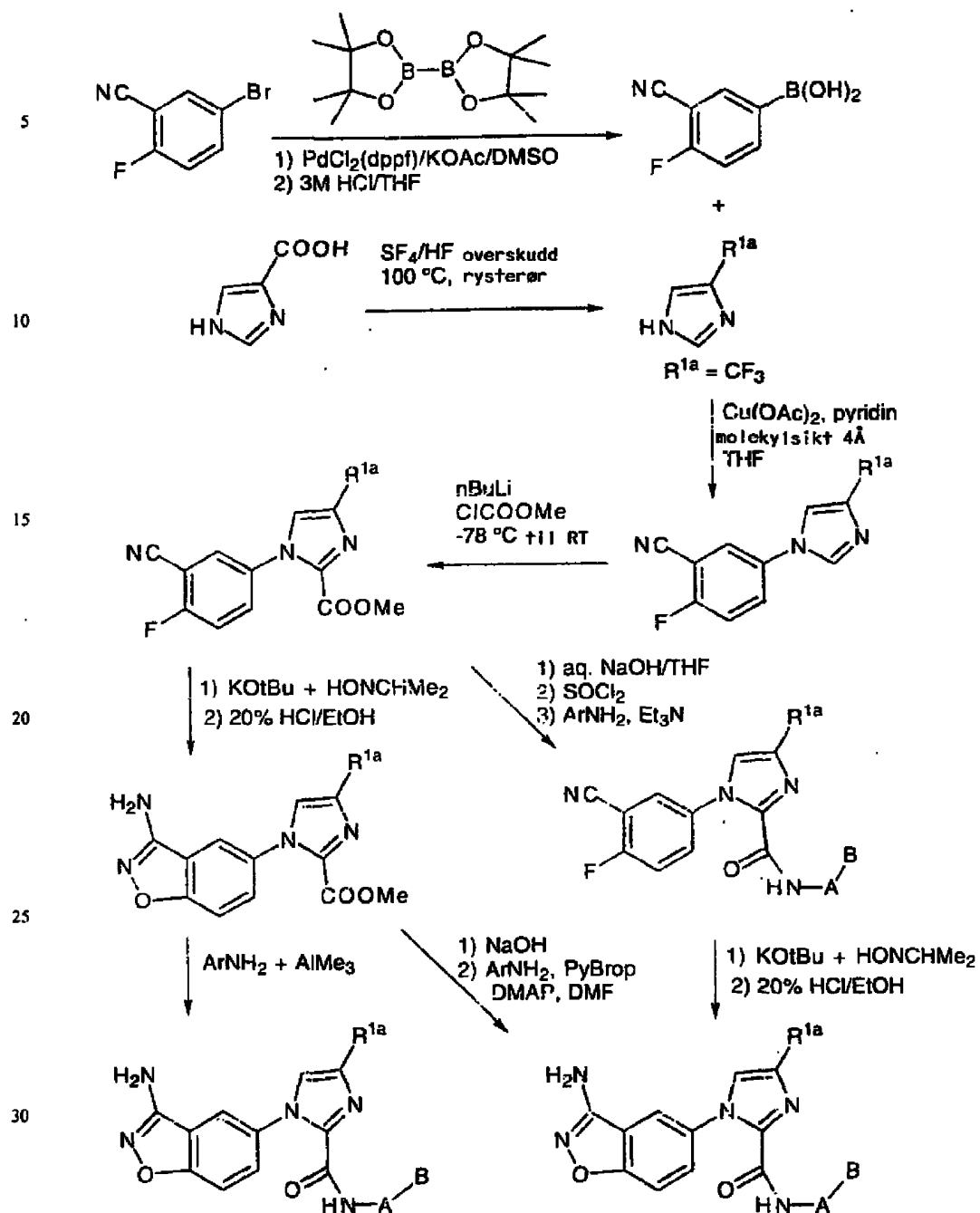
20

For nitrogen-bundet heterocykel M.



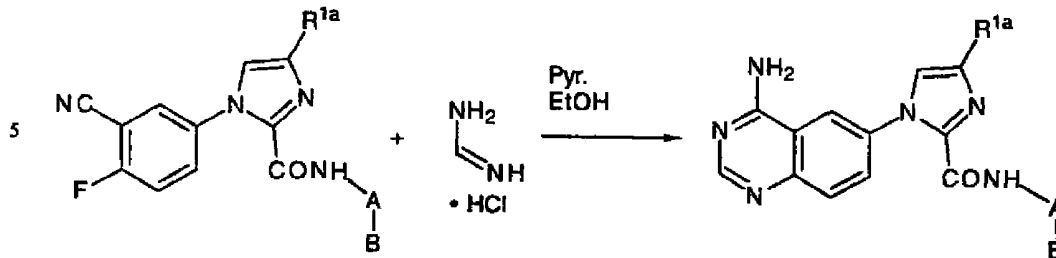
En syntetisk vei for fremstilling av aminobenzisoksazolderivater med en imidazolkjerne er vist i skjema 60. Palladium(0)-katalysert krysskoblingsreaksjon av et alkosydiboron (pinacoldiborat) med et haloaren (se Ishiyama et al., "J. Org. Chem.", 1995, 60, 7508-7510) vil gi arylboratmellomprodukt som kan hydrolyseres med 10 ekvivalenter 4M HCl i en minimummengde av THF ved romtemperatur til arylborsyren. 4-imidazol-5-karboksylysyre kan omdannes til 4-trifluormetylimidazol ved omsetning med SF₄ (3 ekv.) og HF (7,5 ekv.) i et rysterør ved 40°C. Kobber(II)-katalysert koblingsreaksjon av arylborsyre med 4-trifluormetylimidazol i nærvær av pyridin (5 ekv.) og 4Å molekylsikker i THF vil gi 1-aryl-4-trifluormetylimidazol. Litiering av imidazolet med n-BuLi, fulgt av quenching med metylklorformat kan gi 1-aryl-4-trifluormetyl-1H-imidazol-5-metylkarboksylylat. Nukleofil erstatning av fluorbenzen med forblandet kalium-tert-butoksyd og acetonoksim, fulgt av behandling med 20% HCl i etanol kan gi 1-aminobenzisoksazol-4-trifluormetyl-1H-imidazo-5-metylkarboksylylat. Esteren kan så omdannes til et amid ved en Weinreb-koblingsreaksjon. Alternativt kan, etter forsepning av esterens i vandig NaOH i THF, den resulterende syre omdannes til det tilsvarende acylklorid ved behandling med SOCl₂ eller oksalyklorid, fulgt av omsetning med anilin inneholdende en o-substituent under dannelse av et amid. Fluorbenzen kan på tilsvarende måte omdannes til aminobenzisoksazolderivat ved behandling med forblandet kalium-tert-butoksyd og acetonoksim, fulgt av omsetning med 20% HCl i etanol. Esteren kan også forsepes i vandig NaOH i THF for å gi en syre som så kan kobles med anilin til amid via en koblingsreaksjon (for eksempel PyBrop) under basiske betingelser.

SKJEMA 60



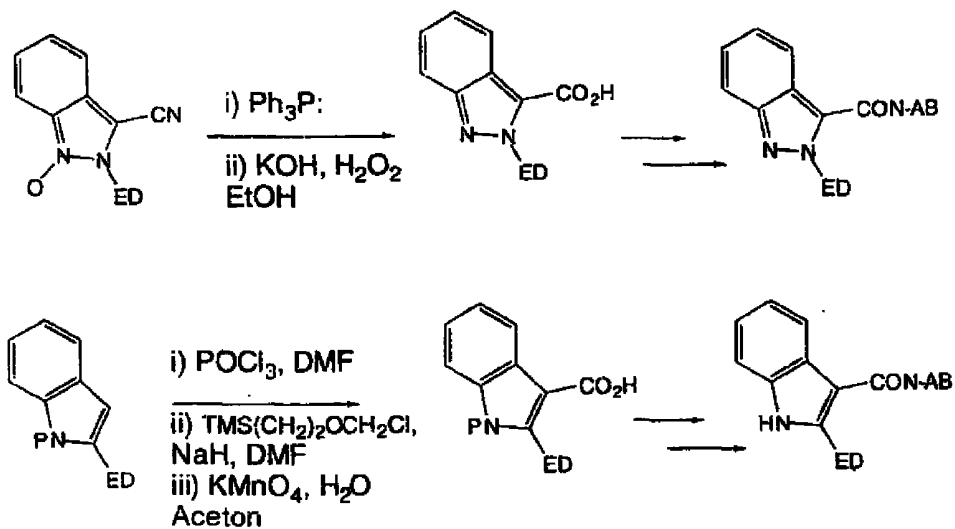
o-Fluorbenzonitrilderivater med imidazolkjerne kan omdannes til 1-aminokinazolin-1H-imidazolderivater ved behandling med formamidinsalt i pyridin og etanol (skjema 61).

SKJEMA 61



- 10 Skjema 62 viser fremstillingen av bicyklisk kjerne-mellomprodukter som fører til forbindelser med indazol- og indolkjerner. Forbindelser av den generelle type kan oppnås ved den metode som er skissert i "Chem. Ber." (1926) 35-359. Pyrazol-N-oksytet kan reduseres ved et antall metoder inkludert trifenylfosfin i tilbakeløpskokende toluen, fulgt av hydrolyse av nitrilsubstituenten til en karboksylsyre med basisk
- 15 hydrogenperoksyd for å gi indazolmellomproduktet som så kan kobles på vanlig måte til indazolproduktet. Indolmellomprodukter kan oppnås via Fischer-indolsyntesen ("Org. Syn.", kol. Vol. III, 725) fra et egnet substituert fenyldiazin og acetofenon. Ytterligere opparbeiding ved bruk av standardsyntesemetoder inkludert en innføring av en 3-formylgruppe ved behandling med POCl_3 i DMF, eventuell beskyttelse av indol-NH
- 20 med Sem-gruppen ($\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$, NaH, DMF) og oksydering av aldehydet til en karboksylsyre som nu er klart for transformering til indolproduktet.

SKJEMA 62



Når B er definert som X-Y, gjelder den følgende beskrivelse. Gruppene A og B er tilgjengelige enten via kommersielle kilder, kjent i litteraturen eller lett syntetisert ved tilpasning av standardprosedyrer som er kjent for fagmannen på området organisk syntese. De krevde, reaktive, funksjonelle grupper som henger på analogene av A og B er også
 5 tilgjengelige enten fra kommersielle kilder, kjent i litteraturen eller lett syntetisert ved tilpasning av standardprosedyrer som er velkjente for fagmannen. I tabellene som følger er kjemien som kreves for å gjennomføre koblingen av A til B, skissert.

Tabell A: Fremstilling av amid-, ester-, urea-, sulfonamid- og sulfamidbindinger mellom A og B.

10

Reak- sjons- eks.nr.	Hvis A inneholder:	er den reaktive substi- tuent på Y:	for å gi det følgende produkt A-X-Y:
1	A-NHR ² som en substituent	ClC(O)-Y	A-NR ² -C(O)-Y
2	en sekundær NH som del av en ring eller kjede	ClC(O)-Y	A-C(O)-Y
3	A-OH som en substituent	ClC(O)-Y	A-O-C(O)-Y
4	A-NHR ² som en substituent	ClC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-NR ² -C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
5	en sekundær NH som del av en ring eller kjede	ClC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
6	A-OH som en substituent	ClC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-O-C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
7	A-NHR ³ som en substituent	ClC(O)NR ² -Y	A-NR ² -C(O)NR ² -Y
8	en sekundær NH som del av en ring eller kjede	ClC(O)NR ² -Y	A-C(O)NR ² -Y
9	A-OH som en substituent	ClC(O)NR ² -Y	A-O-C(O)NR ² -Y
10	A-NHR ² som en substituent	ClSO ₂ -Y	A-NR ² -SO ₂ -Y
11	en sekundær NH som del av en ring eller kjede	ClSO ₂ -Y	A-SO ₂ -Y
12	A-NHR ² som en substituent	ClSO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y	A-NR ² -SO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y
13	en sekundær NH som del av en ring eller kjede	ClSO ₂ -NR ² -Y	A-SO ₂ -CR ² R ^{2a} -Y
14	A-NHR ² som en substituent	ClSO ₂ -NR ² -Y	A-NR ² -SO ₂ -NR ² -Y
15	en sekundær NH som del av en ring eller kjede	ClSO ₂ -NR ² -Y	A-SO ₂ -NR ² -Y
16	A-C(O)Cl	HO-Y som en substi- tuent	A-C(O)-O-Y

Tabell A, forts.

Reak-sjons-eks.nr.	Hvis A inneholder:	er den reaktive substi-tuent på Y:	for å gi det følgende produkt A-X-Y:
17	A-C(O)Cl	NHR ² -Y som en substi-tuent	A-C(O)-NR ² -Y
18	A-C(O)Cl	en sekundær NH som del av en ring eller kjede	A-C(O)-Y
19	A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	HO-Y som en substi-tuent	A-CR ² R ^{2a} C(O)-NR ² -Y
20	A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	NHR ² -Y som en substi-tuent	A-CR ² R ^{2a} C(O)-NR ² -Y
21	A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	en sekundær NH som del av en ring eller kjede	A-CR ² R ^{2a} C(O)-Y
22	A-SO ₂ Cl	NHR ² -Y som en substi-tuent	A-SO ₂ -NR ² -Y
23	A-SO ₂ Cl	en sekundær NH som del av en ring eller kjede	A-SO ₂ -Y
24	A-CR ² R ^{2a} SO ₂ Cl	NHR ² -Y som en substi-tuent	A-CR ² R ^{2a} SO ₂ -NR ² -Y
25	A-CR ² R ^{2a} SO ₂ Cl	en sekundær NH som del av en ring eller kjede	A-CR ² R ^{2a} SO ₂ -Y

- Kjemien i tabell A kan gjennomføres i aprotiske oppløsningsmidler som et klorkarbon, pyridin, benzen eller toluen, ved temperaturer fra -20°C til tilbakeløpspunktet for oppløsningsmidlet, med eller uten en trialkylaminbase.

Tabell B: Fremstilling av ketonbindinger mellom A og B.

Reak-sjons-eks.nr.	Hvis A inneholder:	er den reaktive substi-tuent på Y:	for å gi det følgende produkt A-X-Y:
1	A-C(O)Cl	BrMg-Y	A-C(O)-Y
2	A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	BrMg-Y	A-CR ² R ^{2a} C(O)-Y
3	A-C(O)-Cl	BrMgCR ² R ^{2a} -Y	A-C(O)CR ² R ^{2a} -Y
4	A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	BrMgCR ² R ^{2a} -Y	A-CR ² R ^{2a} C(O)CR ² R ^{2a} -Y

Koblingskjemien i tabell B kan gjennomføres ved en varietet av metoder. Grignard-reagensen som kreves for Y fremstilles fra en halogenanalog av Y i tørr eter, dimetoksyetan eller tetrahydrofuran ved 0°C til oppløsningsmidlets tilbakeløpspunkt. Denne Grignard-reagens kan omsettes direkte under meget kontrollerte betingelser, det vil si lav temperatur (-20°C eller lavere) med et stort overskudd av syreklorid eller med katalytisk eller støkiometrisk kobberbromid-dimetylsulfidkompleks i dimetylsulfid som oppløsningsmiddel eller med en variant derav. Andre tilgjengelige metoder er transformering av Grignard-reagensen til kadmiumreagensen og kobling i henhold til prosedyren ifølge Carson og Prout ("Org. Syn. Col.", vol. 3 (1955) 601) eller en kobling mediert av Fe(acac)₃ i henhold til Fiandanese et al. ("Tetr. Lett.", 1984, 4805) eller en kobling med mediert av mangan(II)katalyse (Cahiez og Laboue, "Tetr. Lett.", 1992, 33(31), 4437).

Tabell C: Fremstilling av eter- og tioeterbindinger mellom A og B.

15

Reak-sjons-eks.nr.	Hvis A inneholder:	er den reaktive substi-tuent på Y:	for å gi det følgende produkt A-X-Y:
1	A-OH	Br-Y	A-O-Y
2	A-CR ² R ^{2a} OH	Br-Y	A-CR ² R ^{2a} O-Y
3	A-OH	Br-CR ² R ^{2a} -Y	A-OCR ² R ^{2a} -Y
4	A-SH	Br-Y	A-S-Y
5	A-CR ² R ^{2a} -SH	Br-Y	A-CR ² R ^{2a} S-Y
6	A-SH	Br-CR ² R ^{2a} -Y	A-SCR ² R ^{2a} -Y

Eter- og tioeterbindingene i tabell C kan fremstilles ved omsetning av de to komponenter i et polart, aprotisk oppløsningsmiddel som aceton, dimetylformamid eller dimetylsulfoksyd i nærvær av en base som kaliumkarbonat, natriumhydrid eller kalium-t-butoksyd ved temperaturer i området omgivelsestemperatur til tilbakeløpspunktet for det benyttede oppløsningsmiddel.

20

Tabell D: Fremstilling av -SO- og -SO₂-bindinger fra tioetrene i tabell 3.

Reak-sjons-eks.nr.	Hvis utgangsmaterialet er:	og det er oksydert med alumina (vått)/okson (Greenhalgh, "Synlett", (1992, 235) er produktet:	og det oksyderes med m-klorperbenzoyre (Sato et al., "Chem. Lett.", (1992) 381) er produktet:
1	A-S-Y	A-S(O)-Y	A-SO ₂ -Y
2	A-CR ² R ^{2a} S-Y	A-CR ² R ^{2a} S(O)-Y	A-CR ² R ^{2a} SO ₂ -Y
3	A-SCR ² R ^{2a} -Y	A-S(O)CR ² R ^{2a} -Y	A-SO ₂ CR ² R ^{2a} -Y

Tioetrene i tabell C tjener som et hensiktsmessig utgangsmateriale for fremstilling av sulfoksyd- og sulfonanalogene i tabell D. En kombinasjon av vått alumina og okson kan gi en pålitelig reagens for oksydasjonen av tioetere til sulfoksydet, mens m-klorperbenzoyre-oksydasjon vil gi sulfonet.

Andre trekk ifølge oppfinnelsen vil bli åpenbare i løpet av den følgende beskrivelse av eksempler på utførelsesformer som er gitt for å illustrere oppfinnelsen.

EKSEMPLER

Eksempel 1

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl-amino]pyrazol.mesylyatsalt

7-aminoisokinolin (6,26 g, 43,4 mmol) ("J. Org. Chem.", 1951, 2851) settes til 40 ml konsentrert saltsyre ved 0°C. Natriumnitritt (3,0 g, 43,4 mmol) oppløses i 15 ml vann, avkjøles til 0°C og settes dråpevis til isokinolinoppløsningen. Reaksjonsblandingen omrøres i 30 minutter ved 0°C. Tinn(II)kloriddihydrat (29,3 g, 130,2 mmol, 3 ekv.) oppløses i 25 ml konsentrert saltsyre, oppløsningen avkjøles til 0°C og settes dråpevis til isokinolinoppløsningen. Reaksjonsblandingen anbringes i en kjøler over natten. Neste dag blir precipitatet isolert ved filtrering, vasket med 100 ml iskold saltoppløsning, fulgt av 100 ml 2:1 petroleter:etyleter-oppløsning. Det brune faststoff tørkes under dynamisk vakuüm over natten. Tinn-dobbeltsaltet av isokinolin (9,0 g, 26 mmol) suspenderes i 100 ml iseddik og etyl-2,4-dioksopentanoatoksime (4,0 g, 21,3 mmol) tilsettes dråpevis. Reaksjonsblandingen bringes til tilbakeløp over natten. Den neste dag fordampes eddiksyren og det tilsettes 100 ml vann, avkjøles til 0°C og nøytraliseres med fast natriumbikarbonat. Oppløsningen ble ekstrahert med 6 x 50 ml etylacetat, tørket over natriumsulfat og fordampet og man oppnådde tittelforbindelsen som et brunaktig faststoff (5,15 g, 86% utbytte) som var > 85% av den ønskede pyrazolregioisomer. Materialet kan renses ved silikagel-flashkromatografi og eluering med 5% metanol i kloroform.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,24 (t, 3H, J=7,1 Hz, OCH₂CH₃), 2,40 (s, 3H, pyrazol-CH₃), 4,24 (q, 2H, J=7,1 Hz, OCH₂CH₃), 6,89 (s, 1H pyrazol H), 7,70 (d, 1H, J=5,9 Hz, H4), 7,75 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,2 Hz, H6), 7,89 (d, 1H, J=8,8 Hz, H5), 8,05 (d, 1H, J=2,0 Hz, H7), 8,58 (s, 1H, J=5,9 Hz, H3), 9,29 (s, 1H, H1);

MS (ES⁺): 282,1 (M+H)⁺ (100%);

C₃₀H₂₉N₅O₃S 539,65

10 Til en oppløsning av 2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifenyl-4-ylamin (2,19 g, 7,19 mmol) i 100 ml vannfri diklormetan ble det under en atmosfære av nitrogen dråpevis satt trimetylaluminium (10,9 ml, 21,6 mmol, 2M i heksan). Oppløsningen ble omrørt i 30 minutter ved omgivelsestemperatur. Etyl-1-(isokinolyn-7'-yl)-3-metyl-5-pyrazol-

15 karboksylat (2,02 g, 7,19 mmol) i 70 ml vannfri diklormetan ble tilsatt dråpevis og reaksjonsblandingen oppvarmet til 40°C og omrørt i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble quenchet med 50 ml 1N saltsyre ved 0°C, fortynnet med 50 ml vann og gjort basisk med fast natriumkarbonat. Fasene separeres og den vandige ekstraheres med 3 x 30 ml diklormetan, tørkes over natriumsulfat og fordampes og man oppnår amidet (3,50 g, 90% utbytte) som et brunt faststoff og med tilstrekkelig renhet til det neste trinn.

20 Materialet kan renses ved silikagelflashkromatografi og eluering med 5% metanol i kloroform.

MS (ES⁺): 540,22 (M+H)⁺ (100%).

Amidet ble oppløst i 60 ml aceton hvor til det var satt meta-klorperbenzoesyre (70%) (1,86 g, 7,55 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved omgivelsestemperatur. Den neste dag ble oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk og resten tatt opp i 100 ml hver av etylacetat og mettet natriumbikarbonat. Fasene separeres og den organiske tørkes over natriumsulfat og fordampes og man oppnår N-oksydet som et blekrødt faststoff i kvantitativt utbytte og med tilstrekkelig renhet til det neste trinn.

30 MS (ES⁺): 556,20 (M+H)⁺ (15%); 578,21 (M+Na)⁺ (100%).

N-oksydet ble oppløst i 110 ml vannfri pyridin og tosyklorid (1,64 g, 8,63 mmol) tilsatt i tre like andeler og reaksjonsblandingen omrørt ved omgivelsestemperatur over natten. Pyridinet ble fjernet under redusert trykk og til resten ble det satt 45 ml etanolamin og reaksjonsblandingen omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble helt på knust is og faststoffene isolert ved filtrering og tørket under vakuum og man

opnådde 2,35 g (65% utbytte) av en blanding av 1-aminoisokinolin (hovedmengde) og 4-aminoisokinolin (mindre mengde) som et gyldent faststoff.

MS (ES+) 555,22 (M+H)⁺ (100%),

5 HRMS (FAB+) for C₃₀H₃₀N₆O₃S: Beregnet (M+H)⁺ 555,217836; funnet 555,21858

Til 20 ml trifluoreddiksyre satte man 1-aminoisokinolinforbindelsen og reaksjonen ble bragt til tilbakeløp over natten. Den neste dag ble oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk og resten gjort basisk med vandig natriumkarbonat, avkjølt til 0°C, ekstrahert med 3 x 40 ml etylacetat, tørket over natriumsulfat og fordampet. Det gyldne faststoff ble rensert ved silikagelflashkromatografi og eluert med 15% MeOH:CHCl₃ og man oppnådde 1,60 g (76% utbytte) av tittelforbindelsen som et gyldent faststoff.

15 MS (ES+) 499,14 (M+H)⁺ (100%),

HRMS (FAB+) for C₂₆H₂₂N₆O₃S: Beregnet (M+H)⁺ 499,155236; funnet 499,153551

Produktet ble så behandlet med en ekvivalent metansulfonsyre i THF. Fordamping av oppløsningsmidlet ga eksempel 1,

20 MS (ES+) 499,0 (M+H)⁺ (100%), smeltepunkt 195°C.

Eksempel 2

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl-
25 amino]pyrazol.mesylat

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 1.

MS (ES+) 498,0 (M+H)⁺ (100%), smeltepunkt 175°C.

Eksempel 3

30 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl- amino]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 1.

MS (ES+) 499,0 (M+H)⁺ (100%), smeltepunkt 204°C.

Eksempel 4**1-(isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 1.

5 MS (ES+) 484,1 (M+H)⁺ (100%).

Eksempel 5**3-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-5-metylisoksazolin**

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 1.

MS (ES+) 502,3 (M+H)⁺ (100%).

Eksempel 6**3-(isokinol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]5-metylisoksazolin**

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 1.

MS (ES+) 487,3 (M+H)⁺ (100%).

Eksempel 7**3-(isokinol-7'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-5-metylisoksazolin**

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 1.

MS (ES+) 487,3 (M+H)⁺ (100%).

Eksempel 8**3-(2'-aminobenzimidazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]-5-metylisoksazolin**

Til en oppløsning av 7,50 g metyl-3,4-diaminobenzoat i 225 ml metanol ble det satt 16,20 g N,N'-dikarbobenzylksymetylisotiourea. Reaksjonsblandingen ble bragt til til-
 30 bakeløp i 4 timer. Varmer ble fjernet og blandingen tillatt avkjøling. Omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur over natten. Precipitatet ble filtrert av og vasket med 40 ml eter og luft og man oppnådde 9,80 g 2-benzylksykarbonylamino-5-metoksykarbonylbenzimidazol som et purperfarvet faststoff.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 325 (M+H, 100).

35

En suspensjon av 1,58 g benzimidazol i 40 ml metylenklorid ble avkjølt til -78°C. DIBAL (1,0M i CH₂Cl₂, 21,87 ml) ble tilsatt via en sprøyte. Reaksjonsblandingen ble

omrørt ved -78°C i $1\frac{1}{2}$ time og langsomt varmet opp til romtemperatur. Reaksjonsblanding ble quenched med 2 ml metanol og 2 ml 5% HCl. Oppløsningsmidlet ble fjernet og resten fordelt mellom 60 ml etylacetat og 60 ml vann, vasket med 2 x 40 ml vann, 40 ml saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og man oppnådde 1,2 g 2-benzyloksykarbonylamino-5-hydroksymetylbenzimidazol.

ESI-massespektrum z (relativt intensitet) 298 (M+H, 100%)

Til en oppløsning av 3,83 g pyridin i 30 ml metylenklorid ble det satt 2,42 g CrO_3 . Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 minutter, fulgt av tilsetning av en oppløsning av 1,2 g 2-benzyloksykarbonylamino-5-hydroksymetylbenzimidazol i 20 ml metylenklorid og 10 ml DMF. Reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i $2\frac{1}{2}$ time. $2/3$ av oppløsningen av oppløsningsmidlet ble fjernet og resten fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat, vasket med 5% KHSO_4 i H_2O , vann og saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og man oppnådde 0,95 g aldehyd.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 296 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 0,50 g aldehyd i etanol ble det satt en oppløsning av 0,15 g hydroksyaminhydroklorid i 5 ml vann og en oppløsning av 0,28 g natriumacetat i 5 ml vann. Reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Neste dag ble etanol fjernet og det hvite precipitat filtrert av, vasket med vann og tørket i luft og man oppnådde 0,50 g oksim.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 311 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 0,31 g 2-benzyloksykarbonylamino-5-oksibenzimidazol i 50 ml THF ble det satt 0,11 g metylakrylsyre og til denne blanding ble det satt "bleach" (5,25%, 2,4 ml) dråpevis ved 0°C under omrøring. Etter denne tilsetning ble omrøringen fortsatt ved romtemperatur over natten. Mesteparten av oppløsningsmidlet ble fjernet og blandingen fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske materialet ble separert og vasket med vann, saltoppløsning, tørket over natriumsulfat. Det resulterende faststoff ble omkrystallisert ved bruk av metylklorid:heksan 1:1 og man oppnådde 0,25 g isoksazolin som en ren forbindelse.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 395 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 100 mg isoksazolin i 5 ml DMF ble det satt 39 mg trietylamin, 115 mg (2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifenyl-4-yl)amin og 168 mg BOP. Reaksjonsblanding ble omrørt ved 55°C over natten. Neste dag ble blandingen fordelt mellom 25 ml etylacetat og 25 ml vann, tørket med 4 x 10 ml 5 %-ig HCl, 2 x 10 ml 5 %-ig

natriumbikarbonat, 2 x 10 ml vann og 10 ml saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 120 mg 3-(2-benzyloksykarbonylamino-5-yl)-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifenyl-4-yl)aminokarbonyl]-5-metylisoksazolin. ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 681 (M+H, 100).

5

100 mg 3-(2-benzyloksykarbonylamino-5-yl)-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifenyl-4-yl)aminokarbonyl]-5-metylisoksazolin ble oppløst i 4 ml TFA. Den resulterende oppløsning ble bragt til tilbakelep i 3 timer, avkjølt til romtemperatur, strippet for TFA, fordelt mellom etylacetat og 5 %-ig natriumbikarbonat, vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Preparativ TLC ga 35 mg ren tittel forbindelse. ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 491 (M+H, 100), smeltepunkt 162°C.

Eksempel 9

15 **3-(3'-aminoindazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-5-metylisoksazolin**

Til en oppløsning av 13,50 g 2-fluor-5-metylbenzonitril i 500 ml CCl₄ ble det satt 35,60 g NBS og 2,40 g benzoylperoksyd. Reaksjonsblandingen ble bragt til tilbakelep i 16 timer. Varme ble fjernet og reaksjonsblandingen tillatt avkjøling. Blandingen ble filtrert gjennom silikagel og filtratet ble konsentrert og man oppnådde 25 g 5:1-blanding av 2-fluor-5-bis-brommetylbenzonitril og 2-fluor-5-brommetylbenzonitril.

25 g blanding ble oppløst i 200 ml 85 %-ig maursyre i vann. Den resulterende oppløsning ble kokt under tilbakelep i 4½ time. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til romtemperatur ble mesteparten av maursyren strippet av, natriumbikarbonat tilsatt for å quenche den gjenværende syre og det hele ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonatet, vasket med vann og saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert ved flashkromatografi og 10% EtOAc i heksan og man oppnådde 12 g 3-cyano-4-fluorbenzaldehyd som en hvit krystall.

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 8,15-8,24 (m, 2H), 7,42 (t, 1H) ppm;
CI-massespektrum z (relativ intensitet) 150 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 1,49 g 3-cyano-4-fluorbenzaldehyd i benzen ble det satt 0,91 g 1,3-propandiol og 0,20 g toluensulfonsyre. Blandingen ble bragt til tilbakelep i 3 timer med en vannfelle. Etter avkjøling ble den fordelt mellom etylacetat og vann, vasket med 15

35

%-ig natriumbikarbonat i vann, vann, saltoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 1,80 g ketal;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,69-7,80 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,24-4,30 (m, 2H),
5 3,95-4,04 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 1H), 1,45-1,53 (m, 1H) ppm;

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 207 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 0,6 g ketal i 10 ml n-butanol ble det satt 1,45 g hydrazinmonohydrat. Reaksjonsblandingen ble bragt til tilbakebøiling i 3 timer, avkjølt til romtemperatur, quenched med pH 5 bufferoppløsning, fordelt mellom metylenklorid og vann. Den organiske fase ble separert og vasket med 3 x 120 ml mettet NH₄Cl, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 0,45 g ketal.

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 220 (M+H, 100).

15 Til en oppløsning av 0,42 g ketal i metylenklorid ble det satt 1,6 ml TEA og 2,4 g di-tert-butyldikarbonat. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble fordelt mellom metylenklorid og vann, vasket med pH 5 bufferoppløsning, vann og saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert og man oppnådd 0,55 g 1-tert-butoksykarbonyl-3-tert-butoksyaminoindazol-5-aldehyddioksan.

20 CI-massespektrum z (relativ intensitet) 420 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 0,55 g indazol i 10 ml aceton ble det satt 100 mg toluensulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Aceton ble fjernet og resten fordelt mellom etylacetat og vann, vasket med 2 x H₂O, saltoppløsning og tørket over natriumsulfat. Flashkromatografi ga 0,3 g 1-tert-butoksykarbonyl-3-tert-butoksykarbonylamino-5-hydrogenkarbonylindazol.

25 CI-massespektrum z (relativ intensitet) 362 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 0,30 g indazol i 6 ml etanol ble det satt en oppløsning av 0,07 g hydroksyaminhydroklorid i 1 ml vann og en ytterligere oppløsning av 0,14 g natriumacetat i 1 ml vann. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Etanol ble fjernet og det resulterende faststoff filtrert, vasket med vann og lufttørket og man oppnådde aldoksim.

35 Til en oppløsning av 0,22 g aldoksim i THF ble det satt 0,06 g 2-metakrylsyre, fulgt av dråpevis tilsetning av 1,4 ml "bleach" ved 0°C under heftig omrøring. Etter tilsetningen ble reaksjonsblandingen langsomt varmet opp til romtemperatur og omrørt ved

romtemperatur over natten. Det hele ble fordelt mellom etylacetat og 5 %-ig HCl, vasket med 3 x H₂O, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert, og til slutt flashkromatografert og man oppnådde 0,14 g isoksazolin.

- 5 Til en oppløsning av 0,14 g isoksazolin i 6 ml DMF ble det satt 0,14 mg 2'-tert-butyl-aminosulfonyl-[1,1']-bifenyl-4-ylamin, 0,05 g TEA og 0,2 g BOP-reagens. Blandingen ble omrørt ved 50°C over natten, fordelt mellom etylacetat og vann, vasket med saltoppløsning, 4 x vann, tørket over natriumsulfat, filtrert, konsentrert og flashkromatografert og man oppnådde 0,06 g isoksazolin.
- 10 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 747 (M+H, 100).

De 0,06 g isoksazolin ble oppløst i 5 ml TFA. Den resulterende oppløsning ble bragt til tilbakeløp i 1½ time. Blandingen ble strippet for TFA, fordelt mellom etylacetat og 5 %-ig natriumbikarbonat, vasket med 2 x vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Preparativ TLC ga 5 mg eksempel 9.

15

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 491 (M+H, 100), smeltepunkt 157-159°C.

Eksempel 10

3-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
20 **karbonyl]-5-metylisoksazolin**

Til en oppløsning av 2,50 g 3-cyano-4-fluorbenzaldehyd i 40 ml etanol ble det satt en oppløsning av 1,46 g hydroksyamin i 10 ml vann, en oppløsning av 2,75 g natriumacetat i 10 ml vann. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Etanol ble fjernet og det hvite precipitat filtrert av, vasket med vann og lufttørket og man oppnådde 2,05 g

25 3-cyano-4-fluorbenzaldehydoksिम.

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 165 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 2,50 g 3-cyano-4-fluorbenzaldehydoksिम i 100 ml THF ble det satt 1,64 g 2-metylakrylsyre. Blandingen ble avkjølt til 0°C på et isbad fulgt av dråpevis tilsetning av 37 ml 5,25 %-ig NaOCl i vann, under heftig omrøring. Etter tilsetning ble reaksjonsblandingen langsomt varmet opp til romtemperatur og omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og 5 %-ig HCl i vann, vasket med saltoppløsning, 2 x H₂O, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Det resulterende faststoff ble omkrystallisert og man oppnådde 3,30 g 3-(4-fluor-3-cyanofenyl-1-yl)-5-

35 metyl-5-hydroksykarbonylisoksazolin som en ren forbindelse.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 13,6 (br, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,10 (td, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 1,57 (s, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 247 (M+H, 100).

5 Til en oppløsning av 2,60 g acetonoxim i 10 ml DMF ble det satt 2,6 ml 1,0M kalium-tert-butoksyd i THF ved hjelp av en sprøyte. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter og en oppløsning av 0,5 g 3-(4-fluor-3-cyanofen-1-yl)-5-metyl-5-hydroksykarbonylisoksazolin i 5 ml DMF ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. 5 %-ig HCl i vann ble tilsatt for å quenche reaksjonsoppløsning, 2 x H₂O og tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 0,51 g isoksazolin som hvite krystaller.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,09 (br, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (s, 3H) ppm;

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 302 (M+H, 100).

20 Til en oppløsning av 0,51 g isoksazolin i 10 ml etanol ble det satt 3 ml 20 %-ig HCl i vann. Blandingen ble bragt til tilbaketilgang i 1½ time. Etanol ble fjernet og resten fordelt mellom etylacetat og vann, vasket med 2 x vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 0,41 g 3-(3-aminobenzisoksazol-5-yl)-5-metyl-5-etoksykarbonylisoksazolin som et hvitt faststoff.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,25 (d, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,30 (s, 3H);

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 290 (M+H, 100).

30 Til en oppløsning av 0,42 g isoksazololin i 10 ml THF ble det satt 10 ml 10 %-ig NaOH i vann. Blandingen ble omrørt ved 60°C i 1½ time, avkjølt til romtemperatur og 10 %-ig HCl i vann ble tilsatt inntil pH lik 4-5. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann, vasket med 2 x H₂O, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 0,32 g isoksazolinsyre som en ren forbindelse.

35 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 13,25 (br, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,60 (s, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 262 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 52 mg isoksazolin i 2 ml DMF ble det satt 26 mg TEA, 79 mg 2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifenyl-4-ylamin og 115 mg BOP-reagens. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50°C over natten, og så fordelt mellom etylacetat og vann, vasket med 2 x H₂O, saltoppløsning og 2 x H₂O, tørket over natriumsulfat, filtrert og flashkromatografert og man oppnådde 45 mg eluert amid.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 547 (M+H, 100); smeltepunkt 144°C.

40 mg amid ble oppløst i 2 ml TFA. Den resulterende oppløsning ble bragt til tilbakeløp i 1½ time, strippet for TFA og flashkromatografert og man oppnådde tittelforbindelsen i en mengde av 22 mg som en ren forbindelse.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 492 (M+H, 100); smeltepunkt 164°C.

Eksempel 11

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol

Til en oppløsning av 2,0 g 2-fluor-5-nitrobenzonitril i 50 ml etylacetat ble det satt 27,0 g tinn(II)klorid.dihydrat. Blandingen ble bragt til tilbakeløp i 1½ time og tillatt avkjøling. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat i vann. Den vandige fase ble ekstrahert fire ganger med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med 4 x H₂O, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 1,40 g 4-fluor-3-cyanoanilin.

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 137 (M+H, 100).

1,4 g 4-fluor-3-cyanoanilin ble satt til 10 ml konsentrert saltsyre ved 0°C. 0,71 g natriumnitritt ble oppløst i 3 ml vann, avkjølt til 0°C og satt dråpevis til 4-fluor-3-cyanoanilinoppløsningen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 30 minutter. 6,95 g tinn(II)klorid.dihydrat ble oppløst i 4 ml konsentrert HCl. Oppløsningen ble avkjølt til 0°C og dråpevis satt til 4-fluor-3-cyanilinoppløsningen. Reaksjonsblandingen ble satt i kjøleskap over natten. Neste dag ble precipitatet isolert ved filtrering, vasket med 30 ml iskold saltoppløsning, fulgt av 30 ml 2:1 petroleter:etyleter-oppløsning. Det gule faststoff ble tørket under vakuum over natten og man oppnådde 2,5 g 4-fluor-3-cyanofenylhydrazintinnklorid.

Til en suspensjon av 0,9 g 4-fluor-3-cyanofenylhydrazintinnklorid i 15 ml eddiksyre satte man 0,5 g oksim. Reaksjonen ble bragt til tilbakeløp over natten. Den neste dag ble eddiksyren fordampet og resten fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat. Den vandige ble ekstrahert med 4 x 20 ml etylacetat. Den organiske fase ble vasket med

vann, saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Flashkromatografi ga 0,7 g 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-metyl-5-pyrazolkarboksylat som en ren forbindelse.

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 274 (M+H, 100).

5

Til en oppløsning av 70 mg acetonoxim i 6 ml DMF ble det satt 1,1 ml 1,0M kaliumtert-butoksyd i THF. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter.

En oppløsning av 0,2 g etyl-1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-metyl-5-pyrazolkarboksylat i 3 ml DMF ble satt til oksimoppløsningen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rom-

10 temperatur over natten. Den neste dag ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat og mettet ammoniumklorid i vann, vasket med saltoppløsning, 4 x H₂O, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Flashkromatografi ga 0,18 g 1-(4-isopropylidenaminooksy-3-cyanofenyl)-3-metyl-5-pyrazolkarboksylat.

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 327 (M+H, 100).

15

Til en oppløsning av 0,18 g 1-(4-isopropylidenaminooksy-3-cyanofenyl)-3-metyl-5-pyrazolkarboksylat i 5 ml etanol ble det satt 3 ml 20 %-ig HCl. Reaksjonsblandingen ble bragt til tilbakesløp i 2½ time, etanolen ble fordampet og resten fordelt mellom etylacetat og vann, vasket med 2 x H₂O, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man

20 oppnådde 0,14 g 1-(3-aminobenzisoksazol-5-yl)-3-metyl-5-pyrazolkarboksylat.

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 287 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 0,14 g etyl-1-(3-aminobenzisoksazol-5-yl)-3-metyl-5-pyrazol-

25 karboksylat i 5 ml THF ble det satt 5 ml 10 %-ig NaOH i vann. Reaksjonsblandingen

ble omrørt ved 60°C i 2 timer, THF fordampet, 10 %-ig HCl i vann ble tilsatt inntil pH-

verdien var mellom 4 og 5, hvorefter det hele ble fordelt mellom etylacetat og vann,

vasket med saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man

oppnådde 0,11 g 1-(3-aminobenzisoksazol-5-yl)-3-metyl-5-pyrazolkarboksylsyre.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 259 (M+H, 100).

30

Til en oppløsning av 55 mg pyrazolkarboksylsyren i 5 ml DMF settes 33 mg TEA, 97 mg 2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifenyl-4-ylamin og 141 mg BOP-reagens.

Reaksjonsblandingen omrøres over natten ved 50°C. Den neste dag fordeles blandingen med etylacetat og vann, vaskes med saltoppløsning, 4 x H₂O, tørkes over natriumsulfat,

35 filtreres, konsentreres og flashkromatograferes og man oppnår 85 mg amid.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 567 (M+Na, 100).

Amidet ble oppløst i 3 ml TFA. Den resulterende oppløsning ble bragt til tilbakesløp i 1 time. TFA ble fordampet, flashkromatografert og man oppnådde 60 mg tittelforbindelse som et hvitt faststoff.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 489 (M+H, 100); smeltepunkt 186°C.

5

Eksempler 12 - 14

3-(1-amino-isokinol-7-yl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-triazol (eksempel 12), 3-(4-amino-isokinol-7-yl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-triazol (eksempel 13) og 3-(isokinol-7-yl)-4-

10 **[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-triazol (eksempel 14).**

Til en oppløsning av 7,0 g 7-aminoisokinolin i 35 ml TFA ble det ved 0°C porsjonsvis tilsatt 4,02 g natriumnitritt i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C til romtemperatur i 1½ time. 3,5 ml vann ble tilsatt og derefter fulgte porsjonsvis tilsetning av 3,48 g natriumazid ved 0°C i løpet av 30 minutter. Etter tilsetningen ble

15 reaksjonsblandingen langsomt varmet opp til romtemperatur og omrørt i 1 time. 2/3-deler av TFA ble fordampet og resten avkjølt til 0°C. Natriumbikarbonat, mettet oppløsning i vann, ble dråpevis satt til resten inntil pH-verdien var rundt 8-9. Etter

ekstrahering med 4 x 60 ml metylenklorid, ble den organiske fase kombinert, vasket med vann, saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man

20 oppnådde 7,5 g 7-azidoisokinolin som et mørkebrunt faststoff.

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 171 (M+H, 100).

7,20 g 7-azidoisokinolin ble suspendert i 80 ml toluen. 6,50 g propargylaldehyd-dietylacetal ble satt til 7-azidoisokinolinsuspensjonen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den neste dag ble oppløsningsmidlet fordampet og resten bragt til flashkromatografi og man oppnådde en blanding av 10,25 g regioisomert triazolaldehyd-dietylacetal i et 3:2-forhold, bestemt ved NMR. Blandingen ble rensset ytterligere ved omkrystallisering og man oppnådde 6,50 g 1,2,3-triazol som et blekgult faststoff.

30 CI-massespektrum z (relativ intensitet) 299 (M+H, 100).

1,5 g av acetalet ble oppløst i 15 ml 50 %-ig TFA i vann. Den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den neste dag ble oppløsningsmidlet fordampet og resten fordelt mellom etylacetat og en mettet natriumbikarbonatoppløsning i vann, vasket med vann, saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 1,0 aldehyd som et hvitt faststoff.

35

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 225 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 1,0 g aldehyd i 25 ml metanol ble det satt 0,44 g natriumcyanid, 6,30 g mangan(IV)oksyd og 0,27 g eddiksyre. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den neste dag ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom Celite, og puten vasket med en 50 %-ig oppløsning av metanol i metylenklorid. Filtratet ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat i vann, vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 0,75 g karboksylat som en ren forbindelse.

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 255 (M+H, 100).

10

Til en oppløsning av 132 mg 2'-tert-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifenyl-4-ylamin i 8 ml metylenklorid ble det satt 0,6 ml 2,0M AlMe₃ i heksan. Den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 20 minutter. En oppløsning av 100 mg karboksylat i 5 ml metylenklorid ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den neste dag ble oppløsningsmidlet fjernet og 5 ml 10 %-ig HCl i vann ble tilsatt. Resten ble så gjort basisk ved tilsetning av natriumkarbonat, fordelt mellom etylacetat og vann, vasket med mettet natriumbikarbonat i vann, vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Flashkromatografrensing ga 110 mg amid som en ren forbindelse.

15

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 549 (M+Na, 100).

20 mg amid ble oppløst i 2 ml TFA. Den resulterende oppløsning ble omrørt ved 80°C i 1 time. TFA ble fordampet og resten renses ved flashkromatografi og man oppnådde 3-(isokinol-7-yl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-triazol (eksempel 14) som en ren forbindelse.

20

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 471 (M+H, 100); smeltepunkt 230°C.

Til en suspensjon av 80 mg triazol i 8 ml metylenklorid ble det satt 50 mg MCPBA. Reaksjonsblandingen ble omrørt under tilbakesløp i 1 time. Blandingen ble en klar oppløsning og ble avkjølt til romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble fjernet og resten fordelt mellom etylacetat og natriumbikarbonat som mettet oppløsning i vann, vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 65 mg av det ønskede isokinolin-N-oksyd. Til en oppløsning av 65 mg isokinolin-N-oksyd i 5 ml pyridin ble det satt 60 mg TsCl. Den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den neste dag ble oppløsningsmidlet strippet av til tørr tilstand og 3 ml etanolamin ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den neste dag ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat og vann og den

30

35

vandige fase ekstrahert med 3 x 15 ml etylacetat. Ekstraktene ble slått sammen, konsentrert og flashkromatografert og man oppnådde 50 mg tert-butylaminosulfonylforbindelse. 50 mg tert-butylaminosulfonylforbindelse ble kokt under tilbakeløp i 4 ml TFA i 1 time og TFA strippet av. Resten ble fordelt mellom 5 etylacetat og natriumbikarbonat som mettet oppløsning i vann, vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og underkastet preparativ TLC og man oppnådde

20 mg eksempel 12: 3-(1-amino-isokinol-7-yl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]-1,2,3-triazol.

10 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 486 (M+H, 100); smeltepunkt 250°C, og

6 mg eksempel 13: 3-(4-amino-isokinol-7-yl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]-1,2,3-triazol

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 486 (M+H, 100); smeltepunkt 245°C.

15 **Eksempel 15**

1-(kinol-2-ylmetyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 12.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 484 (M+H, 100); smeltepunkt 169°C.

20

Eksempel 16

1-(kinol-2-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 12.

25 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 484 (M+H, 100); smeltepunkt 181°C.

Eksempel 17

1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

30 Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 12.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 488 (M+H, 100); smeltepunkt 203°C.

Eksempel 18

35 **1-(3-aminoindazol-5-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 12.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 488 (M+H, 100); smeltepunkt 197°C.

Eksempel 19**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl(fenyl)pyrid-2-yl)-aminokarbonyl]pyrazol**

5 Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 12.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 490 (M+H, 100); smeltepunkt 188°C.

Eksempel 20**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[isokinol-7-yl)aminokarbonyl]pyrazol**

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 12.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 385 (M+H, 100); smeltepunkt 210°C.

Eksempel 21**1-(1'-aminoisokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
15 karbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 12.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 513 (M+H, 100); smeltepunkt 201°C.

Eksempel 22**20 1-(1'-aminoisokinol-7'-yl)-3-isopropyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 12.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 527 (M+H, 100); smeltepunkt 165°C.

25 Eksempel 23**1-(2',4'-diaminokinazol-6'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 12.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 515 (M+H, 100); smeltepunkt 215°C.

30

Eksempel 24**1-(4'-aminokinazol-6'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt eksempel 12.

35 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 500 (M+H, 100); smeltepunkt 205°C.

Eksempel 25**1-(1'-aminoisokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[4-(N-pyrrolidinylkarbonyl)fenylamino-karbonyl]pyrazol.trifluoreddiksyresalt**

Standard trimetylaluminium (Weinreb-protokollen) kobling av 4-karboksamidopyrrolidinofenyl-anilin med etyl-N1-pyrazol(isokinol-7-yl)-3-metyl-5-karboksylat, sur opparbeiding og rensing via silikagelkolonnekromatografi ga det ønskede, koblede produkt i et utbytte på 50%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,20 (s, 1H), 8,89 (bs, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,40 (s, 1H), 1,84 (m-4H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 426 (M+H, 100).

Isokinolinproduktet ble så omdannet til det ønskede produkt etter oksydasjon (MCPBA) og rearrangement (pTsCl:pyridin; etanolamin) som beskrevet ovenfor;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 7,98 (bs, 2H), 7,75 (dd, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,30 (b, 4H), 2,34 (s, 3H), 7,78 (b, 4H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 441 (M+H, 100).

20

Eksempel 26**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol**

25 *Fremstilling av 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylsyre.*

Metode A:

Til en suspensjon av 4-fluor-3-cyanofenylhydrazintinnklorid (20 g, 53,6 mmol) i 150 ml etanol ble det satt 1,1,1-trifluor-2,4-pentandion (8,18 g, 53,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble bragt til tilbakeløp over natten. Den neste dag ble etanolen fordampet og resten fordelt mellom etylacetat og 1N HCl. Den vandige fase ble ekstrahert med 4 x 20 ml etylacetat. Den organiske fase ble vasket med vann, saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Flashkromatografi ga 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-metylpyrazol (8 g, 56% utbytte) som ren forbindelse; MS (CI): 270 (M+H)⁺ (100%).

35

Til en oppløsning av 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-metylpyrazol (4,0 g, 14,9 mmol) i 75 ml CCl₄ ble det satt NBS (5,3 g, 29,7 mmol) og benzylperoksyd (0,2 g,

1,49 mmol). Reaksjonsblandingen ble bragt til tilbakeløp over natten. Den neste dag ble CCl₄ fordampet og resten fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat. Den organiske fase ble vasket med vann, saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Flashkromatografi ga 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-brommetylpyrazol (2,6 g, 50% utbytte) som en ren forbindelse;
5 MS (CI): 348 (M+H)⁺ (100%).

Til en oppløsning av 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-brommetylpyrazol (0,6 g, 1,72 mmol) i 10 ml DMSO ble det satt kobber(I)oksyd (0,52 g, 3,62 mmol) og 3 ml
10 vann. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60°C over natten. Den neste dag ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom Celite. Filtratet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Den organiske fase ble vasket tre ganger med vann, saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksymetylpyrazol (0,45 g, 92% utbytte) som en ren forbindelse;
15 MS (CI): 286 (M+H)⁺ (100%).

Til en oppløsning av 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksymetylpyrazol (0,45 g, 1,58 mmol) i 10 ml acetonitril ble det satt en katalytisk mengde rutheniumklorid ved 0°C, fulgt av tilsetning av en oppløsning av natriumperodat (0,71 g, 3,32 mmol) i
20 vann. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C til romtemperatur over natten. Den neste dag ble acetonitrilet fordampet og resten fordelt mellom etylacetat og vann, vasket med saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksykarbonylpyrazol (0,27 g, 57% utbytte) som en ren forbindelse;
25 MS (ES⁻): 298 (M-H)⁻ (40%).

Metode B:

Til en suspensjon av 4-fluor-3-cyanofenylhydrazintinnklorid (17 g, 50 mmol) i 200 ml eddiksyre ble det satt 4,4,4-trifluor-1-(2-furyl)-2,4-butandion (10,3 g, 50 mmol). Reaksjonsblandingen ble bragt til tilbakeløp over natten. Den neste dag ble eddiksyren fordampet og resten fordelt mellom etylacetat og vann, vasket med 1N HCl, vann og saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert, hvorefter
30 flashkromatografi ga 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-(2-furyl)pyrazol (7,0 g, 44% utbytte) som en ren forbindelse.
35 MS (CI): 322 (M+H)⁺ (100%).

Til en oppløsning av 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-(2-furyl)pyrazol (4,0 g, 12,5 mmol) i 30 ml acetonitril ble det satt 30 ml karbontetraklorid, 0,4 g rutheniumklorid og en oppløsning av natriumperiodat (11,9 g, 56,1 mmol) i 45 ml vann.

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den neste dag ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom Celite. Filtratet ble konsentrert og fordelt mellom etylacetat og 1N HCl. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksykarbonylpyrazol (2,4 g, 64% utbytte) som en ren forbindelse.

MS (ES⁻): 298 (M-H)⁻ (40%).

10

Fremstilling av 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

Til en oppløsning av 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-hydroksykarbonylpyrazol (0,2 g, 0,67 mmol) i 10 ml metylenklorid ble det satt oksalyklorid (0,84 g, 6,7 mmol) og en dråpe DMF. Den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den neste dag ble oppløsningsmidlet fordampet og resten gjenoppløst i metylenklorid og til oppløsningen ble det satt (2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminhydroklorid (0,2 g, 0,67 mmol) og DMAP (0,25 g, 2,01 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den neste dag ble metylenklorid fordampet og resten fordelt mellom etylacetat og 1N HCl, vasket med 1N HCl, mettet natriumbikarbonat, saltoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert og man oppnådde 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (0,32 g, 87% utbytte) som en ren forbindelse.

MS (ESI): 547 (M+H) (100%).

Fremstilling av 1-(3-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

Til en oppløsning av acetonoxsim (86 mg, 1,18 mmol) i 6 ml DMF ble det satt 1,18 ml 1M natrium-t-butoksyd i THF. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i ½ time, fulgt av tilsetning av en oppløsning av 1-(4-fluor-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (0,22 g, 0,39 mmol) i 4 ml DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble så fordelt mellom etylacetat og 5 %-ig HCl, vasket med 5 %-ig HCl, fire ganger med vann, saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Flashkromatografi med 30% etylacetat:heksan 1-(4-isopropylidenaminooksy-3-

35

cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol (0,19 g, 81% utbytte) som en ren forbindelse;
MS (ESI): 600 (M+H) (100%).

- 5 1-(4-isopropylidenaminooksy-3-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (0,19 g, 0,32 mmol) ble oppløst i 4 ml etanol og til denne oppløsning ble det satt 4 ml 20 %-ig HCl. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur. Det hvite precipitat ble filtrert og omkrystallisert i metanol og man oppnådde tittelforbindelsen
10 (0,14 g, 80% utbytte);
MS (ESI): 501 (M+H) (100%).

Eksempel 27

- 1-(1'-aminofthalazin-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl-
15 amino]pyrazol

Fremstilling av 3-nitro-6-styrylbenzamid

- En blanding av 2-cyano-4-nitrotoluen (10 g, 6,17 mmol), benzaldehyd (6,51 g, 6,17 mmol) og 20 g kaliumkarbonat i 200 ml MeOH ble oppvarmet til tilbakelep i 10
20 minutter. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur over 30 minutter, hvorefter precipitering av produktet var fullstendig. Produktet ble isolert ved filtrering og vasket suksessivt med 1N HCl, vann og MeOH og så tørket i luft. Det ble oppnådd 13,0 g av benzamidet med smeltepunkt 269,8°C, tydelig fra mangelen av nitriladsorpsjon ved IR og opptredenen av topper ved 3357,1, 3193,6 (-NH₂) og 1648,7 cm⁻¹ (H₂HC(=O)-);
25 LRMS (M-NO)⁺ m/z = 238.

Fremstilling av 3-amino-6-styrylbenzamid

- Nitroforbindelsen som fremstilt ovenfor (13 g, 48,41 mmol) og SnCl₂·H₂O (54,7 g, 240 mmol) ble kombinert i EtOH og oppvarmet til tilbakelep i 1 ½ time. EtOH ble fjernet
30 ved destillasjon under vakuum og derefter ble 30 %-ig NaOH tilsatt. Ekstrahering av denne suspensjon med EtOAc etterfulgt av vasking av den organiske ekstrakt med saltoppløsning, tørking over MgSO₄ og fordamping ga anilinproduktet (13,39 g);
LRMS (M+H)⁺ m/z = 239.

- 35 *Fremstilling av 3-hydrazino-6-styrylbenzamid*

Anilinet (13 g, 54,6 mmol) som fremstilt ovenfor ble oppløst i 90 ml konsentrert HCl og avkjølt til 0°C. En oppløsning av 3,94 g NaNO₂ i 45 ml vann ble tilsatt dråpevis i løpet

av 10 minutter og diazoteringsblandingen ble hensatt under omrøring ved 0-5°C i 1 time. Etter dette tidspunkt ble 39 g SnCl₂·H₂O i 170 ml vann tilsatt dråpevis til den kolde blanding i løpet av 30 minutter og så tillatt oppvarming til omgivelsestemperatur i 3 timer. Det faste produkt ble isolert ved filtrering og derefter ble filterkaken vasket med vann flere ganger og lufttørket, og man oppnådde 10,9 g hydrazin forurenset med Sn(II)-salter.

Fremstilling av etyl-3-metyl-1-(3-amino-4-styrylfenyl)-1H-pyrazol-5-karboksylat

3,2 g av fenylhydrazinet som fremstilt ovenfor og 2-N-(metoksy)imino-4-oksopentanoat (2,46 g, 13,18 mmol) i 30 ml AcCN og 5 ml AcOH ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og fortynnet med EtOAc og så vasket gjentatte ganger med mettet NaHCO₃-oppløsning inntil vaskevæskene var basiske. Blandingen ble fordampet og den mørke olje satt hen inntil krystalliseringen var fullstendig. Den størknede masse ble triturert med 8:2 AcCN:vann og så filtrert og lufttørket. Det ble oppnådd 1,38 g pyrazol med smeltepunkt 162,6°C; LRMS (M+H)⁺ m/z = 376.

Fremstilling av etyl-3-metyl-1-(3-cyano-4-styrylfenyl)-1H-pyrazol-5-karboksylat

Etyl-3-metyl-1-(3-amido-4-styrylfenyl)-1H-pyrazol-5-karboksylat (8,36 g, 22,3 mmol) i 50 ml pyridin ble avkjølt til 0°C og metansulfonylchlorid (7,67 g, 66,9 mmol) tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter. Isbadet ble fjernet og reaksjonsblandingen satt hen under omrøring i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet og resten suspendert i 200 ml 1N HCl og 60 ml MeOH. Blandingen ble omrørt heftig i 15 minutter og så filtrert, vasket med vann og lufttørket. Det ble oppnådd 6,23 g nitril med smeltepunkt 128,3°C.

Fremstilling av 3-metyl-1-(3-cyano-4-styrylfenyl)-1H-pyrazol-5-karboksylysyre

Etylesteren (7,17 g, 20 mmol) i 100 ml MeOH med 10 ml 50 %-ig NaOH-oppløsning ble oppvarmet i 2 timer ved omgivelsestemperatur. Etter dette tidsrom antydet TLC med 2:1 EtOAc:heksan at all utgangsester var forbrukt. 100 ml vann ble tilsatt og oppløsningen gjort sur til pH lik 1 ved tilsetning av konsentrert HCl. Det precipiterte produkt ble fjernet ved filtrering og så vasket med vann og lufttørket. Det ble oppnådd 5,9 g 3-metyl-1-(3-cyano-4-styrylfenyl)-1H-pyrazol-5-karboksylysyre med smeltepunkt 225,9°C.

Til 3-metyl-1-(3-cyano-4-styrylfenyl)-1H-pyrazol-5-karboksylysyre (5,6 g, 17 mmol) i 60 ml CHCl₃ og 3 ml oksalyklorid ble det satt noen få dråper DMF. Reaksjonen boblet

heftig og etter 20 minutter, etter at reaksjonen hadde gitt seg, ble oppløsningsmidlet fjernet ved destillasjon under vakuüm og pumpet på noen timer for å fjerne de siste spor av HCl. Fullstendig omdanning til syrekloridet ble vist ved TLC med 2:1 EtOAc:heksan ved omdanning av en liten prøve til etylesteren ved behandling med EtOH og sammen-

5 ligning med en tidligere fremstilt prøve.

Til 17 mmol syreklorid i 100 ml CHCl_3 og 170 mmol pyridin ble det satt 4-(2'-N-t-butylsulfamido)fenyl)anilin (5,2 g, 17,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved omgivelsestemperatur og så fortennet med 300 ml 1:1 EtOAc:n-BuCl og

10 vasket med 1N HCl inntil vaskevæskene var sure. Den organiske oppløsning ble tørket og fordampet og man oppnådde 8,12 g 3-metyl-1-(3-cyano-4-styrylphenyl)-1H-pyrazol-5-(N-(4-(2'-t-butylsulfamido)fenyl)karboksamid med smeltepunkt 130,3°C; LRMS (M+Na)⁺ m/z = 638,2.

15 *Fremstilling av 3-metyl-1-(3-cyano-4-formylphenyl)-1H-pyrazol-5-(N-(4-(2'-t-butylsulfamido)fenyl)fenyl)karboksamid*

En 200 ml MeOH-oppløsning av 3-metyl-1-(3-cyano-4-styrylphenyl)-1H-pyrazol-5-(N-(4-(2'-t-butylsulfamido)fenyl)fenyl)karboksamid ble avkjølt til -78°C og mettet med en strøm av ozon. Oppløsningen ble så spylt med en N_2 -strøm i 10 minutter og 3 ml

20 dimetylsulfid ble tilsatt. Blandingen ble tillatt oppvarming til romtemperatur og så fordampet til tørr tilstand. Resten ble oppløst i EtOAc, vasket fire ganger med vann, tørket over MgSO_4 og fordampet. Man oppnådde 3,97 g av aldehydet; LRMS (M+Na)⁺ m/z = 564,0.

25 *Fremstilling av eksempel 27*

Det ovenfor fremstilte karboksamid (0,42 g, 0,78 mmol) med hydrazinhydrat (0,15 g, 3 mmol) og AcOH (0,28 g, 4,68 mmol) i 25 ml benzen ble oppvarmet til tilbakeløp under en Dean-Stark-felle i 18 timer. Benzenoppløsningen ble avkjølt til

30 omgivelsestemperatur og vasket tre ganger med vann og derefter tørket over MgSO_4 og fordampet. Resten ble bragt på en kort kolonne av flashsilika og eluert med 1:1:0,078 EtOAc:heksan:MeOH. Det ønskede ftalazinprodukt (0,1 g) ble oppnådd i blanding med 3-metyl-1-(3-amido-4-(formylhydrazon)fenyl)-1H-pyrazol-5-(N-(4-(2'-t-butylsulfamido)fenyl)fenyl)karboksamid.

35 Denne blanding ble oppvarmet til tilbakeløp med 10 ml trifluoreddiksyre i 1 time og så fordampet. Blandingen ble separert ved reversfase-HPLC på en C_{18} -kolonne og eluert med en gradient av 20% AcCN:vann med 0,05% TFA til 100% AcCN med 0,05% TFA

i løpet av 30 minutter. Etter 9,83 minutter var 14 mg 3-metyl-1-(3-amido-4-(formylhydrason)fenyl-1H-pyrazol-5-(N-(2'-sulfamido)fenyl)fenyl)karboksyamid eluert:

HRMS (M+H)⁺ funnet: 518,1635, beregnet 518,1610.

Efter 10,76 minutter ble målforbindelsen, 2,8 mg eksempel 27, eluert:

5 HRMS (M+H)⁺ funnet: 500,1511, beregnet 500,1505.

Eksempel 28

3-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[[5-[(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyrid-2-yl]amino-karbonyl]-5-(metylsulfonylaminometyl)isoksazolin

10

Fremstilling av 3-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(azidometyl)-5-(karbometoksy)isoksazolin

5,00 g 3-cyano-4-fluorbenzaldehyd og hydroksyaminhydroklorid (2,90 g, 1,25 ekv.) ble

oppløst i 100 ml etanol og 100 ml pyridin. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur

under N₂ i 45 minutter. Oppløsningsmidlene ble fjernet og den brune olje fordelt

15 mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med saltoppløsning, tørket

over MgSO₄ og konsentrert og man oppnådde 5,03 g 3-cyano-4-fluorbenzaldehydoksim.

CI-massespektrum z (relativ intensitet) 165 (M+H, 100).

10,7 g natriumazid ble satt til en oppløsning av 20,0 g metyl-(2-brommetyl)akrylat i 200

20 ml DMSO. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 2 timer. Reaksjons-

blandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket

med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert og man oppnådde 14,1 g metyl-(2-azidometyl)akrylat.

25 Til en oppløsning av 4,30 g 3-cyano-4-fluorbenzaldehydoksim i 150 ml CH₂Cl₂ ble det satt

4,33 g metyl-(2-azidometyl)akrylat. Blandingen ble avkjølt til 0°C i et isbad, fulgt av

dråpevis tilsetning av 66 ml 0,67M vandig NaOCl-oppløsning under heftig omrøring.

Efter tilsetningen ble reaksjonsblandingen langsomt varmet opp til romtemperatur (2

timer). Blandingen ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og

30 konsentrert. Det resulterende faststoff ble renset ved kromatografi på silikagel med

CH₂Cl₂ og man oppnådde 2,45 g 3-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(azidometyl)-5-(karbo-

metoksy)isoksazolin som en ren forbindelse.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,97 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,87-3,46 (m,
35 4H) ppm;

NH₃-CI-massespektrum z (relativ intensitet) 321 [(M+NH₄)⁺, 100].

Fremstilling av 3-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(aminometyl)-5-(karbometoksy)isoksazolin.hydrokloridsalt

Til en oppløsning av 2,14 g 3-[3-cyano-4-fluorfenyl]-5-(azidometyl)-5-(karbometoksy)-isoksazolin i 50 ml THF ble det satt 1,45 ml trietylfosfitt. Blandingen ble kokt under
 5 tilbakeløp under N₂ i 5 timer. THF ble fjernet og resten oppløst i EtOAc og vasket med vann og saltoppløsning. Den ble tørket over MgSO₄ og konsentrert til en gul olje. Denne olje ble så oppløst i 30 ml 4N HCl i dioksan og kokt under tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og eter tilsatt. Det dannede precipitat ble filtrert og tørket og man oppnådde 1,15 g hydrokloridsalt.

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,36 (bs, 2H), 8,21 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 4,02-3,80 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,37 (m, 2H) ppm;
 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 279,9 (M+H, 100).

15 *Fremstilling av 3-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(metylsulfonylaminometyl)-5-(karbometoksy)isoksazolin.*

Til en oppløsning av 1,15 g 3-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(aminometyl)-5-(karbometoksy)-isoksazolin.hydrokloridsalt i 50 ml CH₂Cl₂ ble det satt 1,27 ml trietylamin og 0,31 ml metansulfonylchlorid. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 1 time. Opp-
 20 løsningsmidlet ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med vann, 1N vandig HCl og mettet, vandig NaHCO₃. Den ble tørket over MgSO₄ og konsentrert til 1,13 g gult faststoff.

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,92 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 4,82 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76-3,60 (m, 4H), 3,03 (s, 3H) ppm;
 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 377,9 (M+H, 100).

Fremstilling av 3-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(metylsulfonylaminometyl)-5-(hydroksykarbonyl)isoksazolin

30 Til 1,13 g av en oppløsning av 3-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(metylsulfonylaminometyl)-5-(karbometoksy)isoksazolin i 50 ml THF ble det satt 3,50 ml 1N vandig LiOH-oppløsning. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i ½ time. Oppløsningsmidlet ble fjernet, det resulterende materialet fortynnet med vann og surgjort med konsentrert HCl. Det ble så ekstrahert med EtOAc og den organiske oppløsning tørket over MgSO₄
 35 og konsentrert til 0,98 g lysegult skum.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,17 (m, 2H), 7,56 (t, 1H), 3,98-3,79 (m, 2H), 3,69 (bs, 2H),
3,01 (s, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 339,8 (M-H, 100).

5 *Fremstilling av 3-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-[[5-[(2'-t-butylaminosulfonyl)fenyl]pyrid-2-yl]aminokarbonyl]-5-(metylsulfonylaminometyl)isoksazolin*

Til en oppløsning av 0,33 g 3-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(metylsulfonylaminometyl)-5-(hydroksykarbonyl)isoksazolin i 15 ml CH₃CN ble det satt 0,22 ml oksalyklorid, fulgt av noen få dråper DMF. Blandingen ble kokt under tilbakeløp under N₂ i 1 time.

- 10 Oppløsningsmidlet ble fjernet, toluen tilsatt og så fjernet til tørr tilstand. Det resulterende faststoff ble tørket under vakuum. Det ble så oppløst i 20 ml CH₂Cl₂ og 0,30 g [2-(t-butylaminosulfonyl)fenyl]-2-aminopyridin ble tilsatt fulgt av 0,30 g DMAP. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 16 timer. Den ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med vann og saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og
15 konsentrert. Det resulterende faststoff ble rensert ved kromatografi på silikagel med 1:1 EtOAc:CH₂Cl₂ og man oppnådde 0,11 g av det ønskede produkt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,43 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,98-7,83
(m, 3H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 2H), 5,81 (t, 1H), 4,06 (s, 1H),
20 3,82 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 629,0 (M+H, 100).

Fremstilling av 3-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[[5-[(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyrid-2-yl]aminokarbonyl]-5-(metylsulfonylaminometyl)isoksazolin

- 25 Til en oppløsning av 28,0 mg acetonoxsim i 2 ml DMF ble det satt 0,44 ml 1,0M kalium-tert-butoksy i THF ved hjelp av en sprøyte. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter og en oppløsning av 0,16 g 3-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-[[5-[(2'-t-butylaminosulfonyl)fenyl]pyrid-2-yl]aminokarbonyl]-5-(metylsulfonylaminometyl)isoksazolin i 2 ml DMF ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble
30 omrørt ved romtemperatur over natten. Vandig NH₄Cl ble tilsatt for å quenche reaksjonsoppløsningen. Blandingen ble helt i vann og ekstrahert med EtOAc. Den organiske oppløsning ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert til en olje.

- 35 Denne olje ble oppløst i 8 ml etanol og 2 ml metanol. 2 ml 18 %-ig vandig HCl ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 80°C i 2 timer. Oppløsningsmidlene ble fjernet og

resten oppløst i CH₃CN og renset ved C₁₈-reversfase-HPLC og eluert med 0,05% TFA i H₂O:CH₃CN og man oppnådde 50 mg hvitt faststoff som TFA-salt.
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 641,9 (M+H, 100).

5 Faststoffet ovenfor ble kokt under tilbakeløp med 5 ml TFA under N₂ i ½ time. Oppløsningsmidlene ble fjernet og resten oppløst i CH₃CN og renset ved C₁₈-reversfase-HPLC og eluert med 0,05% TFA i H₂O:CH₃CN og man oppnådde 31 mg hvitt faststoff som TFA-salt.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,70-7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 3,98-3,50 (m, 4H), 2,98 (s, 3H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 585,8 (M+H, 100).

15 Eksempel 29

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2-fluor-4-morfolinofenyl)-aminokarbonyl]pyrazol

Fremstilling av 2-fluor-4-morfolinoanilin

20 En oppløsning v 10,0 ml 2,4-difluornitrobenzen og 17,4 ml morfolin i 100 ml THF ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 2 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet og resten fordelt mellom EtOAc og vann. Det organiske sjikt ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Det resulterende faststoff ble renset ved kromatografi på silikagel med 20-50% EtOAc i heksan og man oppnådde 18,1 g 4-fluor-2-morfolino-
25 nitrobenzen og 1,81 g 2-fluor-4-morfolinonitrobenzen.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 227,1 (M+H, 100).

1,80 g 2-fluor-4-morfolinonitrobenzen ble oppløst i 100 ml metanol og 94 mg 10 %-ig Pd/C ble tilsatt. Blandingen ble anbragt i en hydrogenator under 45 psi i 2½ time. Reak-
30 sjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite og vasket med metanol. Filtratet ble konsentrert og man oppnådde 1,51 g faststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,76-6,54 (m, 3H), 3,84 (t, 4H), 3,45 (bs, 2H), 3,02 (t, 4H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 197,1 (M+H, 100).

Fremstilling av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-4-morfolinofenyl)aminokarbonyl]pyrazol.

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazol-karboksylsyre og 2-fluor-4-morfolinoanilin som TFA-salt ved samme prosedyre som
5 beskrevet i eksempel 26.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,77-7,48 (m, 4H), 6,81-6,75 (m,
2H), 3,77 (t, 4H), 3,15 (t, 4H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 491,2 (M+H, 100).

10

Eksempel 30

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-(2'-isopropylimidazol-1'-yl)-fenyl]aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte som TFA-salt.

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,79-7,56 (m, 7), 3,28
(m, 1H), 1,39 (d, 6H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 496,3 (M+H, 100).

Eksempel 31

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-(2'-etylimidazol-1'-yl)fenyl]-aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte som TFA-salt.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,79-7,56 (m, 7), 3,00
25 (q, 2H), 1,29 (t, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 482,8 (M+H, 100).

Eksempel 32

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-dimetylaminometyl)-imidazol-1'-yl]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol

Fremstilling av 4-[(2'-dimetylaminometyl)-imidazol-1'-yl]anilin

Til en oppløsning av 7,87 g 4-fluornitrobenzen og 5,90 g 2-imidazol-karboksaldehyd i
35 60 ml DMF ble satt til 9,26 g K₂CO₃. Blandingen ble oppvarmet til 80°C under N₂ i 16 timer. Blandingen ble helt i vann og precipitateret og man oppnådde 6,70 g gult faststoff. Filtratet ble så ekstrahert med EtOAc og det organiske sjikt vasket med salt-

oppløsning, tørket over MgSO_4 og konsentrert til 5,40 g gult faststoff. Begge satsene ble identifisert til å være 4-[(2'-karboksaldehyd)imidazol-1'-yl]nitrobenzen.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 218 (M+H, 100).

- 5 En blanding av 3,00 g 4-[(2'-karboksaldehyd)imidazol-1'-yl]nitrobenzen og 32 ml 40 %-ig vandig dimetylaminoppløsning i 50 ml metanol ble omrørt ved romtemperatur under N_2 i ½ time. 1,56 g NaBH_4 ble tilsatt porsjonsvis. Etter at tilsetningen var ferdig, ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 56°C i 2 timer. Saltoppløsningen ble satt til reaksjonsblandingen og den ble så ekstrahert med CH_2Cl_2 . Den organiske oppløsning
- 10 ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO_4 og konsentrert og man oppnådde 1,96 g 4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]nitrobenzen.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 247,2 (M+H, 100).

- 1,96 g 4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]nitrobenzen ble oppløst i 100 ml
- 15 metanol og 0,20 g 10 %-ig PD/C ble tilsatt. Blandingen ble anbragt i en hydrogenator ved 30 psi i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite og vasket med metanol. Filtratet ble konsentrert. Det ble så rensert ved kromatografi på silikagel med 20% metanol i CH_2Cl_2 og man oppnådde 1,30 g 4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]anilin.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,25 (dd, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 3,82 (bs, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,24 (s, 6H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 217,2 (M+H, 100).

- 25 *Fremstilling av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol*
Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazol-karboksytsyre og 4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]anilin som et TFA-salt ved samme prosedyre som beskrevet i eksempel 26.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,56 (m, 5), 7,36 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,00 (s, 6H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 511,2 (M+H, 100).

Eksempel 33**1-(3'-aminobenzisokszazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-metoksymetyl)imidazol-1'-yl]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol**5 *Fremstilling av 4-(2'-metoksymetyl)imidazol-1'-yl]anilin*

3,00 g 4-[(2'-karboksaldehyd)imidazol-1'-yl]nitrobenzen ble oppløst i 50 ml metanol. 1,56 g NaBH₄ ble tilsatt porsjonsvis. Etter at tilsetningen var ferdig, ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur under N₂ i 12 timer. Metanolen ble fjernet og vann tilsatt. Det dannede precipitat ble filtrert og tørket og man oppnådde 1,90 g 4-[(2'-

10 hydroksymetyl)imidazol-1'-yl]nitrobenzen.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,39 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,60 (t, 1H), 4,48 (d, 2H);

AP-massespektrum z (relativ intensitet) 220,1 (M+H, 100).

15

1,70 g 4-[(2'-hydroksymetyl)imidazol-1'-yl]nitrobenzen ble oppløst i CH₂Cl₂. 1,62 ml trietylamin ble tilsatt, fulgt av 0,76 ml metansulfonylchlorid. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 2½ time. Oppløsningsmidlet ble fjernet. Resten ble oppløst i 100 ml metanol og 10 ml 20 %-ig NaOMe-oppløsning i metanol ble tilsatt. Reaksjons-

20 blandingen ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 12 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet. Resten ble fordelt mellom vann og CH₂Cl₂. Den organiske oppløsning ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert og man oppnådde 1,60 g 4-[(2'-metoksymetyl)imidazol-1'-yl]nitrobenzen.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,39 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,20 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,42 (s, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 234,1 (M+H, 100).

1,78 g 4-[(2'-metoksymetyl)imidazol-1'-yl]nitrobenzen ble oppløst i 100 ml metanol og

30 0,20 g 10 %-ig Pd/C ble tilsatt. Blandingen ble anbragt i en hydrogenator under 40 psi i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite og vasket med metanol. Filtratet ble konsentrert. Det ble så rensert ved kromatografi på silikagel med 5% metanol i CH₂Cl₂ og man oppnådde 0,67 g 4-[(2'-metoksymetyl)imidazol-1'-yl]anilin.

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,18 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,96 (bs, 2H), 3,35 (s, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 204,2 (M+H, 100).

Fremstilling av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-metoksymetyl)imidazol-1'-yl]]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazol-
5 karboksylsyre og 4-[(2'-metoksymetyl)imidazol-1'-yl]anilin som et TFA-salt ved
samme prosedyre som beskrevet i eksempel 26.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,69 (m,
3H), 7,57 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,36 (s, 3H) ppm;

10 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 498,2 (M+H, 100).

Eksempel 34

**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-dimetylaminometyl)-
imidazol-1'-yl]-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol**

15

Fremstilling av 4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]-2-fluoranilin

1,00 g 2-imidazol-karboksaldehyd og 10 ml 40 %-ig vandig dimetylaminoppløsning i 10
ml metanol ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i ½ time. 1,18 g NaBH₄ ble tilsatt
porsjonsvis. Etter at tilsetningen var ferdig, ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 56°C
20 i 2 timer. Saltoppløsning ble satt til reaksjonsblandingen og den ble så ekstrahert med
CH₂Cl₂. Den organiske oppløsning ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄
og konsentrert til 2-(dimetylaminometyl)imidazol som en gul olje.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,97 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,28 (s, 6H) ppm.

25

Oljen ovenfor ble oppløst i 10 ml DMF og 10,5 ml 1M oppløsning av KO-T-Bu i THF
ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i ½ time. Den ble så satt
dråpevis til en oppløsning av 1,14 ml 2,4-difluornitrobenzen i 10 ml DMF. Den resul-
terende blanding ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 2 timer. Blandingen ble helt i
30 vann og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble vasket med saltoppløsning,
tørket over MgSO₄ og konsentrert til en gul olje. Det resulterende materialet ble rensert
ved kolonnekromatografi på silikagel med EtOAc og man oppnådde 1,11 g av 1:5-
blanding av 2-fluor-4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]nitrobenzen og 4-fluor-2-
[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]nitrobenzen.

35 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 265,2 (M+H, 100).

Blandingen ovenfor ble oppløst i 100 ml metanol og 0,15 g 10 %-ig PD/C ble tilsatt. Blandingen ble anbragt i en hydrogenator under 40 psi i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite og vasket med metanol. Filtratet ble konsentrert. De to regio-

- 5 H₂O:CH₃CN og man oppnådde 80 mg 4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]-2-fluoranilin og 0,48 g 2-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]-4-fluoranilin.
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 235,2 (M+H, 100).

Fremstilling av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-dimetyl-

- 10 *aminometyl)imidazol-1'-yl]]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol*

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazol-karboksylysyre og 4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]-2-fluoranilin som et TFA-salt ved samme prosedyre som beskrevet i eksempel 26.

- 15 ¹H-NMR (acetone-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,20-8,09 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,05 (s, 6H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 529,2 (M+H, 100).

Eksempel 35

- 20 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-metoksy-4-(2'-metyl-imidazol-1'-yl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol**

Fremstilling av 2-metoksy-4-(2'-metylimidazol-1'-yl)anilin

- 25 En oppløsning av 2,03 g 5-fluor-2-nitrofenol og 2,14 g 2-metylimidazol i 50 ml CH₃CN ble omrørt under tilbakeløp under N₂ i 16 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet og resten renses ved kromatografi på silikagel med 0 → 10% MeOH i CH₂Cl₂ og man oppnådde 2,21 g 5-(2'-metylimidazol-1'-yl)-2-nitrofenol.
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 220,1 (M+H, 100).

- 30 1,16 g 5-(2'-metylimidazol-1'-yl)-2-nitrofenol ble oppløst i 30 ml DMF. Til denne oppløsning ble det satt 0,92 g K₂CO₃ og 0,33 ml iodmetan og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i 100 ml vann og ekstrahert med 4 x 50 ml EtOAc, tørket over MgSO₄ og konsentrert og man oppnådde 0,25 g 2-metoksy-4-(2'-metylimidazol-1'-yl)nitrobenzen.
35 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 234,2 (M+H, 100).

0,25 g 2-metoksy-4-(2'-metylimidazol-1'-yl)nitrobenzen ble oppløst i 20 ml metanol og 29,3 mg 10 %-ig Pd/C ble tilsatt. Blandingen ble anbragt i en hydrogenator under 40 psi i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og vasket med metanol. Filtratet ble konsentrert og man oppnådde 0,27 g av tittelforbindelsen.

5

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,32 (s, 3H, CH₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (bs, 2H, NH₂), 6,68 (t, 1H, J=1,8 Hz, aromatisk H), 6,72 (m, 2H, aromatisk H), 6,95 (d, 1H, J=1,4 Hz, imidazol H), 6,99 (d, 1H, J=1,1 Hz, imidazol H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 204,2 (M+H, 100).

10

Fremstilling av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[2'-metoksy-4-(2'-metylimidazol-1'-yl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazol-karboksylysyre og 2-metoksy-4-(2'-metylimidazol-1'-yl)anilin som et TFA-salt ved de prosedyrer som er beskrevet i eksempel 26.

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,53 (s, 3H, CH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 7,17 (dd, 1H, J=10,0 Hz, J_{1,5} Hz, aromatisk H), 7,35 (d, 1H, J=1,4 Hz, aromatisk H), 7,58 (d, 1H, J=8,8 Hz, aromatisk H), 7,60 (s, 1H, pyrazol H), 7,65 (d, 1H, J=1,5 Hz, aromatisk H), 7,76 (d, 1H, J=1,8 Hz, imidazol H), 7,87 (d, 1H, J=1,8 Hz, imidazol H), 7,90 (bs, 1H, NH), 8,11 (d, 1H, J=1,4 Hz, aromatisk H), 10,15 (bs, 1H, CF₃CO₂H) ppm;

20

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 498,3 (M+H, 100).

25 **Eksempel 36**

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-isopropylimidazol-1'-yl)-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

30

¹H-NMR (aceton-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,82-7,56 (m, 7H), 3,33 (m, 1H), 1,40 (d, 6H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 514,2 (M+H, 100).

Eksempel 37

35

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-etylimidazol-1'-yl)-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ 9,99 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80-7,57 (m, 7H), 3,04 (q, 2H), 1,30 (t, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 500,2 (M+H, 100).

5

Eksempel 38

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[(2'-etylimidazol-1'-yl)-2-fluorfenyl]-aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

10

¹H-NMR (aceton-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,72-7,48 (m, 6H), 7,03 (s, 1H), 3,04 (q, 2H), 2,73 (q, 2H), 1,31 (tt, 6H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 460,2 (M+H, 100).

15 **Eksempel 39**

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[(2'-metoksymetyl)imidazol-1'-yl]-fenyl]aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

20 ¹H-NMR (DMSO) δ 10,82 (s, 1H), 8,02-7,75 (m, 5H), 7,62-7,48 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,30 (s, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 458,3 (M+H, 100).

Eksempel 40

25 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

30 ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,89 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,58 (dd, 2H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,28 (d, 5H), 6,96 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,78 (q, 2H), 1,37 (t, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 471,3 (M+H, 100).

Eksempel 41

35 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[(2'-metyl)benzimidazol-1'-yl]fenyl]-aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,57-7,30 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 2,76 (q, 2H), 1,31 (t, 3H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 478,2 (M+H, 100).

5

Eksempel 42

**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-etylimidazol-1'-ylfenyl)amino-
karbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

10

¹H-NMR (aceton-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,64 (m, 5H), 7,50 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,02 (q, 2H), 2,75 (q, 2H), 1,30 (tt, 6H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 442,2 (M+H, 100).

15 **Eksempel 43**

**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-(2'-etylimidazol-1'-yl)-2,5-difluor-
fenyl]aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

20 ¹H-NMR (aceton-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,30-8,24 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,85-7,63 (m, 4H),
7,51 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,40 (bs, 2H), 2,70 (q, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,26
(t, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 464,2 (M+H, 100).

25 **Eksempel 44**

**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2-fluor-4-morfolinofenyl)amino-
karbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

30 ¹H-NMR (aceton-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 6,92 (s,
1H), 6,78 (m, 2H), 4,07 (bs, 2H), 3,77 (t, 4H), 3,14 (t, 4H), 2,70 (q, 2H),
1,28 (t, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 451,2 (M+H, 100).

Eksempel 45**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-isopropylimidazol-1'-ylfenyl)amino-karbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

5

¹H-NMR (aceton-d₆) δ 10,15 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,70-7,59 (m, 5H), 7,48 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,74 (q, 2H), 1,39 (d, 6H), 1,30 (t, 3H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 456,3 (M+H, 100).

10 **Eksempel 46****1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)-2-fluorfenyl]-aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

15 ¹H-NMR (aceton-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,71-7,48 (m, 6H), 7,04 (s, 1H), 2,72 (q, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,31 (t, 3H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 446,2 (M+H, 100).

Eksempel 4720 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-amino-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,49 (t, 1H), 7,26 (tt, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 2,71 (q, 2H), 1,28 (t, 3H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 540,2 (M+Na, 100).

Eksempel 4830 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-nitro-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,91 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,50 (bs, 2H), 2,71 (q, 2H), 1,25 (t, 3H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 548,2 (M+H, 100).

Eksempel 49**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)fenyl]amino-karbonyl]pyrazol**

5 Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 3H), 7,68-7,61 (m, 5H), 7,48 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 2,74 (q, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,29 (t, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 428,2 (M+H, 100).

10

Eksempel 50**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2-dimetyl-4-(N-pyrrolidinkarbonyl)-fenyl]aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

15

¹H-NMR (aceton-d₆) δ 9,31 (bs, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,70 (bs, 2H), 3,53 (bs, 4H), 2,73 (q, 2H), 2,62 (s, 5H), 1,92 (bs, 4H), 1,30 (t, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 488,0 (M+H, 100).

20

Eksempel 51**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2-pyrrolidino-4-(N-pyrrolidino-karbonyl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,19 (bs, 4H), 2,64 (q, 2H), 1,78 (m, 8H), 1,24 (t, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 513,9 (M+H, 100).

30

Eksempel 52**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl]-aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

35

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,35 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,64 (bs, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,76 (q, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,28 (t, 3H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 463,0 (M+H, 100).

5

Eksempel 53

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2' aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,63-7,44 (m, 5H), 7,40-7,23 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,67 (q, 2H), 1,25 (t, 3H) ppm;
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 542,9 (M+Na, 100).

15 **Eksempel 54**

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[5-[(2'-metylsulfonyl)fenyl]pyrimid-2-yl]-aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,13 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 1,29 (t, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 525,9 (M+Na, 100).

25 **Eksempel 55**

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78-7,61 (m, 3H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 1,28 (t, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 541,9 (M+Na, 100).

Eksempel 56**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[5-[(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyrid-2-yl]-aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som mesylatsalt.

5

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,51 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 2,83 (q, 2H), 1,39 (t, 3H) ppm;

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 502,0 (M+H, 100).

10

Eksempel 57**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[[[(2'-metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]-aminokarbonyl]tetrazol**15 *Fremstilling av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-tetrazolkarboksylat*

Til en suspensjon av 5,20 g 2-fluor-5-nitrobenzonitril i 150 ml etanol ble det satt 1,00 g 5 %-ig Pd/C. Reaksjonsblandingen ble anbragt i en hydrogenator under 50 psi i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite og filtratet fordampet og man oppnådde 4,25 g 5-amino-2-fluorbenzonitril.

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,75 (bs, 2H, NH₂), 6,83 (m, 2H, aromatisk H), 6,99 (m, 1H, aromatisk H).

GC-massespektrum z (relativ intensitet) 137 (M+H, 100).

25 Til en oppløsning av 3,75 g 5-amino-2-fluorbenzonitril og 4,22 ml Et₃N i 100 ml CH₂Cl₂ ble det satt 3,08 ml etyloksalyklorid dråpevis i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 1½ time. Reaksjonsblandingen ble vasket med 2 x 50 ml vann og 1 x 50 ml saltoppløsning, filtrert gjennom faseseparasjonspapir og fordampet. Resten ble oppløst i 20 ml CH₂Cl₂ og 100 ml heksan ble tilsatt. Oppløsningen ble tillatt henstand ved romtemperatur over helgen. Precipitatet ble filtrert fra, skyllet med heksan og tørket under vakuum og man oppnådde 5,43 g 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-oksoeddiksyreetylester.

35

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,44 (t, 3H, J=7,2 Hz, OCH₂CH₃), 4,44 (q, 2H, J=7,0 Hz, OCH₂CH₃), 7,26 (t, 1H, J=3,8 Hz, aromatisk H), 7,82 (m, 1H, aromatisk H), 8,04 (m, 1H, aromatisk H), 8,97 (bs, 1H, NH);

DCI-massespektrum z (relativ intensitet) 237,1 (M+H, 6,6), 254,0 (M+Na, 100).

En oppløsning av 10,89 g trifenyfosfin i 100 ml CCl₄ ble omrørt ved 0°C i 30 minutter. 4,86 g 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-oksoeddiksyreetyler i 50 ml CCl₄ ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt under tilbakeløp under N₂ i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og precipitatet filtrert av. Filtratet ble fordampet og oppløst i 200 ml CH₃CN. 1,34 g natriumazid ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur under N₂ i 16 timer. Oppløsningsmidlet ble fordampet og resten tatt opp i 100 ml EtOAc. Den organiske oppløsning ble vasket med 2 x 50 ml vann og 1 x 50 ml saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og fordampet. Det urene materialet ble renset ved silikagelkromatografi og eluering med CH₂Cl₂ og man oppnådde 1,85 g tittelforbindelse.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,44 (t, 3H, J=7,1 Hz, OCH₂CH₃), 4,50 (q, 2H, J=7,1 Hz, OCH₂CH₃), 7,47 (t, 1H, J=3,8 Hz, aromatisk H), 7,81 (m, 1H, aromatisk H), 7,87 (m, 1H, aromatisk H).

Fremstilling av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]aminokarbonyl]tetrazol

Til en oppløsning av 0,23 g [(2'-metylaminosulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]amin i 15 ml vannfri CH₂Cl₂ ble det satt 1,60 ml 2M trimetylaluminium i heptan. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 15 minutter. En oppløsning av 0,20 g 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-tetrazolkarboksylat i 10 ml vannfri CH₂Cl₂ ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur under N₂ i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble quenchet med 5 ml 1N HCl og fortynnet med 30 ml CH₂Cl₂. Den organiske oppløsning ble vasket med 2 x 25 ml vann og 1 x 25 ml saltoppløsning, filtrert gjennom faseparasjonspapir og fordampet og man oppnådde 0,21 g 1-(3'-cyano-4'-fluorfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]aminokarbonyl]tetrazol.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 479,1 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 59,3 mg acetonoxim i 5 ml vannfri DMF ble det satt 1,20 ml 1M kalium-tert-butoksyd i THF og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 15 minutter. En oppløsning av 0,19 g 1-(3'-cyano-4'-fluorfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]aminokarbonyl]tetrazol i 10 ml vannfri DMF ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur under N₂ i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble quenchet med mettet, vandig NH₄Cl, helt i 50 ml vann og ekstrahert med 3 x 50 ml EtOAc. Den sammenslåtte, organiske oppløsning ble vasket med 2 x 25 ml vann og

1 x 25 ml saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og fordampet. Det urene materialet ble rensert ved silikagelkromatografi og eluert med 2% MeOH i CH₂Cl₂ og man oppnådde 0,11 g hvitt faststoff. Til en suspensjon av 0,10 g av dette faststoff i 10 ml EtOAc ble det satt 4 ml 18 %-ig vandig HCl. Oppløsningen ble omrørt ved 80°C under N₂ i 1 time og så avkjølt til romtemperatur. Det resulterende precipitat ble filtrert og tørket under vakuu og man oppnådde 71,7 mg 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[[2'-metylsulfonyl]-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]aminokarbonyl]tetrazol.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,93 (s, 3H, CH₃), 6,66 (bs, 2H, NH₂), 7,25 (d, 1H, J=9,8 Hz, aromatisk H), 7,41 (t, 2H, J=8,0 Hz, aromatisk H), 7,70 (m, 3H, aromatisk H), 7,77 (t, 1H, J=6,2 Hz, aromatisk H), 7,89 (d, 1H, J=9,0 Hz, aromatisk H), 8,09 (d, 1H, J=6,6 Hz, aromatisk H), 8,20 (s, 1H, aromatisk H), 11,26 (s, 1H, NH);

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 492,1 (M-H, 100).

58,2 mg 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[[2'-metylsulfonyl]-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]aminokarbonyl]tetrazol ble oppløst i 20 ml MeOH og en oppløsning av 1,18 ml 0,1M metansulfonsyre i THF ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under N₂ i 2 timer og så fordampet. Resten ble oppløst i vann og fordampet og man oppnådde 55,6 mg tittelforbindelse som mesylatsalt.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,37 (s, 3H, CH₃SO₃H), 2,93 (s, 3H, CH₃), 7,26 (d, 1H, J=7,6 Hz, aromatisk H), 7,40 (d, 1H, J=9,1 Hz, aromatisk H), 7,42 (d, 1H, J=11,1 Hz, aromatisk H), 7,72 (m, 3H, aromatisk H), 7,78 (m, 1H, aromatisk H), 7,89 (dd, 1H, J=9,0 Hz, J=2,0 Hz, aromatisk H), 8,10 (d, 1H, J=7,9 Hz, aromatisk H), 8,21 (d, 1H, J=1,9 Hz, aromatisk H), 11,27 (s, 1H, CH₃SO₃H);

APCI-massespektrum z (relativ intensitet) 494,1 (M+H);

HRMS (Q-TOF) beregnet 494,104677, funnet 494,105900.

Eksempel 58

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)fenyl]aminokarbonyl]tetrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6,65 (bs, 2H, NH₂), 7,62 (d, 2H, J=9,1 Hz, aromatisk H), 7,70 (d, 1H, J=8,8 Hz, aromatisk H), 7,75 (d, 1H, J=2,2 Hz, aromatisk H),

7,86 (d, 1H, J=2,2 Hz, imidazol H), 7,93 (dd, 1H, J=9,0 Hz, J=2,0 Hz, imidazol H), 8,00 (d, 2H, J=9,1 Hz, aromatisk H), 8,19 (d, 1H, J=2,2 Hz, aromatisk H), 11,72 (s, 1H, CF₃CO₂H);

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 402,2 (M+H, 100).

5

Eksempel 59

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]tetrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6,65 (bs, 2H, NH₂), 7,27 (bs, 2H, NH₂), 7,30 (d, 1H, J=7,3 Hz, aromatisk H), 7,38 (d, 2H, J=8,4 Hz, aromatisk H), 7,59 (m, 2H, aromatisk H), 7,38 (d, 2H, J=8,4 Hz, aromatisk H), 7,59 (m, 2H, aromatisk H), 7,71 (d, 1H, J=9,1 Hz, aromatisk H), 7,77 (d, 2H, J=8,4 Hz, aromatisk H), 7,90 (d, 1H, J=8,8 Hz, aromatisk H), 8,20 (s, 1H, aromatisk H), 7,90 (d, 1H, J=8,8 Hz, aromatisk H), 8,20 (s, 1H, aromatisk H), 11,49 (s, 1H, CF₃CO₂H);

15

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 474,9 (M-H, 100).

Eksempel 60

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2-fluor-4-(N-pyrrolidinkarbonyl)fenyl)amino-karbonyl]tetrazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,83 (m, 4H, CH₂), 3,39 (t, 2H, J=6,2 Hz, CH₂), 3,45 (t, 2H, J=6,4 Hz, CH₂), 6,65 (bs, 2H, NH₂), 7,39 (d, 1H, J=8,5 Hz, aromatisk H), 7,47 (dd, 1H, J=11,0 Hz, J=1,8 Hz, aromatisk H), 7,70 (d, 2H, J=8,7 Hz, aromatisk H), 7,86 (dd, 2H, J=9,2 Hz, J=1,8 Hz, aromatisk H), 8,20 (d, 1H, J=1,8 Hz, aromatisk H), 11,25 (s, 1H, CF₃CO₂H);

30

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 436,8 (M+H, 100);

HRMS (Q-TOF) beregnet: 437,148590, observert: 437,149700.

Eksempel 61

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2-(N-pyrrolidino)-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)-fenyl)aminokarbonyl]tetrazol

35

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte som TFA-salt.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,84 (m, 8H, CH₂), 3,17 (m, 4H, CH₂), 3,41 (m, 4H, CH₂), 6,95 (d, 1H, J=7,7 Hz, aromatisk H), 7,02 (s, 1H, aromatisk H), 7,46 (t, 1H, J=8,4 Hz, aromatisk H), 7,71 (d, 2H, J=8,7 Hz, aromatisk H), 7,86 (dd, 2H, J=8,8 Hz, J=1,8 Hz, aromatisk H), 8,20 (d, 1H, J=2,2 Hz, aromatisk H), 10,69 (s, 1H, CF₃CO₂H);

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 488,1 (M+H, 100).

Eksempel 62

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-5-[[2'-aminosulfonyl]-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]amino-karbonyl]tetrazol.trifluoracetatsalt

Fremstilling av etyl-1-(isokinol-7'-yl)-5-tetrazolkarboksylat

7-aminoisokinolin (4,81 g, 33,4 mmol) ("J. Chem. Soc.", 1951, 2851) ble oppløst i 100 ml diklormetan under en nitrogenatmosfære. Trietylamin (5,60 ml, 40,2 mmol, 1,2 ekv.) ble satt til isokinolinoppløsningen. Etyloksalyklorid (4,10 ml, 36,7 mmol, 1,1 ekv.) ble tilsatt dråpevis over 30 minutter og reaksjonsblandingen omrørt i 60 minutter ved omgivelsestemperatur. Oppløsningen ble fortynnet med 100 ml diklormetan, vasket med 2 x 50 ml vann og 1 x 50 ml saltoppløsning, filtrert gjennom faseseparasjonspapir og fordampet til et blekgult faststoff. Dette faststoff ble oppløst i 50 ml diklormetan og 100 ml heksaner ble tilsatt. Det resulterende precipitat ble isolert ved filtrering og tørket under vakuu og man oppnådde [(isokinol-7'-yl)amino]oksoeddiksyre.etylester som et hvitaktig faststoff (7,60 g, 93% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,47 (t, 3H, J=7,1 Hz, OCH₂CH₃), 4,47 (q, 2H, J=7,2 Hz, OCH₂CH₃), 7,63 (d, 1H, J=5,5 Hz, aromatisk H), 7,78 (dd, 1H, J=8,9 Hz, J=2,0 Hz, aromatisk H), 7,86 (d, 1H, J=8,8 Hz, aromatisk H), 8,50 (d, 1H, J=1,9 Hz, aromatisk H), 8,52 (d, 1H, J=5,8 Hz, aromatisk H), 9,13 (bs, 1H, NH), 9,27 (s, 1H, aromatisk H);

C₁₃H₁₂N₂O₃ 244,25

En oppløsning av trifenylfosfin (17,65 g, 67,3 mmol, 2 ekv.) i 500 ml karbontetraklorid ble omrørt ved 0°C i 60 minutter. [(isokinol-7'-yl)amino]-oksoeddiksyre.etylester (8,15 g, 33,4 mmol) ble tilsatt og oppvarmet til tilbakelep i 16 timer. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperaturer og precipitatet filtrert av. Filtratet ble fordampet til tørr tilstand og oppløst i 125 ml acetonitril. Natriumazid (2,17 g, 33,4 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Oppløsningsmidlet ble fordampet og den resulterende rest oppløst i 200 ml etylacetat. Etylacetatoppløsningen ble

vasket med 2 x 100 ml vann og 1 x 50 ml saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og fordampet. Det urene materialet ble rensed ved silikagelflashkromatografi og eluert med 1:1 etylacetat:heksan og man oppnådd tittelforbindelsen som et hvitaktig faststoff (3,85 g, 43% utbytte).

5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,23 (t, 3H, $J=7,7$ Hz, OCH_2CH_3), 4,39 (q, 2H, $J=7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 7,98 (d, 1H, $J=5,5$ Hz, aromatisk H), 8,07 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, $J=2,2$ Hz, aromatisk H), 8,24 (d, 1H, $J=8,7$ Hz, aromatisk H), 8,55 (d, 1H, $J=1,4$ Hz, aromatisk H), 8,69 (d, 1H, $J=5,5$ Hz, aromatisk H), 9,47 (s, 1H, aromatisk H);

10

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ 269,26

Fremstilling av 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]aminokarbonyl]tetrazol.trifluoracetatsalt

15

Til en oppløsning av (2'-tert-butylaminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amin (0,40 g, 1,24 mmol) i 15 ml vannfri diklormetan ble det under nitrogen satt trimetylaluminium (3,00 ml, 6,00 mmol, 2M i heptan). Oppløsningen ble omrørt i 15 minutter ved omgivelsestemperatur. Etyl-1-(isokinol-7'-yl)-5-tetrazolkarboksylat (0,35 g, 1,30 mmol) i 15 ml vannfri diklormetan ble langsomt tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble quenched med 5 ml 1N saltsyre og fortynnet med 20 ml diklormetan. Fasene ble separert og diklormetanfasen ble vasket med 2 x 20 ml vann og 1 x 20 ml saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og fordampet. Det urene materialet ble rensed ved silikagelflashkromatografi med 0 \rightarrow 30% etylacetat i diklormetan og man oppnådde 1-(isokinol-7'-yl)-5-[(2'-butylaminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]tetrazol som et blekgult faststoff (0,23 g, 33% utbytte).

20

25

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,05 (s, 9H, tert-butyl), 7,29 (d, 3H, $J=1,6$ Hz, aromatisk H), 7,42 (dd, 1H, $J=11,3$ Hz, $J=1,8$ Hz, aromatisk H), 7,52 (td, 1H, $J=4,0$ Hz, $J=1,4$ Hz, aromatisk H), 7,56 (td, 1H, $J=7,4$ Hz, $J=1,5$ Hz, aromatisk H), 7,81 (d, 1H, $J=5,8$ Hz, aromatisk H), 7,89 (dd, 1H, $J=8,8$ Hz, $J=2,2$ Hz, aromatisk H), 8,07 (d, 1H, $J=8,8$ Hz, aromatisk H), 8,16 (dd, 1H, $J=7,7$ Hz, $J=1,5$ Hz, aromatisk H), 8,31 (bs, 1H, NH), 8,34 (t, 1H, $J=8,0$ Hz, aromatisk H), 8,72 (d, 1H, $J=5,9$ Hz, aromatisk H), 9,42 (s, 1H, aromatisk H), 9,47 (bs, 1H, NH);

35

MS (ES $^+$): 546,3 (M+H) $^+$;

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}$ 545,57.

1-(isokinol-7'-yl)-5-[(2'-butylaminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-
 tetrazol (0,12 g, 0,220 mmol) ble oppløst i 50 ml diklormetan. meta-klorperbenzosyre
 (≥60%) (90,1 mg, 0,313 mmol, 1,4 ekv.) ble tilsatt og reaksjonsblandingen kokt under
 5 tilbakekøl i 4 timer. Oppløsningen ble helt i 20 ml mettet natriumbikarbonat. Fasene ble
 separert og det vandige sjikt ekstrahert med 2 x 25 ml diklormetan. Den kombinerte,
 organiske oppløsning ble vasket med 2 x 20 ml vann og 1 x 25 ml saltoppløsning,
 filtrert gjennom fase-separasjonspapir og fordampet og man oppnådde N-oksydet som et
 hvitaktig faststoff.

10 MS (ES⁺): 584,2 (M+Na)⁺.

N-oksydet ble oppløst i 10 ml vannfri pyridin og tosylklorid (63,3 mg, 0,332 mmol) ble
 tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Pyridinet ble
 fjernet under redusert trykk og til resten ble det satt 10 ml etanolamin og

15 reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Reaksjons-
 blandingen ble helt på knust is og ekstrahert med 3 x 50 ml etylacetat. Den kombinerte,
 organiske oppløsning ble vasket med en gang 50 ml saltoppløsning, tørket over
 magnesiumsulfat og fordampet og man oppnådde et gult skum. Dette skum ble oppløst i
 20 ml diklormetan og fordampet og man oppnådde 1-aminoisokinolinproduktet som et
 blekgult faststoff (0,07 g, 57% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,06 (s, 9H, tert-butyl), 4,01 (bs, 1H, NH), 5,42 (bs, 2H, NH₂), 7,13
 (d, 1H, J=5,8 Hz, aromatisk H), 7,26 (m, 2H, aromatisk H), 7,38 (dd, 1H,
 J=11,4 Hz, J=1,8 Hz, aromatisk H), 7,50 (td, 1H, J=7,3 Hz, J=1,5 Hz,
 25 aromatisk H), 7,58 (td, 1H, J=7,3 Hz, J=1,5 Hz, aromatisk H), 7,58 (td,
 1H, J=7,3 Hz, J=1,5 Hz, aromatisk H), 7,78 (dd, 1H, J=8,7 Hz, J=2,2 Hz,
 aromatisk H), 7,88 (d, 1H, J=8,8 Hz, aromatisk H), 8,05 (d, 1H, J=5,9
 Hz, aromatisk H), 8,16 (d, 1H, J=8,1 Hz, aromatisk H), 8,18 (s, 1H,
 aromatisk H), 8,30 (t, 1H, J=8,2 Hz, aromatisk H).

30 MS (ES⁺): 561,2 (M+H)⁺;

C₂₇H₂₅FN₈O₃S 560,59.

1-aminoisokinolinforbindelsen ble oppløst i 5 ml trifluoreddiksyre og reaksjonen bragt
 til tilbakekøl i 90 minutter. Oppløsningsmidlet ble fjernet og resten oppløst i acetonitril
 35 og renses ved C₁₈-reversfase-HPLC og eluert med acetonitril og vann med tilsatt 0,05%
 trifluoreddiksyre. Fordamping av oppløsningsmidlene ga tittelforbindelsen som et hvitt
 faststoff (45,4 mg, 59% utbytte).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,22 (d, 1H, J=8,0 Hz, aromatisk H), 7,34 (d, 3H, J=6,9 Hz, aromatisk H), 7,44 (bs, 1H, NH), 7,62 (m, 4H, aromatisk H), 7,82 (d, 1H, J=7,0 Hz, aromatisk H), 8,02 (d, 1H, J=6,6 Hz, aromatisk H), 8,18 (d, 1H, J=8,8 Hz, aromatisk H), 8,28 (d, 1H, J=8,4 Hz, aromatisk H), 8,96 (bs, 1H, NH), 11,38 (bs, 1H, CF₃CO₂H).

MS (APCI+): 505,3 (M+H)⁺;

HRMS (ES+) for C₂₃H₁₇FN₈O₃S, beregnet (M+H)⁺ 505,1206
funnet 505,1221

Eksempel 63

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-5-[[2'-metylsulfonyl]-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]aminokarbonyl]tetrazol.mesylylsalt

Tittelforbindelsen ble fremstilt på samme måte som mesylylsaltet.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,94 (s, 3H, CH₃), 7,26 (d, 1H, J=9,9 Hz, aromatisk H), 7,36 (d, 1H, J=8,7 Hz, aromatisk H), 7,42 (d, 2H, J=5,8 Hz, aromatisk H), 7,65 (t, 1H, J=7,7 Hz, aromatisk H), 7,72 (d, 1H, J=7,7 Hz, aromatisk H), 7,77 (d, 1H, J=5,9 Hz, aromatisk H), 8,08 (d, 1H, J=6,6 Hz, aromatisk H), 8,20 (d, 1H, J=8,8 Hz, aromatisk H), 8,32 (dd, 1H, J=5,8 Hz, J=1,8 Hz, aromatisk H), 8,98 (bs, 1H, NH), 11,42 (bs, 1H, CH₃SO₃H);

MS (APCI): 504,2 (M+H)⁺;

HRMS (Q-TOF) for C₂₄H₁₈FN₇O₃S, beregnet (M+H)⁺ 504,125413
funnet 504,124200

Eksempel 64

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonylfenyl)-pyrimidin-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol

Pyrazolkarboksylsyren som oppnådd i eksempel 11 ble underkastet en standard syre-kloridkoblingsprotokoll med amino-2'-t-butylaminosulfonylfenyl-pyrimidin-2-yl for å oppnå den koblede pyrimidylamidforløper. Denne forbindelse ble så behandlet med acetonoxim (NaH:DMF), fulgt av syrehydrolyse som i eksempel 11 og man oppnådde aminobenzisoksazolderivatet. Fjerning av tert-butylgruppen ved behandling med 1 ml TFA ved 100°C fulgt av rensing via reversfasepreparativ HPLC med acetonitril:vann med 2% TFA og lyofilisering, ga tittelforbindelsen som farveløse krystaller. ESI-massespektrum m/z (relativ intensitet) 545 (M+H, 100).

Eksempel 65**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(2''-metylimidazol-1''-yl)-fenyl]aminokarbonyl]pyrazol.TFA-salt**

5 Til en suspensjon av NaH (4,8 g, 120 mmol), forvasket med 3 x 5 ml THF, i 100 ml THF, ble det satt en oppløsning av 1-fluor-4-nitrobenzen (14,1 g, 100 mmol) og 2-metylimidazol (8,2 g, 100 mmol) i 50 ml THF ved 0°C. Blandingen ble kokt under tilbakesløp i 16 timer og avkjølt til romtemperatur. Dertil ble det satt 200 ml EtOAc og 100 ml vann. Det organiske sjikt ble separert, vasket med vann og saltoppløsning, tørket

10 over MgSO₄ og konsentrert og man oppnådde den urene nitroforbindelse. En oppløsning av nitromellomproduktet i 200 ml MeOH ble behandlet med hydrogengass i en ballong i nærvær av 1,5 g 5 %-ig Pd-på-karbon ved romtemperatur i 24 timer. Blandingen ble filtrert og filtratet konsentrert og man oppnådde 4-(2'-metylimidazol-1'-yl)anilin (16,5 g, 95,4% for de to trinn) som et blekgult faststoff.

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,05 (dd, J=6,4 Hz, J=2,1 Hz, 2H), 6,98 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=6,4 Hz, J=2,1 Hz, 2H), 3,85 (bs, 2H), 2,31 (s, 3H);

MS (CI) m/z 174 (M+H, 100).

20

Til en oppløsning av 1-(4'-fluor-3'-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylsyre (2 g, 6,39 mmol) i 30 ml CH₃CN ble det satt SOCl₂ (5,1 g, 42,8 mmol) og den resulterende oppløsning ble kokt under tilbakesløp i 2 timer. Blandingen ble konsentrert i en fordampner og resten oppløst i 20 ml MeOH. Den resulterende oppløsning ble kokt under

25 tilbakesløp i 30 minutter og så konsentrert og rensset ved silikagelkromatografi med CH₂Cl₂ og man oppnådde 1-(4'-fluor-3'-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylsyreester (1,93 g, 92%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,78 (dd, J=5,6 Hz, J=2,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=8,4 Hz, J=3,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,88 (s, 3H);

30

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ -63,01, -104,60;

MS (CI) m/z 331 (M+NH₄, 100).

Til en oppløsning av acetonoksim (0,67 g, 9,2 mmol) i 20 ml DMF ble det satt 9,2 ml

35 1,0M kalium-tert-butoksy i THF og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Dertil ble det satt en oppløsning av metyl-1-(4'-fluor-3'-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylsyreester (1,92 g, 6,15 mmol) i 20 ml DMF og den

resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer og quenched med 10 ml vann. Blandingen ble ekstrahert med 100 ml EtOAc og EtOAc-sjiktet ble vasket med 5 x 10 ml saltoppløsning, tørket over MgSO₄, konsentrert og renset ved silikagelkromatografi og eluert med 80% CH₂Cl₂ i heksan og man oppnådde metyl-1-(4'-isopropylidenaminooksy-3'-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylsyreester (1,53 g, 68%) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,69 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=9,1 Hz, J=2,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 3H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ -62,88;

MS (ES+) m/z 367 (M+H, 100).

Til en oppløsning av metyl-1-(4'-isopropylidenaminooksy-3'-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylsyreester (1,53 g, 4,18 mmol) i 13 ml MeOH og 6 ml CH₂Cl₂ ble det satt 13 ml 18 %-ig HCl og blandingen ble kokt under tilbakesløp i 3 timer og så konsentrert for å fjerne organiske oppløsningsmidler. Den resulterende, vandige oppløsning ble nøytralisert med 2N NaOH til pH 7 og ekstrahert med EtOAc. EtOAc-sjiktet ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert og man oppnådde metyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5-yl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylsyreester (1,32 g, 96%) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,89 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=8,8 Hz, J=2,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,79 (s, 3H);

¹⁹F-NMR (CD₃OD) δ -64,63;

MS (ES+) m/z 327 (M+H, 100).

En oppløsning av metyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5-yl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylsyreester (260 mg, 0,8 mmol) i 10 ml THF ble behandlet med 10 ml 2N NaOH ved romtemperatur i 16 timer. Blandingen ble surgjort med konsentrert HCl til pH 3 og ekstrahert med EtOAc. EtOAc-sjiktet ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert og man oppnådde 1-(3'-aminobenzisoksazol-5-yl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylsyre (240 mg, 96%).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,90 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H);

¹⁹F-NMR (CD₃OD) δ -64,32;

MS (ES+) m/z 311 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5-yl)-3-trifluormetyl-5-pyrazol-
 karboksylsyre (240 mg, 0,77 mmol) i 5 ml DMF ble det satt 4-(2'-metylimidazol-1'-
 yl)anilin (133 mg, 0,77 mmol), DMAP (99,5 mg, 0,79 mmol) og PyBrop (372 mg, 0,79
 5 mmol). Den resulterende blanding ble omrørt ved 60°C i 16 timer og quenchet med 100
 ml EtOAc og 20 ml vann. EtOAc-sjiktet ble behandlet med 10 ml 1N HCl, 10 ml 1N
 NaOH og 10 ml vann samt 3 x 10 ml saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert.
 Resten ble rensset ved HPLC med CH₃CN:H₂O:0,05% TFA og man oppnådde
 tittelforbindelsen (281 mg, 63%) som et hvitt faststoff.

10

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,97 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J=9,1 Hz, 2H), 7,65 (dd, J=9,1
 Hz, J=2,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,52
 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,54 (s, 3H);

15

¹³C-NMR (CD₃OD) δ 163,74, 160,46, 158,79, 146,51, 141,45, 140,03, 135,89, 131,89,
 129,10, 127,59, 124,51, 122,77, 122,39 (TFA-CF₃), 120,04, 119,62,
 118,22, 110,87, 108,24, 11,29;

¹⁹F-NMR (CD₃OD) δ -64,21, -77,51 (TFA);

MS (ES+) m/z 468,2 (M+H, 100);

HRMS: beregnet: 468,1396;

20

observert: 468,1381;

Analyse (C₂₂H₁₆N₇O₂F₃ + 1,33TFA + 0,11HCl + 1,4H₂O):

C, H, N, F, Cl.

Eksempel 66

25

**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(2''-metylimidazol-1''-yl)-2-
 fluorfenyl]-aminokarbonyl]pyrazol.TFA-salt**

Til en oppløsning av 4-brom-2-fluoranilin (19,2 g, 100 mmol) i 100 ml THF ble det ved
 0°C langsomt tilsatt 200 ml 1M LiN(TMS)₂ i THF i løpet av 30 minutter. Etter at den
 resulterende oppløsning var oppvarmet til romtemperatur, ble en oppløsning av di-tert-
 30 butyldikarbonat (21,8 g, 100 mmol) i 50 ml THF langsomt tilsatt, omrørt i 15 minutter
 og filtrert gjennom en pute av silikagel. Filtratet ble konsentrert og omkrystallisert fra
 heksan og man oppnådde 4-brom-2-fluor-1-tert-butoksykarbonylanilin (27,7 g, 95%).

35

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,00 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,66 (bs, 1H), 1,52 (s,
 9H);

¹³F-NMR (CDCl₃) δ -130,42;

MS (ES+) m/z 290/292 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 4-brom-2-fluor-1-tert-butoksykarbonylanilin (2,9 g, 10 mmol) i 20 ml THF ble det ved -78°C langsomt tilsatt 10 ml 2,5M N-BuLi. Etter at oppløsningen var omrørt ved denne temperatur i 30 minutter, ble B(OMe)₃ (4,68 g, 45 mmol) tilsatt og den resulterende blanding oppvarmet til romtemperatur i løpet av 2 timer. Blandingen ble konsentrert og resten oppløst i 150 ml EtOAc og 50 ml vann, surgjort med 1N HCl til pH 4 og filtrert gjennom en pute av Celite. Det organiske sjikt ble separert, vasket med vann og saltoppløsning, tørket over Na₂SO₄, konsentrert og renses ved silikagelkromatografi og eluert med gradientoppløsningsmidler (CH₂Cl₂ → EtOAc) og man oppnådde 3-fluor-4-tert-butoksykarbonylaminofenylborsyre (1,45 g, 56,9%) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H);
¹⁹F-NMR (CD₃OD) δ -132,66;
 MS (ES-) m/z 254 (M-H, 100).

Til en oppløsning av 3-fluor-4-tert-butoksykarbonylaminofenylborsyre (1,1 g, 4,35 mmol) i 10 ml THF ble det satt 2-metylimidazol (0,36 g, 4,33 mmol), pyridin (3,4 g, 43 mmol), Cu(OAc)₂ (0,79 g, 4,33 mmol) og 4Å molekylsikter. Etter omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble den resulterende blanding fortynt med 100 ml EtOAc og filtrert gjennom en pute av silikagel. Filtratet ble konsentrert og behandlet med 3M HCl i 10 ml EtOAc ved romtemperatur i 1 time og derefter ble 20 ml vann tilsatt. Det vandige sjikt ble nøytralisert med 1N NaOH til pH 8 og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert og man oppnådde 2-fluor-4-(2'-metylimidazol-1'-yl)anilin (0,4 g, 48,5% for de to trinn).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,25 (dd, J=12,1 Hz, J=1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=8,5 Hz, J=1,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,91 (t, J=8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H);
¹⁹F-NMR (CD₃OD) δ -135,71;
 MS (ES+) m/z 192 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5-yl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylysyre (130 mg, 0,42 mmol) i 15 ml DMF ble det satt 2-fluor-4-(2'-metylimidazol-1'-yl)anilin (80 mg, 0,42 mmol), 0,2 ml diisopropyletylamin, PyBrop (194 mg, 0,42 mmol) og 4Å molekylsikter. Den resulterende blanding ble omrørt ved

romtemperatur i 30 minutter og ved 75°C i 16 timer og 100 ml EtOAc ble tilsatt.

Blandingen ble filtrert gjennom en pute av Celite og filtratet vasket med 2 x 15 ml 1N HCl, 2 x 5 ml 1N NaOH, 10 ml vann og 4 x 5 ml saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensset ved silikagel og TLC-platene eluert med 10% MeOH i EtOAc, fulgt av ytterligere rensing ved HPLC med CH₃CN:H₂O:0,05% TFA og man oppnådde tittel forbindelsen (75 mg, 37%) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,09 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=8,8 Hz, J=2,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=9,1 Hz, J=2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,8 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H);

¹³C-NMR (CD₃OD) δ 163,76, 160,43, 159,05, 157,17, 154,67, 146,80, 143,78, 139,61, 135,74, 129,10, 127,30, 124,48, 123,35, 121,03, 120,08, 119,77, 118,23, 115,47, 115,23, 110,92, 108,65, 11,33;

¹⁹F-NMR (CD₃OD) δ -64,21, -77,62 (TFA), -121,45;

MS (ES+) m/z 486,2 (M+H, 100);

Analysc (C₂₂H₁₅N₇O₂F₄ + 1,3TFA + 1H₂O): C, H, N, F.

Eksempel 67

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4'-(1''-metylimidazol-2''-yl)-2'-fluorfenyl]aminokarbonylpyrazol.TFA-salt

Til en oppløsning av 1N-metylimidazol (1,64 g, 20 mmol) i 40 ml THF ble det ved -78°C tilsatt 9,6 ml 2,5M nBuLi og den resulterende oppløsning ble omrørt ved -78°C i 30 minutter. Etter at Bu₃SnCl (7,18 g, 22 mmol) var tilsatt, ble den resulterende

blanding langsomt oppvarmet til romtemperatur i 2 timer og omrørt i ytterligere 16

timer. Til 4-brom-2-fluor-1-tert-butoksykarbonylanilin (0,58 g, 2 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 0,08 mmol) ble det satt 15 ml av den ovenfor angitte oppløsning og den

resulterende blanding ble avgasset og fylt med nitrogen tre ganger. Blandingen ble kokt under tilbakesløp under nitrogen i 18 timer og avkjølt til romtemperatur. Etter at 10 ml

mettet KF var tilsatt, ble den resulterende blanding omrørt i 1 time og filtrert gjennom en pute Celite. Filtratet ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket over MgSO₄,

konsentrert og rensset ved silikagelkromatografi med EtOAc og man oppnådde 2-fluor-4-(1'-metylimidazol-2'-yl)-1-tert-butoksykarbonylanilin (0,35 g, 60%) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,19 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=12,1 Hz, J=1,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (bs, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,54 (s, 9H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ -132,59;

5 MS (ES+) m/z 292,2 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 2-fluor-4-(1'-metylimidazol-2'-yl)-1-tert-butoksykarbonylanilin (0,33 g, 1,13 mmol) 10 ml EtOAc ble det satt 5 ml 3M HCl og den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Oppløsningen ble avkjølt til 0°C, nøytralisert med 50% NaOH til pH 8 og ekstrahert med 3 x 50 ml EtOAc. EtOAc-sjiktet ble konsentrert og rensset ved silikagelkromatografi og eluert med 5% MeOH i EtOAc og man oppnådde 2-fluor-4-(1'-metylimidazol-2'-yl)anilin (0,18 g, 83%).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,54 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=11,8 Hz, J=2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,4 Hz, J=2,2 Hz, 1H), 6,97 (t, J=8,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H);

¹⁹F-NMR (CD₃OD) δ -136,77 (dd, J=90,1 Hz, J=9,1 Hz);

MS (ES+) m/z 192 (M+H, 100).

20 Til en oppløsning av 1-(3-aminobenzisoksazol-5-yl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylysyre (30 mg, 0,096 mmol) i 2 ml DMF ble det satt 2-fluor-4-(1'-metylimidazol-2'-yl)anilin (20,4 mg, 0,106 mmol), 0,2 ml diisopropyletylamin og PyBrop (49,4 mg, 0,106 mmol). Den resulterende blanding ble omrørt ved 60°C i 16 timer og quenched med 75 ml EtOAc og 5 ml vann. EtOAc-sjiktet ble vasket med 5 ml 1N HCl, 5 ml 1N NaOH og 4 x 5 ml saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensset på silikagel-TLC-plater med 10% MeOH i EtOAc, fulgt av ytterligere rensing ved HPLC med CH₃CN:H₂O:0,05% TFA og man oppnådde tittelforbindelsen (19 mg, 40,8%) som et hvitt faststoff.

30 ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,21 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=2,2 Hz, J=0,6 Hz, 1H), 7,70-7,66 (m, 3H), 7,64 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,57 (dt, J=8,3 Hz, J=1,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,8 Hz, J=0,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,93 (s, 3H);

¹³C-NMR (CD₃OD) δ 163,78, 160,43, 159,02, 156,71, 154,22, 144,84, 143,78 (CF₃), 139,64, 135,73, 129,09, 127,05, 126,51, 126,08, 120,52, 120,08, 118,23, 117,99, 110,93, 108,71, 36,16;

¹⁹F-NMR (CD₃OD) δ -64,21, -77,58 (TFA), -123,46;

MS (ES+) m/z 48,6,2 (M+H, 100).

Eksempel 68**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4'-(2''-aminoimidazol-1''-yl)-fenyl]aminokarbonyl]pyrazol.TFA-salt**

5 Til en oppløsning av 2-aminoimidazolsulfat (2,24 g, 17 mmol) i 30 ml DMF ble det satt 4-brom-1-nitrobenzen (3,4 g, 17 mmol), K₂CO₃ (4,69 g, 34 mmol) og 50 mg 18-krone-6 og den resulterende blanding ble omrørt ved 80°C i 16 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og så fortynnet med 150 ml EtOAc og 50 ml vann. Det organiske sjikt ble vasket med 5 x 20 ml saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert og man
10 oppnådde 4-(2'-amino-imidazol-1'-yl)nitrobenzen (3,23 g, 98%).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,38 (d, J=9,1 Hz, 2H), 7,73 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J=1,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J=1,9 Hz, 1H);

MS (ES+) m/z 205 (M+H, 100).

15

En oppløsning av 4-(2'-amino-imidazol-1'-yl)nitrobenzen (0,5 g, 2,45 mmol) i 15 ml metanol ble behandlet med hydrogen i en kolbe i nærvær av 70 mg 5 %-ig Pd-på-karbon ved romtemperatur i 16 timer og så filtrert. Filtratet ble konsentrert og man oppnådde 4-(2'-amino-imidazol-1'-yl)anilin (0,35 g, 82%).

20

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,08 (dd, J=6,6 Hz, J=2,2 Hz, 2H), 6,77 (dd, J=6,6 Hz, J=2,2 Hz, 2H), 6,64 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J=1,8 Hz, 1H);

MS (ES+) m/z 175 (M+H, 100).

25 Til en oppløsning av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5-yl)-3-trifluormetyl-5-pyrazol-karboksylysyre (110 mg, 0,35 mmol) i 5 ml DMF ble det satt nyfremstilt 4-(2'-amino-imidazol-1'-yl)anilin (110 mg, 0,63 mmol) i 1 ml iPrNEt₂, PyBrop (260 mg, 0,56 mmol) og 4 Å molekylsikter. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og quenched med 100 ml EtOAc. Blandingen ble filtrert og filtratet vasket med 5 x
30 5 ml salt-oppløsning og 3 x 10 ml 1N HCl. De kombinerte HCl-sjikt ble nøytralisert med 50% NaOH til pH 14 og estrahert med EtOAc. EtOAc-sjiktet ble tørket over Na₂SO₄, konsentrert og rensert ved HPLC med CH₃CN:H₂O:0,05% TFA og man oppnådde tittelforbindelsen (81 mg, 50%) som et hvitt faststoff.

35 ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,77 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,8 Hz, J=2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (dd, J=6,6 Hz, J=2,2 Hz, 2H), 7,12

(d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J=6,6$ Hz, $J=2,2$ Hz, 2H);

^{19}F -NMR (CD_3OD) δ -64,23, -77,76 (TFA);

MS (ES+) m/z 469 (M+H, 100).

5

Eksempel 69

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4'-(2''-N,N-dimetylaminometyl-fenyl)-2'-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol.TFA-salt

Til en oppløsning av 2-formylfenylborsyre (5 g, 33,3 mmol) i 80 ml THF ble det satt

10 4-rom-2-fluoranilin (4,2 g, 22,2 mmol) og 80 ml 2M Na_2CO_3 og det hele ble så

gjennomboblet med nitrogen i 10 minutter. Etter at $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,54 g, 1,33 mmol) var

tilsatt, ble den resulterende blanding kokt under under tilbakeløp og under nitrogen i 4

timer. THF-sjiktet ble separert, filtrert gjennom en pute av silikagel og vasket med THF

og man oppnådde 80 ml oppløsning av 4-(2'-formylfenyl)-2-fluoranilin i THF.

15 MS (CI) m/z 233 (M+ NH_4 , 100%).

Til filtratet (15 ml fra totalt 80 ml) ble det satt $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (0,68 g, 8,33 mol) og den

resulterende blanding kokt under tilbakeløp i 2 dager. Blandingen ble avkjølt til rom-

temperatur og det ble tilsatt 5 ml MeOH og derefter NaBH_4 (0,32 g, 8,33 mmol). Etter

20 omrøring ved 50°C i 1 time ble blandingen avkjølt til romtemperatur igjen og quenchet

med 1N HCl til pH 1. Det vandige sjikt ble separert, nøytralisert med 50% NaOH til pH

12 og ekstrahert med EtOAc. EtOAc-sjiktet ble tørket over MgSO_4 , konsentrert og

renset ved silikagelkromatografi, eluert med EtOAc og man oppnådde 4-(2'-N,N-

dimetylaminometylfenyl)-2-fluoranilin (0,89 g, 87,5%).

25

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,49 (dd, $J=8,8$ Hz, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 3H), 7,14 (dd,

$J=12,1$ Hz, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J=8,1$ Hz, $J=1,5$ Hz, 1H), 6,80 (t,

$J=8,8$ Hz, 1H), 3,76 (bs, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,17 (s, 6H);

^{19}F -NMR (CDCl_3) δ -136,19;

30 MS (ES+) m/z 245,2 (M+H, 100).

Til en oppløsning av 1-(4'-fluor-3'-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-pyrazolkarboksylysyre

(0,299 g, 1 mmol) i 20 ml CH_3CN ble det satt SOCl_2 (0,74 g, 6 mmol). Den resulter-

ende blanding ble kokt under tilbakeløp i 2 timer og så konsentrert. Til en oppløsning av

35 resten i 25 ml THF ble det satt 4-(2'-N,N-dimetylaminometylfenyl)-2-fluoranilin (0,29

g, 1,19 mmol) og 1 ml N,N-diisopropyletylamin. Den resulterende oppløsning ble

omrørt ved romtemperatur i 16 timer og quenchet med 100 ml EtOAc og 50 ml 1N HCl.

Det organiske sjikt ble separert og vasket med 20 ml 1N Naoh og saltoppløsning, tørket over MgSO₄, konsentrert og rensert på silikagel-TLC-plater og eluert med 10% MeOH i CH₂Cl₂ og man oppnådde 1-(4'-fluor-3'-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-[4'-(2"-N,N-dimetylaminometylfenyl)-2'-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol (0,31 g, 59%).

5

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,18 (t, J=8,4 Hz, 1H), 8,06 (bs, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,50 (dd, J=8,8 Hz, J=1,5 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,24 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,19 (s, 6H);

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ -62,85, -104,83, -135,2;

10 MS (ES+) m/z 526,3 (M+H, 100).

Til en oppløsning av acetonoksim (0,129 g, 1,77 mmol) i 5 ml DMF ble det satt 1,77 ml 1,0M kalium-tert-butoksyd i THF og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Derefter ble det tilsatt en oppløsning av 1-(4'-fluor-3'-cyanofenyl)-3-trifluormetyl-5-[4'-(2"-N,N-dimetylaminometylfenyl)-2'-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol (0,31 g, 0,59 mmol) i 5 ml DMF og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer og quenchet med 10 ml vann. Blandingen ble ekstrahert med 100 ml EtOAc og EtOAc-sjiktet ble vasket med 5 x 10 ml saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert og man oppnådde en rest. Resten ble behandlet med 10 ml 4M HCl i dioksan under tilbakeløp i 2 timer og konsentrert. Den resulterende rest ble oppløst i EtOAc og vann og EtOAc-sjiktet ble tørket over Na₂SO₄, konsentrert og så rensert på silikagel-TLC-plater, eluert med 5% MeOH i CH₂Cl₂, fulgt av rensing ved HPLC med CH₃CN:H₂O:0,05% TFA og man oppnådde tittelforbindelsen (37 mg, 11% for de to trinn) som et hvitt faststoff.

25

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,99 (dd, J=2,2 Hz, J=0,5 Hz, 1H), 7,83 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=8,8 Hz, J=2,0 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,52 (dd, J=8,8 Hz, J=0,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,24 (dd, J=11,2 Hz, J=1,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=8,2 Hz, J=1,2 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,63 (s, 6H);

30

¹³C-NMR (CD₃OD) δ 162,33, 159,00, 142,07, 138,89, 138,40, 134,41, 130,78, 130,47, 129,96, 128,80, 127,76, 127,32, 125,99, 125,40, 124,24, 124,11, 118,73, 116,92, 116,80, 116,71, 109,43, 106,93, 57,68, 41,77;

¹⁹F-NMR (CD₃OD) δ -64,20, -77,57 (TEF), -123,93;

35 MS (ES+) m/z 539,2 (M+H, 100).

Eksempel 70**Etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2' aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat**5 *Fremstilling av etyl-4-(2-furyl)-2,4-dioksobutyrat*

Til en suspensjon av natriumhydrid (5,4 g 60 %-ig dispersjon i mineralolje, 136 mmol, mineraloljen ble fjernet ved vasking to ganger med heksan) i 100 ml tetrahydrofuran ble det ved romtemperatur satt dietyloksalat (12,3 ml, 91 mmol). Til denne blanding ble det satt 2-acetylfuran (5,0 g, 45 mmol) og blandingen som en oppløsning i 25 ml tetrahydro-

10 furan. Den resulterende blanding ble omrørt ved 70°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og derefter ble 10% HCl langsomt tilsatt inntil oppløsningen var sur. Tetrahydrofuranet ble fjernet under vakuu og resten tatt opp i etylacetat. De organiske stoffer ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert og man oppnådde 5,5 g (58%) tittelforbindelse som ble benyttet uten ytterligere rensing.

15

Fremstilling av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(2-furyl)pyrazol-3-karboksylat

Til etyl-4-(2-furyl)-2,4-dioksobutyrat (3,5 g, 16,7 mmol) i 50 ml iseddik ble det satt 4-fluor-3-cyanofenylhydrazintinnklorid (6,3 g, 16,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 100°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble tillatt avkjøling til romtemperatur

20 og eddiksyren fjernet under vakuu. Resten ble fortynnet med etylacetat og de organiske stoffer vasket med mettet, vandig NaHCO₃ og saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensset ved omkrystallisering fra heksan:etylacetat og man oppnådde 2,5 g (46%) av tittelforbindelsen.

LRMS (ES⁺): 326,1 (M+H)⁺.

25

Fremstilling av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-pyrazol-3-karboksylat-5-karboksylsyre

Til en oppløsning av 1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(2-furyl)pyrazol-3-karboksylat (1,30 g, 4,0 mmol) i 8:8:12 karbontetraklorid:acetonitril:vann ble det satt natriumperiodat (3,85 g, 18 mmol) og ruthenium(III)klorid.monohydrat (20 mg, 0,09 mmol). Den resulterende

30 bifasereaksjonsblanding ble omrørt heftig ved omgivelsestemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble quenched med 10% vandig HCl og fortynnet med etylacetat. De organiske væsker ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄, filtrert gjennom en Celite-pute og konsentrert. Resten ble oppløst i 1:1 heksan:etylacetat og ekstrahert med mettet, vandig Na₂CO₃ to ganger. De kombinerte, vandige ekstrakter ble surgjort og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørket

35 over MgSO₄ og konsentrert og man oppnådde 0,70 g (58%) av tittelforbindelsen som et faststoff.

LRMS (AP+): 304,1 (M+H)⁺.

Fremstilling av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat

5 Til en oppløsning av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-pyrazol-3-karboksylat-5-karboksylsyre (0,44 g, 1,45 mmol) i 10 ml metylenklorid ble det satt oksalyklorid (0,19 ml, 2,18 mmol) og 2 dråper dimetylformamid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 6 timer og derefter ble de flyktige stoffer fordampet under vakuum. Resten ble oppløst i 10 ml metylenklorid og derefter ble det tilsatt 4-dimetylaminopyridin (0,53
10 g, 4,35 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og derefter ble det tilsatt (2'-tert-butylaminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminhydroklorid (0,47 g, 1,45 mmol). Den resulterende blanding ble tillatt omrøring ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og organiske stoffer vasket med 10 %-ig vandig HCl, mettet vandig NaHCO₃ og saltoppløsning, tørket over MgSO₄, filtrert
15 gjennom en pute av silikagel og konsentrert og man oppnådde 0,35 g (40%) av tittelforbindelsen som et faststoff.

LRMS (ES-): 606,1 (M-H)⁻.

Fremstilling av etyl-1-(4-isopropylidenaminooksy-3-cyanofenyl)-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat

20 Til en oppløsning av acetonoxim (40 mg, 0,52 mmol) i 2 ml DMF ble det ved romtemperatur satt 1,2 ml 1,0M kalium-tert-butoksydoppløsning i tetrahydrofuran (1,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter og derefter ble etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
25 pyrazol-3-karboksylat (243 mg, 0,40 mmol) tilsatt som en oppløsning i 3 ml DMF. Den resulterende blanding ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet ammoniumklorid og de organiske stoffer ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensert ved flashkromatografi og eluert med 2:1 heksaner:etylacetat og man oppnådde
30 0,15 g (57%) av tittelforbindelsen.

LRMS (AP-): 658,9 (M-H)⁻.

Fremstilling av etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat

35 Til en oppløsning av etyl-1-(4-isopropylidenaminooksy-3-cyanofenyl)-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat (0,14 g, 0,21 mmol) i 5 ml absolutt etanol ble det satt 4 ml 6N HCl. Reaksjonsblandingen ble

omrørt ved 80°C i 1 time og derefter avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og de organiske stoffer vasket med vann og saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble oppløst i 5 ml trifluoreddiksyre og omrørt ved 80°C i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og konsentrert og resten renset ved C₁₈-preparativ-HPLC-reversfase, eluering med en H₂O/CH₃CN-gradient med 0,5% TFA og lyofilisert og man oppnådde 34 mg (29%) av forbindelsen fra eksempel 70 som et hvitt pulver.

LRMS (Ap⁺): 565,2 (M+H)⁺.

10 Eksempel 71

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylysyre

Til en oppløsning av etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylysyre (0,20 g, 0,32 mmol) i 10 ml 1:1 metanol:vann ble det satt kaliumhydroksyd (20 mg, 0,35 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60°C i 2 timer og derefter avkjølt til romtemperatur og surgjort med 10% vandig HCl. Blandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. En del av resten, 25 mg, ble oppløst i 5 ml trifluoreddiksyre og omrørt ved 80°C i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og konsentrert og resten renset ved preparativ-C₁₈-reversfase-HPLC, eluering med en H₂O:CH₃CN-gradient med 0,5% TFA og lyofilisert og man oppnådde 10 mg (40%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

LRMS (ES⁺): 537,2 (M+H)⁺.

25 Eksempel 72

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksamid

Til en oppløsning av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-tert-butylaminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylysyre (0,15 g, 0,25 mmol) i 50 ml acetonitril ble det ved 0°C satt trietylamin (0,05 ml, mmol) og isobutylklorformat (0,03 ml, mmol). Blandingen ble omrørt i 30 minutter og derefter ble det tilsatt 0,50 ml 2,0M metanolisk ammoniakoppløsning (mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt under oppvarming til romtemperatur i 18 timer. Det flyktige stoffet ble fjernet under vakuu og resten fortynnet med etylacetat. De organiske stoffer ble vasket med mettet, vandig NaHCO₃ og saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. En del av resten, 25 mg, ble oppløst i 5 ml trifluoreddiksyre og omrørt ved 80°C i 30 minutter.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt og konsentrert og resten renset ved preparativ C₁₈-

HPLC-reversfase og eluert med en H₂O:CH₃CN-gradient med 0,5% TFA og til slutt lyofilisert og man oppnådde 12 mg (50%) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver. LRMS (ES⁺): 536,2 (M+H)⁺.

5 Eksempel 73

etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat

Fremstilling av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat

Til en oppløsning av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)pyrazol-3-karboksylat-5-karboksytsyre (4,55 g, 15 mmol) i 100 ml metylenklorid ble det langsomt satt oksalyklorid (2,0 ml, 22,5 mmol) og 2 dråper dimetylformamid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 6 timer og derefter ble de flyktige stoffer fjernet under vakuum. Resten ble oppløst i 100 ml metylenklorid og derefter ble det tilsatt 4-dimetylaminopyridin (5,5 g, 45 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og derefter ble det tilsatt 2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-ylaminhydroklorid (4,52 g, 15 mmol). Den resulterende blanding ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og de organiske stoffer vasket med 10% vandig HCl, mettet, vandig NaHCO₃ og saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensset ved flashkromatografi og eluert med 3:1 heksan:etylacetat og man oppnådde 1,55 g (18%) av tittelforbindelsen som et faststoff. LRMS (ES⁺): 551,2 (M+H)⁺.

Fremstilling av etyl-1-(4-isopropylidenaminooksy-3-cyanofenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat

Til en oppløsning av acetonoksim (0,26 g, 3,6 mmol) i 20 ml DMF ble det ved romtemperatur satt 8,3 ml 1,0M kalium-tert-butoksydoppløsning i tetrahydrofuran (8,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter og derefter ble etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat (1,53 g, 2,77 mmol) tilsatt som en oppløsning i 10 ml DMF. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet ammoniumklorid og de organiske stoffer ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensset ved flashkromatografi og eluert med 2:1 heksan:etylacetat og man oppnådde 1,28 g (77%) av tittelforbindelsen. LRMS (ES⁻): 602,2 (M-H)⁻.

Fremstilling av etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat

Til en oppløsning av etyl-1-(4-isopropylidenaminooksy-3-cyanofenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat (1,3 g, 2,1 mmol) i 40 ml absolutt etanol ble det satt 40 ml 6N HCl. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80°C i 1 time og derefter avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og de organiske stoffer ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. En andel på 100 mg av resten ble rensed ved preparativ C₁₈-reversfase-HPLC og eluert med en H₂O:CH₃CN-gradient med 0,5% TFA og lyofilisert, og man oppnådde 30 mg av tittel forbindelsen som et hvitt pulver. LRMS (ES⁺): 564,2 (M+H)⁺.

Eksempel 74

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylsyre

Til en oppløsning av etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat (0,43 g, 0,76 mmol) i 20 ml 1:1 metanol:vann ble det satt kaliumhydroksyd (50 mg, 0,84 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60°C i 2 timer og så avkjølt til romtemperatur og surgjort med 10% vandig HCl. Blandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. En 25 mg porsjon av resten ble rensed ved preparativ-C₁₈-reversfase-HPLC og eluert med en H₂O:CH₃CN-gradient med 0,5% TFA og så lyofilisert og man oppnådde 10 mg av tittel forbindelsen som et hvitt pulver. LRMS (ES⁻): 534,1 (M-H)⁻.

Eksempel 75

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-(hydroksymetyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

Til en oppløsning av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylsyre (0,41 g, 0,77 mmol) i tetrahydrofuran ble det ved -20°C satt trietylamin (0,12 ml, 0,84 mmol) og iso-butylklorformat (0,11 ml, 0,84 mmol). Blandingen ble omrørt i 30 minutter og derefter ble det tilsatt natriumborhydrid (60 mg, 1,54 mmol) i en minimal mengde vann. Reaksjonsblandingen ble omrørt under langsom oppvarming til romtemperatur i 1 time og derefter quenched med 10% vandig HCl. Etter fortynning med etylacetat ble de organiske stoffer vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert under vakuum og man oppnådde 0,29 g av tittel forbindelsen. En andel på 25 mg av resten ble rensed ved prepa-

rativ- C_{18} -reversfase-HPLC og eluert med en $H_2O:CH_3CN$ -gradient med 0,5% TFA og lyofilisert og man oppnådd 10 mg av tittel forbindelsen som et hvitt pulver.

MS (AP+): 522,2 (M+H)⁺.

5 Eksempel 76

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-[dimetylaminometyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoreddiksyresalt

Til en oppløsning av 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-hydroksymetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol (0,10 g, 0,19 mmol) i 25 ml
 10 acetonitril ble det satt 1,1,1-triacetoksy-1,1-dihydro-1,2-benziodoksol-3(1H)-on (Dess-Martin-periodinan) (0,19 g, 0,44 mmol) i 10 ml acetonitril og 2 dråper eddiksyre. Den resulterende blanding ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble helt i mettet, vandig $NaHCO_3$ og ekstrahert med metylenklorid. De organiske stoffer ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket over $MgSO_4$ og konsentrert under
 15 vakuu. Resten ble oppløst i 10 ml metanol og derefter ble det tilsatt dimetylaminhydroklorid (0,07 g, 0,9 mmol) og natriumcyanoborhydrid (0,011 g, 0,18 mmol). Den resulterende blanding ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Metanolen ble fjernet under vakuu og resten quenchet med 5 ml 10 %-ig vandig HCl. Blandingen ble ekstrahert med eter for å fjerne ikke-omsatte utgangsstoffer. Det vandige sjikt ble så
 20 gjort basis og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatsjiktet ble vasket med saltoppløsning, tørket over $MgSO_4$ og konsentrert under vakuu. Resten ble rensset ved preparativ- C_{18} -reversfase-HPLC og eluert med en $H_2O:CH_3CN$ -gradient med 0,5% TFA og lyofilisert og man oppnådde 10 mg (8%) av tittel forbindelsen som et hvitt pulver.

MS (ES+): 549,2 (M+H)⁺.

25

Eksempel 77

Etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat

30 Fremstilling av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(2-furyl)pyrazol-4-karboksylat

Til en oppløsning av 3-(2-furyl)-3-ketopropionat (2,1 g, 11,5 mmol) i 20 ml benzen ble det satt dimetylformamid-dimetylacetal (2,3 ml, 17,3 mmol). Den resulterende oppløsning ble omrørt ved 80°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, filtrert gjennom en pute av silikagel og konsentrert under vakuu. En del av resten (0,60 g, 2,54 mmol) ble
 35 oppløst i 20 ml iseddik og derefter ble det tilsatt 4-fluor-3-cyanofenylhydrazintinnklorid (1,05 g, 2,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 100°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble tillatt avkjøling til romtemperatur og eddiksyren fjernet under vakuu.

Resten ble fortynnet med etylacetat og de organiske væsker vasket med mettet, vandig NaHCO₃ og saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensed ved flashkromatografi og eluert med en gradient 6:1 → 3:1 heksaner:etylacetat og man oppnådde 0,32 g (39%) av tittelforbindelsen.

5 LRMS (ES⁺): 326,2 (M+H)⁺.

Fremstilling av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-pyrazol-4-karboksylat-5-karboksylsyre

Til en oppløsning av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-(2-furyl)pyrazol-4-karboksylat (0,3 g, 0,92 mmol) i 6:6:) karbontetraklorid:acetonitril:vann ble det satt natriumperiodat
10 (0,89 g, 4,15 mmol) og ruthenium(III)kloridmonohydrat (20 mg, 0,09 mmol). Den resulterende to-fase-reaksjonsblanding ble omrørt heftig ved omgivelsestemperatur i 6 timer. En ytterligere porsjon natriumperiodat ble tilsatt (0,45 g, 2,08 mmol) og reaksjonsblandingen tillatt omrøring i ytterligere 16 timer. Reaksjonen ble quenched med 10% vandig HCl og fortynnet med etylacetat. De organiske væsker ble vasket med saltoppløsning,
15 tørket over MgSO₄, filtrert gjennom en Celite-pute og konsentrert og man oppnådde 0,28 g (100%) av tittelforbindelsen som et faststoff som var tilstrekkelig rent til å kunne benyttes uten rensing.

LRMS (ES⁻): 302,0 (M-H)⁻.

20 *Fremstilling av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-5-karboksylat*

Til en oppløsning av etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-pyrazol-4-karboksylat-5-karboksylsyre (0,28 g, 0,92 mmol) i 10 ml metylenklorid ble det satt oksalyklorid (0,19 ml, 2,18 mmol) og 1 dråper dimetylformamid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 6 timer og derefter ble flyktige stoffer fjernet under vakuum. Resten ble
25 oppløst i 10 ml metylenklorid og derefter ble det tilsatt 4-dimetylaminopyridin (0,34 g, 2,76 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og derefter ble det tilsatt (2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminhydroklorid (0,28 g, 0,92 mmol). Den resulterende blanding ble tillatt omrøring ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og de organiske væsker vasket med 10% vandig HCl, mettet, vandig NaHCO₃ og saltoppløsning, tørket over MgSO₄, filtrert gjennom en silikagelpute og konsentrert og man oppnådde 0,4 g (80%) av tittelforbindelsen som et faststoff.

LRMS (ES⁺): 573,1 (M+Na)⁺.

Fremstilling av etyl-1-(4-isopropylidenaminooksi-3-cyanofenyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat

Til en oppløsning av acetonoksim (70 mg, 0,94 mmol) i 5 ml DMF ble det ved romtemperatur satt 1,1 ml 1,0M kalium-tert-butoksydoppløsning i tetrahydrofuran (1,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter og derefter ble etyl-1-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat (200 mg, 0,36 mmol) tilsatt som en oppløsning i 4 ml DMF. Den resulterende blanding ble tillatt omrøring ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet, vandig ammoniumklorid og de organiske væsker ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄, filtrert gjennom en silikagelpute og konsentrert og man oppnådde 0,14 g (65%) av tittel forbindelsen som var tilstrekkelig ren til å kunne benyttes uten ytterligere rensing.
LRMS (ES⁺): 626,2 (M+Na)⁺.

15 *Fremstilling av etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat*

Til en oppløsning av etyl-1-(4-isopropylidenaminooksi-3-cyanofenyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat (0,14 g, 0,21 mmol) i 5 ml absolutt etanol ble det satt 4 ml 6N HCl. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80°C i 1 time og så avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og de organiske stoffer ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensert ved preparativ-C₁₈-reversfase-HPLC og eluert med en H₂O:CH₃CN-gradient med 0,5% TFA og lyofilisert og man oppnådde 40 mg (30%) av tittel forbindelsen som et hvitt pulver.
25 LRMS (AP⁺): 564,3 (M+H)⁺.

Eksempel 78

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylsyre

30 Til en oppløsning av etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat (30 mg, 0,053 mmol) i 10 ml 1:1 metanol:vann ble det satt kaliumhydroksyd (20 mg, 0,36 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60°C i 1 time og så avkjølt til romtemperatur og konsentrert. Resten ble rensert ved preparativ-C₁₈-reversfase-HPLC og eluert med en H₂O:CH₃CN-gradient med 0,5% TFA og lyofilisert og man oppnådde 18 mg (64%) av tittel forbindelsen som et hvitt pulver.
35 LRMS (ES⁻): 534,1 (M-H)⁻.

Eksempel 79

1-(1',2',3',4'-tetrahydroisokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol.mesylat

5 Tittelforbindelsen fremstilles på analog måte.

MS (ES+) 488,0 (M+H)⁺ (100%).

Eksempel 80

**1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-[(2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl-
10 amino]-5-metylpyrazol.mesylat**

Tittelforbindelsen fremstilles på analog måte.

MS (ES+) 513,0 (M+H)⁺ (100%).

Eksempel 81

15 **1-(4'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl-
amino]pyrazol.mesylat**

Tittelforbindelsen fremstilles på analog måte.

MS (ES+) 498,0 (M+H)⁺ (100%).

20 Eksempel 82

**1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-
karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat**

Fremstilling av 1-(isokinol-7-yl)-3-trifluormetyl-5-pyrazol-karboksytsyre

25 500 ml eddiksyreoppløsning av 7-hydrazinoisokinolin-tinnsaltet (50,93 g, 146 mmol)
(fremstilt som beskrevet i eksempel 1) og 4,4,4-trifluormetyl-1-(2-furyl)-1,3-butandion
(20,1 g, 97,57 mmol) ble kokt forsiktig under tilbakesløp over natten. Reaksjonsblan-
dingen ble avkjølt og konsentrert til et lite volum. Blandingen ble quenched med 100 ml
mettet natriumbikarbonat og de organiske væsker ble ekstrahert med 4 x 100 ml etyl-
30 acetat, tørket over MgSO₄ og fordampet til en brun olje. Kromatografi på silikagel med
heksan:etylacetat 1:1 ga 40 g av den ønskede pyrazolforbindelse.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,08 (s, 4H),
6,44 (m, 1H), 6,32 (d, 1H) ppm;

35 ESI (+ve)-massespektrum analyse z (relativ intensitet) 330 (M+H, 100).

Produktet fra foregående avsnitt (40 g, 121 mmol) ble oppløst i 1 l aceton.

Oppløsningen ble oppvarmet forsiktig til 60°C, fulgt av tilsetning av KMnO₄ (141 g, 890 mmol) porsjonsvis mens man holdt den indre temperatur i reaksjonsblandingen ved 60°C. Det ble passet på å forhindre at reaksjonen løp løpsk. Reaksjonen ble ansett for å
 5 være ferdig ved TLC i løpet av 10 minutter. Oppløsningen ble avkjølt og gradvis quenched med 1 l mettet natriumbisulfittoppløsning. Den klare oppløsning ble ekstrahert med 3 x 200 ml etylacetat for å fjerne biprodukter. Det vandige sjikt ble omhyggelig justert til pH 4, hvorved den ønskede forbindelse precipiterte og ble filtrert av og tørket over nitrogen. Det ble oppnådd 35 g.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,50 (bs, 1H), 8,64 (bs, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,60 (s, 1H) ppm;

ESI (-ve)-massespektrum analyse z (relativ intensitet) 306 (M-H, 100).

15 *Fremstilling av 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat*

Produktet fremstilles analogt eksempel 1.

MS (ES+) 551,8 (M+H)⁺ (100%);

Smeltepunkt 173°C.

20

Eksempel 83

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)-fenyl)karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

25 MS (ES+) 512,9 (M+H)⁺ (100%);

Smeltepunkt 225°C.

Eksempel 84

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat

30

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

MS (ES+) 570,1 (M+H)⁺ (100%).

Eksempel 85

35

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

MS (ES+) 553,1 (M+H)⁺ (100%).

Eksempel 86

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-
5 bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

MS (ES+) 571,1 (M+H)⁺ (100%);

Smeltepunkt 248-250°C.

10 **Eksempel 87**

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(5-(2'-metylsulfonylphenyl)pyrid-2-yl)-
karbonylamino]pyrazol.bis-trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

MS (ES+) 553,1 (M+H)⁺ (100%).

15

Eksempel 88

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-
karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

20 MS (ES+) 517,3 (M+H)⁺ (100%);

Smeltepunkt 175-177°C.

Eksempel 89

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-
25 karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

MS (AP+) 516,2 (M+H)⁺ (100%);

Smeltepunkt 203°C.

30 **Eksempel 90**

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-
4-yl)karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

MS (ES+) 587,1 (M+H)⁺ (100%);

35 Smeltepunkt 194°C.

Eksempel 91

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-metyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

5 MS (ES+) 567,3 (M+H)⁺ (100%).

Eksempel 92

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

MS (ES+) 567,2 (M+H)⁺ (100%);

Smeltepunkt 166°C.

Eksempel 93

15 **1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol.trifluoracetat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 527 (M+H, 100);

Smeltepunkt 173°C.

20

Eksempel 94

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol.mesylat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

25 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 512 (M+H, 100);

Smeltepunkt 185°C.

Eksempel 95

30 **1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-propyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol.trifluoracetat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 527 (M+H, 100).

Eksempel 96

35 **1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-propyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 541 (M+H, 100).

Eksempel 97

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-propyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
5 karbonyl]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 526 (M+H, 100);

Smeltepunkt 175°C.

10 **Eksempel 98**

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-
aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 531 (M+H, 100);

15 Smeltepunkt 161°C.

Eksempel 99

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-
aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 530 (M+H, 100);

Smeltepunkt 135°C.

Eksempel 100

25 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[4-(N-pyrrolidinokarbonyl-1-yl)fenylamino-
karbonyl]pyrazol.mesylat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 455 (M+H, 100).

30 **Eksempel 101**

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(imidazol-1'-yl)fenylamino-
karbonyl]pyrazol.bis-trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 464 (M+H, 100);

35 Smeltepunkt 115°C.

Eksempel 102

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[3-fluor-4-(2-metylimidazol-1'-yl)-fenylaminokarbonyl]pyrazol.bis-trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

5 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 497 (M+H, 100);

Smeltepunkt 115°C.

Eksempel 103

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(2-metylimidazol-1'-yl)fenylamino-
10 **karbonyl]pyrazol.bis-trifluoracetat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 478 (M+H, 100);

Smeltepunkt 148°C.

Eksempel 104

1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[2-fluor-4-(2-metylimidazol-1'-yl)-
fenylaminokarbonyl]pyrazol.bis-trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 496 (M+H, 100).

20

Eksempel 105

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-
aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

25 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 488 (M+H, 100).

Eksempel 106

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-
bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol

30 Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 561 (M+H, 100);

Smeltepunkt 155°C.

Eksempel 107

35 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[2-fluor-4-(N- pyrrolidino-**
karbonyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 503 (M+H, 100);
Smeltepunkt 150°C.

Eksempel 108

- 5 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyrid-2-yl)aminokarbonyl]pyrazol.bis-trifluoracetat**
Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 544 (M+H, 100);
Smeltepunkt 222°C.

10

Eksempel 109

- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(5-(2'-metylsulfonylfenyl)-pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat**
Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.
15 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 544 (M+H, 100);
Smeltepunkt 175°C.

Eksempel 110

- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl)fenyl)aminokarbonyl]-pyrazol.bis-trifluoracetat**
20 Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 411 (M+H, 100);
Smeltepunkt 142°C.

Eksempel 111

- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl-3-fluorfenyl)-aminokarbonyl]pyrazol.bis-trifluoracetat**
Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 483 (M+H, 100);
30 Smeltepunkt 201°C.

Eksempel 112

- 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol**
35 Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.
ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 560 (M+H, 100).

Eksempel 113**1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

- 5 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 559 (M+H, 100).

Eksempel 114**1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)-fenylaminokarbonyl]pyrazol**

- 10 Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 502 (M+H, 100);

Smeltepunkt 166°C.

Eksempel 115

- 15 **1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl)fenyl)aminokarbonyl]-pyrazol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 410 (M+H, 100);

Smeltepunkt 301°C.

20

Eksempel 116**1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl-3-fluorfenyl)amino-karbonyl]pyrazol.trifluoracetat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på analog måte.

- 25 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 482 (M+H, 100);

Smeltepunkt 190°C.

Eksempel 117

- 30 **1-(3'-aminometylnaft-2'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol**

- 3-hydrazino-2-naftosyre:* Til 3-amino-2-naftosyre (15 g, 66,8 mmol) i 100 ml konsentrert HCl og 100 ml ble det ved 0°C satt NaNO₂ (9,22 g, 69 mmol) i 1 g porsjoners, mens man holdt reaksjonstemperaturen under 0°C. Etter 30 minutter under 0°C ble 75 g
35 SnCl₂·H₂O tilsatt i porsjoner i løpet av 20 minutter. Isbadet ble fjernet og det ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filterkaken

vasket med vann og så lufttørket. Det urene materialet inneholdende tinn(II)salter ble benyttet per se og ga et smeltepunkt $> 300^{\circ}\text{C}$.

5-(furan-2-yl)-3-trifluormetyl-1-(3-karboksylnaft-2-yl)-1H-pyrazol: En blanding av
 5 1,1,1-trifluor-4-(furan-2-yl)-2,4-butadion (4,2 g, 20,4 mmol) og 6,66 g av det ovenfor
 fremstilte hydrazin i 150 ml MeOH samt TFA (2,32 g, 20,4 mmol) ble omrørt ved
 omgivelsestemperatur i 5 dager. Reaksjonsblandingen ble fordampet og gjenopløst i
 EtOAc og vasket med 1N HCl. EtOAc-oppløsningen ble tørket over MgSO_4 og for-
 dampet og man oppnådde 5,0 g av materialet. Det ønskede produkt ble isolert ved
 10 MPLC på 300 g flashsilikagel ved bruk av 1% \rightarrow 3% MeOH i CHCl_3 . Fraksjoner ble
 samlet i 25 ml porsjoner og fraksjonene 1-100 ble eluert med 1% MeOH i CHCl_3 ,
 fraksjonene 101-300 ble eluert med 2% MeOH i CHCl_3 og fraksjonene 301-500 ble
 eluert fra 3% MeOH i CHCl_3 . Tittelforbindelsen, 1,52 g, ble gjenvunnet fra fraksjonene
 201-500;
 15 LRMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z: 373,2

5-(furan-2-yl)-3-trifluormetyl-1-(3'-hydroksymetylnaft-2'-yl)-1H-pyrazol: Til 1,52 g
 5-(furan-2-yl)-3-trifluormetyl-1-(3'-karboksnaft-2'-yl)-1H-pyrazol (4,1 mmol) i 100 ml
 THF ble det ved 0°C satt N-metylmorfolin (4,5 mmol, 0,46 g), fulgt av isobutylklor-
 20 format (4,5 mmol, 0,62 g). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 0°C i 1 time og så filtrert
 inn i en oppløsning av NaBH_4 (12,3 mmol, 0,47 g) i 50 ml vann ved 0°C . THF ble
 fjernet ved fordamping og resten fordelt mellom EtOAc og 1N HCl. EtOAc-sjiktet ble
 tørket og fordampet og man oppnådde 1,57 g av benzylalkoholen.
 LRMS $(\text{M}+\text{Na})^+$ m/z: 381,1.

25
5-(furan-2-yl)-3-trifluormetyl-1-(3'-azidometylnaft-2'-yl)-1H-pyrazol: Til 5-(furan-2-
 yl)-3-trifluormetyl-1-(3'-hydroksymetylnaft-2'-yl)-1H-pyrazol (4,4 mmol, 1,57 g) og
 N-metylmorfolin (4,8 mmol, 0,49 g) i 100 ml CH_2Cl_2 ble det ved 0°C satt
 metansulfonylklorid (4,8 mmol, 0,55 g) i 20 ml CH_2Cl_2 . Reaksjonsblandingen ble tillatt
 30 oppvarming til omgivelsestemperatur over 5 timer. Reaksjonsblandingen ble så vasket
 med kaldt 1N HCl, tørket over MgSO_4 og fordampet og man oppnådde 1,82 g mesylat.
 Dette materialet ble umiddelbart oppløst i 20 ml DMF og natriumazid (13,2 mmol, 0,92
 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 12 timer og så fortynnet med
 saltoppløsning og ekstrahert med EtOAc. EtOAc-ekstrakten ble vasket fem ganger med
 35 saltoppløsning, tørket over MgSO_4 og fordampet og man oppnådde 1,37 g urent
 produkt. Dette materialet ble rensert til homogenitet ved MPLC på en 360 g kolonne med
 flashsilika og eluering med 10:1 heksan:EtOAc. Fraksjoner ble samlet i 25 ml porsjoner

og ble det gjenvunnet 0,75 g 5-(furan-2-yl)-3-trifluormetyl-1-(3'-azidometylnaft-2'-yl)-1H-pyrazol fra fraksjonene 68-100;

LRMS (M+H)⁺ m/z: 384,0 , (M+Na)⁺ m/z: 406,1.

- 5 *3-trifluormetyl-1-(3'-azidometylnaft-2'-yl)-1H-pyrazol-5-karboksylysyre*: Til 50 ml av en acetonoppløsning av 5-(furan-2-yl)-3-trifluormetyl-1-(3'-azidometylnaft-2'-yl)-1H-pyrazol (1,98 mmol, 0,75 g) oppvarmet til 60°C, ble det dråpevis satt KMnO₄ (13,8 mmol, 2,2 g) i 40 ml. Etter at TLC 5:1 heksan:EtOAc antydte at alt utgangsmateriale var forbruk, ca. 4 timer, ble reaksjonsblandingen avkjølt til omgivelsestemperatur og filtrert gjennom en pute av Celite®. Puten ble vasket grundig med aceton og ble det kombinerte filtrat kondensert for å fjerne aceton. Den gjenværende vannsuspensjon ble gjort basisk med 1N NaOH, pH 11, og den resulterende oppløsning ble vasket med Et₂O. Den basiske oppløsning ble gjort sur med 1N HCl til pH 2 og ekstrahert med EtOAc. Ekstraktene ble tørket og fordampet og man oppnådde tittelforbindelsen (0,54 g).
- 10
- 15 LRMS (M-H)⁻ m/z: 360.

- 1-(3'-azidometylnaft-2'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol*: 1-(3'-azidometylnaft-2'-yl)-3-trifluormetyl-1H-pyrazol-5-karboksylysyre (1,5 mmol, 0,54 g) i 25 ml CH₂Cl₂ ble omrørt med 1,5 ml av en 2M oppløsning av oksalyklorid i 3 mmol CH₂Cl₂ og 2 dråper DMF i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet og pumpet noen timer for å fjerne de siste spor av reagens og man oppnådde 0,59 g syreklorid. Syrekloridet ble slått sammen med 2-fluor-4-(2-metansulfonylfenyl)anilin (1,7 mmol, 0,50 g) og DMAP (4,5 mmol, 0,55 g) i 25 ml CH₂Cl₂ og omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet og
- 20
- 25 bragt til en kolonne med 200 g flashsilikagel og eluert med 3:1 heksan:EtOAc. Man oppnådde 0,19 g av tittelforbindelsen;
- LRMS (M-H)⁻ m/z: 607.

- 1-(3-aminometylnaft-2'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol*: 3-trifluormetyl-1-(3'-azidometylnaft-2'-yl)-1H-pyrazol-5-(N-(3-fluor-2-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karboksamid (0,31 mmol, 0,19 g) og SnCl₂·H₂O (1,25 mmol, 0,28 g) i 20 ml MeOH ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet, tatt opp i 50 ml 1N NaOH og så ekstrahert med EtOAc. Ekstraktene ble tørket over MgSO₄ og fordampet. Rensing av sluttproduktet skjedde ved HPLC og en gradienteluering med vann:acetonitril med 0,05% trifluoreddiksyre på en reversfase-C₁₈-kolonne (60 Å) og man oppnådde en ren prøve av tittelforbindelsen.
- 30
- 35

LRMS (M+H)⁺ m/z: 583.

Eksempel 118

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-hydroksymetyl-
5 [1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 510 (M-H).

Eksempel 119

10 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylaminometyl-
[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 525 (M+H, 100).

Eksempel 120

15 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-brommetyl-3-fluor-[1,1']-
bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 493 (M+H, 100).

Eksempel 121

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-pyridiniummetyl-
[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

25 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 573 (M+H, 100).

Eksempel 122

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminometyl-3-fluor-[1,1']-
bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

30 Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 511 (M+H, 100).

Eksempel 123

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-N-pyrrolidinylmetyl-
35 [1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 565 (M+H, 100).

Eksempel 124

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-imidazol-1''-yl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

5 Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 562 (M+H, 100).

Eksempel 125

10 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-(4''-t-butoksykarbonyl)-piperazin-1''-ylmetyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 680 (M+H, 100).

Eksempel 126

15 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'(N,N-dimetylamino)-pyridiniummetyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 616 (M+H, 100).

20

Eksempel 127

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-piperazin-1''-yl-metyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

25 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 580 (M+H, 100).

Eksempel 128

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-N-metyl-morfoliniummetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat

30 Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 695 (M+H, 100).

Eksempel 129

35 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-morfolinometyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 581 (M+H, 100).

Eksempel 130

**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-(N-metyl-N-metoksy-
amino)- [1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat**

5 Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 555 (M+H, 100).

Eksempel 131

**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-
aminokarbonyl]triazol.trifluoracetat**

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 493 (M+H, 100).

Eksempel 132

15 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-
aminokarbonyl]triazol.trifluoracetat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 494 (M+H, 100).

Eksempel 133

20 **1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-3-fluor-
[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.trifluoracetat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 575 (M+H, 100).

25

Eksempel 134

**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-dimetylaminometyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-
yl)aminokarbonyl]tetrazol.bis-trifluoracetat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

30 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 473,3 (M+H, 100).

Eksempel 135

**1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-dimetylaminometyl-3-fluor-[1,1']-
bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol.bis-trifluoracetat**

35 Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 499,3 (M+H, 100).

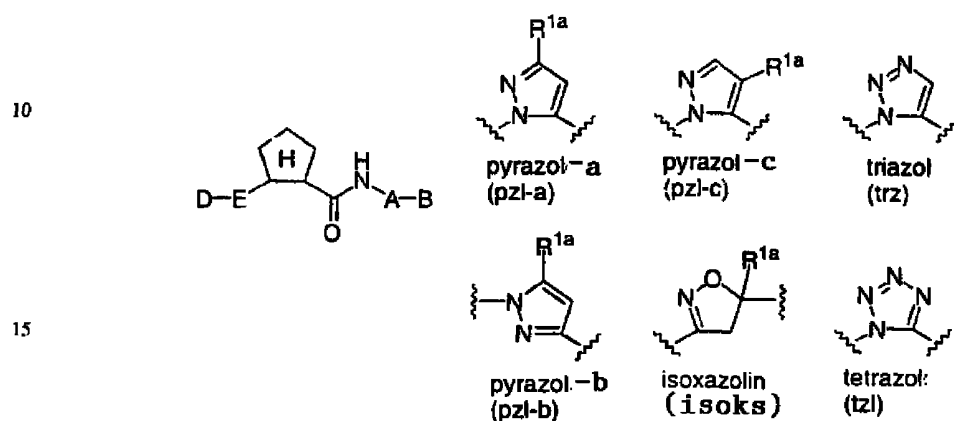
Eksempel 136

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[4'-(2''-dimetylaminometylimidazol-1''-yl)-2'-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol.bis-trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt på en analog måte.

- 5 ESI-massespektrum z (relativ intensitet) 489,3 (M+H, 100).

Tabell 1



Eks	D-E	Ring H	R ^{1a}	A-B	MS
1	1'-amino-isokinol-7'-yl	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	499
2	1'-amino-isokinol-7'-yl	pzl-a	Me	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	498
3	4'-amino-isokinol-7'-yl	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	499
4	isokinol-7'-yl	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	484
5	1'-amino-isokinol-7'-yl	isoks	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	502
6	isokinol-5'-yl	isoks	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	487
7	isokinol-7'-yl	isoks	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	487
8	2'-amino-benzimidazol-5'-yl	isoks	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	491
9	3'-aminoindazol-5-yl	isoks	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	491
10	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	isoks	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	492
11	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	489
12	1'-amino-isokinol-7'-yl	trz	-	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	486
13	4'-amino-isokinol-7'-yl	trz	-	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	486
14	isokinol-7'-yl	trz	-	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	476
15	kinol-2'-yl	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	484
16	kinol-2'-yl	pzl-b	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	484

Tabell 1, forts.

17	3'-aminoindazol-5-yl	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	488
18	3'-aminoindazol-5-yl	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	488
19	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	Me	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -fenyl)pyrid-2-yl	490
20	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	Me	isokin-7-yl	385
21	1'-amino-isokinol-7'-yl	pzl-a	Et	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	513
22	1'-amino-isokinol-7'-yl	pzl-a	i-Pr	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	527
23	2',4'-diaminokinazol-7'-yl	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	515
24	4'-aminokinazol-7'-yl	pzl-a	Me	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	500
25	1'-amino-isokinol-7'-yl	pzl-a	Me	4-(N-pyrrolidinykarbonyl)fenyl	441
26	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	501
27	1'-aminoftalazin-7'-yl	pzl-a	CH ₃	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	500
28	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	isoks	CH ₃ SO ₂ -NHCH ₂	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -fenyl)pyrid-2-yl	586
29	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2-F-4-morfolinofenyl	491
30	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-iPr-imidazol-1'-ylfenyl	496
31	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-Et-imidazol-1'-ylfenyl	482
32	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -imidazol-1'-ylfenyl	511
33	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1'-ylfenyl	498
34	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2-F-2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -imidazol-1'-ylfenyl	529
35	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2-CH ₃ O-2'-CH ₃ -imidazol-1'-ylfenyl	498
36	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2-F-2'-iPr-imidazol-1'-ylfenyl	514
37	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2-F-2'-Et-imidazol-1'-ylfenyl	500
38	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2-F-2'-Et-imidazol-1'-ylfenyl	460
39	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2'-CH ₃ OCH ₂ -imidazol-1'-ylfenyl	458
40	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -imidazol-1'-ylfenyl	471
41	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2'-CH ₃ -benzimidazol-1'-ylfenyl	478
42	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2'-Et-imidazol-1'-ylfenyl	442
43	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2,5-diF-2'-Et-imidazol-1'-ylfenyl	464
44	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2-F-4-morfolinofenyl	451
45	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2'-iPr-imidazol-1'-ylfenyl	456
46	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2-F-2'-CH ₃ -imidazol-1'-ylfenyl	446
47	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	3-NH ₂ -2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	540
48	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	3-NO ₂ -2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	548

Tabell 1, forts.

49	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2'-CH ₃ -imidazol-1'-ylfenyl	428
50	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2-(CH ₃) ₂ N-4-(N-pyrrolidino-karbonyl)fenyl	488
51	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2-pyrrolidino-4-(N-pyrrolidino-karbonyl)fenyl	514
52	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	2-F-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl	463
53	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	542
54	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	5-(2'-CH ₃ SO ₂ -fenyl)pyrimid-2-yl	525
55	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	542
56	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	Et	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -fenyl)pyrid-2-yl	502
57	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	tzl	-	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	494
58	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	tzl	-	2'-CH ₃ -imidazol-1'-ylfenyl	402
59	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	tzl	-	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	475
60	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	tzl	-	2-F-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl	437
61	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	tzl	-	2-pyrrolidino-4-(N-pyrrolidino-karbonyl)fenyl	488
62	1'-amino-isokinol-7'-yl	tzl	-	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	505
63	1'-amino-isokinol-7'-yl	tzl	-	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	504
64	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -fenyl)pyrimid-2-yl	545
65	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-CH ₃ -imidazol-1'-ylfenyl	468
66	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2-F-2'-CH ₃ -imidazol-1'-ylfenyl	486
67	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2-F-1'-CH ₃ -imidazol-2'-ylfenyl	486
68	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-NH ₂ -imidazol-1'-ylfenyl	469
69	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -3-F-[1,1']-bifen-4-yl	539
70	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CO ₂ Et	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	565
71	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CO ₂ H	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	537
72	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CONH ₂	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	536
73	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CO ₂ Et	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	564
74	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CO ₂ H	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	534
75	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CH ₂ OH	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	522
76	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	(CH ₃) ₂ NCH ₂	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	549
77	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-c	CO ₂ Et	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	564
78	1'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-c	CO ₂ H	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	534

Tabell 1, forts.

79	1',2',3',4'-tetrahydroisokinol-7'-yl	pzl-a	CH ₃	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	488
80	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-b	CH ₃	2'-CH ₃ NHSO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	513
81	4'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CH ₃	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	498
82	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	552
83	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	2-F-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl	513
84	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	570
85	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	553
86	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	571
87	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	5-(2'-CH ₃ SO ₂ -fenyl)pyrid-2-yl	553
88	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CH ₃	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	517
89	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CH ₃	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	516
90	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-NH ₂ SO ₂ -3-Cl-[1,1']-bifen-4-yl	587
91	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-NH ₂ SO ₂ -3-CH ₃ -[1,1']-bifen-4-yl	567
92	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-CH ₃ NHSO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	567
93	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	Et	2'-CH ₃ NHSO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	527
94	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	Et	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	512
95	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	n-Pr	2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	527
96	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	n-Pr	2'-CH ₃ NHSO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	541
97	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	n-Pr	2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	526
98	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	Et	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	531
99	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	Et	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	530
100	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	Et	N-pyrrolidinokarbonyl	455
101	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	4-(imidazol-1'-yl)fenyl	464
102	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-CH ₃ -imidazol-1'-ylfenyl	496
103	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-CH ₃ -imidazol-1'-ylfenyl	478
104	1'-aminoisokinol-7'-yl	pzl-a	CF ₃	2'-F-2'-CH ₃ -imidazol-1'-ylfenyl	496
105	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CH ₃	489	488
106	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	561
107	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2-F-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl	503
108	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	5-(2'-NH ₂ SO ₂ -fenyl)pyrid-2-yl	544
109	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	5-(2'-CH ₃ SO ₂ -fenyl)pyrimid-2-yl	544
110	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CH ₃	pyrid-3'-ylfenyl	411
111	3'-amino-benzisoksazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2-F-pyrid-2'-ylfenyl	483
112	3'-amino-indazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-NH ₂ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	560

Tabell 1, forts.

113	3'-amino-indazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	559
114	3'-amino-indazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2-F-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl	502
115	3'-amino-indazol-5'-yl	pzl-a	CH ₃	pyrid-3'-ylfenyl	410
116	3'-amino-indazol-5'-yl	pzl-a	CF ₃	2-F-pyrid-2'-ylfenyl	482
117	3'-aminometylnaftal-2'-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	583
118	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-HOCH ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	510 (M-H)
119	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(N-metylaminometyl)- [1,1']-bifen-4-yl	525
120	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-brommetyl-[1,1']-bifen-4-yl	574
121	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(N-pyridiniummetyl)-[1,1']- bifen-4-yl	573
122	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-aminometyl-[1,1']-bifen-4- yl	511
123	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(N-pyrrolidinylmetyl)- [1,1']-bifen-4-yl	565
124	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(N-imidazol-1-ylmetyl)- [1,1']-bifen-4-yl	562
125	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(1''N-(4''N-t-butoksy- karbonyl)piperazinylmetyl)-[1,1']- bifen-4-yl	680
126	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(N-(4''-N,N-dimetyl-amino)- pyridiniummetyl)-[1,1']-bifen-4-yl	616
127	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(1''N-piperazinylmetyl)- [1,1']-bifen-4-yl	580
128	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(1''N-metyl-1''N-morfo- linium)metyl)-[1,1']-bifen-4-yl	695
129	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(N-morfolinometyl)-[1,1']- bifen-4-yl	581
130	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-(N-metyl-N-metoksy)- aminometyl)-[1,1']-bifen-4-yl	555
131	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	trz	-	3-F-2'-CH ₃ SO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	493
132	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	trz	-	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	494

Tabell 1, forts.

133	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CF ₃	3-F-2'-CH ₃ NHSO ₂ -[1,1']-bifen-4-yl	575
134	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	tzl	-	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -3-F-[1,1']-bifen-4-yl	473
135	3'-amino-benzisoksazol-5-yl	pzl-a	CH ₃ CH ₂	2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -3-F-[1,1']-bifen-4-yl	499
136		pzl-a	CH ₃ CH ₂	2-F-(2'-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -imidazol-1'-yl)fenyl	489

Anvendelighet

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er brukbare som antikoaguleringsmidler for behandling eller prevensjon av tromboemboliske mangler i pattedyr. Uttrykket "tromboemboliske mangler" slik det her benyttes inkluderer arteriell eller venøs, kardiovaskulære eller cerebrovaskulære, tromboemboliske mangler inkludert for eksempel ustabil angina, første eller repeterende myokardialt infarkt, ischemisk plutselig død, transient ischemisk angrep, slag, aterosklerose, venøs trombose, dypvenetrombose, tromboflebitt, arteriell emboli, koronær og cerebral arteriell trombose, cerebral embolisme, nyre embolisme og pulmonær embolisme. Den antikoagulerende virkning av forbindelsene ifølge oppfinnelsen antas å skyldes inhibering av faktor Xa eller trombin.

Effektiviteten for forbindelsene ifølge oppfinnelsen som inhibitorer av faktor Xa ble bestemt ved bruk av rensed humanfaktor Xa og syntetisk substrat. Graden av faktor Xa-hydrolyse av kromogent substrat S2222 (Kabi Pharmacia, Franklin, OH) ble målt både i fravær og i nærvær av forbindelser ifølge oppfinnelsen. Hydrolyse av substratet resulterte i frigivning av pNA som ble overvåket spektrofotometrisk ved å måle økningen i absorbans ved 405 nm. En reduksjon i absorbansgradendringen ved 405 nm i nærvær av inhibitor er indikasjon på enzyminhibering. Resultatene av denne analyse er uttrykt som inhibitorisk konstant, K_i .

Faktor Xa-bestemmelsene ble foretatt i 0,10M natriumfosfatbuffer, pH 7,5, inneholdende 0,20M NaCl og 0,5% PEG 8000. Michaelis-konstanten, K_m , for substrathydrolyse, ble bestemt ved 25°C ved bruk av metoden ifølge Lineweaver og Burk. Verdiene for K_i ble bestemt ved å tillate 0,2-0,5 nM human faktor Xa (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN) å reagere med substratet (0,20 nM - 1 nM) i nærvær av inhibitor. Reaksjonene ble tillatt å forløpe i 30 minutter og hastighetene

(absorbansgradsendringene med tiden) ble målt innen tidsrammen på 25-30 minutter. Den følgende ligning ble benyttet for å beregne K_i -verdiene:

$$(v_0 - v_s)/v_s = I/(K_i (1 + S/K_m))$$

5

der:

v_0 er hastigheten for kontrollen i fravær av inhibitor;

v_s er hastigheten i nærvær av inhibitor;

I er inhibitorkonsentrasjonen;

10 K_i er dissosiasjonskonstanten for enzym:inhibitor-komplekset;

S er substratkonsentrasjonen; og

K_m er Michaelis-konstanten.

Ved bruk av denne metode ble et antall forbindelser ifølge oppfinnelsen funnet å
15 oppvise en $K_i \leq 15 \mu\text{M}$, noe som bekrefter brukbarheten for forbindelsene ifølge oppfinnelsen som effektive Xa-inhibitorer.

Den antitrombotiske effekt av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bestemmes i en kanin-arterio-venøs (AV) shunt-trombosemodell. I denne modell ble kaniner med en
20 kroppsvekt på 2-3 kg anestetisert med en blanding av xylazin (10 mg/kg i.m.) og ketamin (50 mg/kg i.m.). En salt-fylt AV-shuntinnretning forbindes mellom den femorale arteri og den femorale venøse kanyle. AV-shuntinnretningen består av et stykke på 6 cm tygonrør som inneholder et stykke silkestråd. Blod vil renne fra den femorale arterie via AV-shunten inn i den femorale vene. Eksponering av det
25 strømmende blod til silkestråden vil indusere dannelsen av en signifikant trombus. Etter 40 minutter frakobles shunten og silkestråden dekket med trombus, veies. Testmidler eller bærer gies (i.v., i.p., s.c. eller oralt) før åpningen av AV-shunten. Prosentual inhibering av trombusdannelse bestemmes for hver behandlingsgruppe. ID_{50} -verdiene (den dose som gir 50% inhibering av trombusdannelse) bedømmes ved lineær regresjon.

30

Forbindelsene med formel (I) kan også være brukbare som inhibitorer for serinproteaser, særlig humane trombin, plasmakallikrein og plasmin. På grunn av den inhibitoriske virkning er disse forbindelser indikert for bruk ved prevensjon eller terapi av fysiologiske reaksjoner, blodkoagulasjon og inflammasjon, katalysert av den ovenfor
35 nevnte enzymklasse. Spesifikt har forbindelsene anvendelighet som medikamenter for behandling av sykdommer som skyldes forhøyet trombinaktivitet som myokardialt

infarkt, og som reagenser som benyttes som antikoaguleringsmidler ved behandling av blod til plasma for diagnostiske eller andre kommersielle formål.

Noen forbindelser ifølge oppfinnelsen ble vist å være direktevirkende inhibitorer av serinproteasetrombin på grunn av evnen til å inhibere spaltning av små molekylsubstrater med trombin i et rensert system. In vitro-inhiberingskonstanter ble bestemt ved metoden som beskrevet av Kettner et al. i "J. Biol. Chem.", 265, 18289-18297 (1990). I disse analyser ble trombin-mediert hydrolyse av det kromogene substrat S2238 (Helena Laboratories, Beaumont, TX) overvåket spektrofotometrisk. Addisjon av en inhibitor til analyseblandingen resulterte i redusert absorbans og er en indikasjon på trombinhivering. Human trombin (Enzyme Research Laboratories, Inc., South Bend, IN) i en konsentrasjon av 0,2 nM i 0,10M natriumfosfatbuffer, pH 7,5, 0,20M NaCl, og 0,5% PEG 6000, ble inkubert med forskjellige substratkonsentrasjoner i området 0,20 til 0,02 mM. Etter 25 til 30 minutters inkubering ble trombinaktiviteten analysert ved å overvåke graden av økning av absorbans ved 405 nm som skyldtes substrathydrolyse. Inhiberingskonstantene ble avledet fra resiproke plott av reaksjonshastigheten som en funksjon av substratkonsentrasjonen ved bruk av Lineweaver og Burks standardmetode. Ved bruk av den ovenfor beskrevne metodologi ble noen forbindelser ifølge oppfinnelsen bedømt og funnet å oppvise en K_i på mindre 15 μ m, noe som bekreftet anvendeligheten for forbindelsene ifølge oppfinnelsen som effektive Xa-inhibitorer.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres alene eller i kombinasjon med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler. Disse inkluderer andre antikoagulanter eller koagulasjonsinhiberende midler, antiplate- eller plate-inhibitoriske midler, trombin-inhibitorer eller trombolytiske eller fibrinolytiske midler.

Forbindelsene administreres til et pattedyr i en terapeutisk effektiv mengde. Med "terapeutisk effektiv mengde" menes en mengde av en forbindelse med formel (I) som, når den administreres alene eller i kombinasjon med et ytterligere terapeutisk middel til et pattedyr, er effektivt med henblikk på å forhindre eller forbedre den tromboemboliske sykdomstilstand eller progresjonen av sykdommen.

Med "administrert i kombinasjon" eller "kombinasjonsterapi" menes at forbindelsen med formel (I) og ett eller flere ytterligere terapeutiske midler administreres samtidig til pattedyret som behandles. Når de administreres i kombinasjon kan hver komponent administreres samtidig eller sekvensielt i en hvilken som helst rekkefølge til forskjellige tidspunkter. Således kan hver komponent administreres separat, men tilstrekkelig nær

hverandre i tid til å gi den ønskede, terapeutiske effekt. Andre antikoaguleringsmidler (eller koaguleringsinhiberende midler) som kan benyttes i kombinasjon med forbindelsene ifølge oppfinnelsen er warfarin og heparin, så vel som andre faktor Xa-inhibitorer som de som er beskrevet i publikasjonene ovenfor.

5

Uttrykket "antiplatemidler" (eller plate-inhiberende midler), slik uttrykket benyttes her, angir midler som inhiberer platefunksjonen for eksempel ved å inhibere aggregering, adhesjon eller granulær sekresjon av plater. Slike midler omfatter, men er ikke begrenset til forskjellige, kjente, ikke-steroid, antiinflammatoriske medikamenter (NSAIDS) som aspirin, ibuprofen, napoksen, sulindac, indometacin, mefenamat, droksicam, diklofenac, 10 sulfinpyrazon og piroksicam, inkludert farmasøytisk akseptable salter eller prodrugs derav. Av disse NSAIDS-midler er aspirin (acetylsalicylsyre eller ASA) og piroksicam foretrukket. Andre egnede antiplatemidler er ticlopidin inkludert farmasøytisk akseptable salter eller prodrugs derav. Ticlopidin er også en foretrukket forbindelse fordi den er kjent for å være mild mot den gastrointestinale kanal i bruk. Ytterligere andre egnede 15 plate-inhiberende midler er IIb/IIIa-antagonister, tromboksan-A₂-reseptorantagonister og tromboksan-A₂-syntetase-inhibitorer, så vel som farmasøytisk akseptable salter eller prodrugs derav.

20 Uttrykket trombin-inhibitorer (eller antitrombinmidler) slik det her benyttes, angir inhibitorer av serinproteasetrombin. Ved inhibering av trombin blir forskjellige trombin-medierte prosesser, for eksempel den trombin-medierte plateaktivering (det vil for eksempel si aggregering av plater, og/eller granulær sekresjon av plasminogenaktivator-inhibitor-1 og/eller serotonin) og/eller fibrindannelse avbrutt. Et antall trombin- 25 inhibitorer er velkjente for fagmannen og disse inhibitorer ansees å kunne anvendes i kombinasjon med de her beskrevne forbindelser. Slike inhibitorer inkluderer, men er ikke begrenset til borargininderivater, borpeptider, hepariner, hirudin og argatroban, inkludert farmasøytisk akseptable salter og prodrugs derav. Borargininderivater og borpeptider inkluderer N-acetyl- og peptidderivater av borsyre som C-terminal α - 30 aminoborsyrederivater som lysin, ornitin, arginin, homoarginin og tilsvarende isotiouoniumanaloger derav. Uttrykket hirudin, slik det her benyttes, inkluderer egnede derivater eller analoger av hirudin, her kalt hiruloger som disulfatohirudin. Borpeptidtrombin-inhibitorer inkluderer forbindelser som beskrevet av Kettner et al. i US 5 187 157 og EP 293 881 A2. Andre egnede borargininderivater og 35 borpeptidtrombin-inhibitorer er de som er beskrevet i PCT 92/07869 og EP 471 651 A2.

Uttrykket trombolytiske (eller fibrinolytiske) midler (eller trombolytica eller fibrinolytica) slik det her benyttes, angir midler som lysesrerer blodklumper (trombi). Slike midler inkluderer vevplasminogenaktivator, anistreplase, urokinase eller streptokinase, inkludert farmasøytisk akseptable salter eller prodrugs derivat. Uttrykket anistreplase
 5 slik det her benyttes, henviser til anisoylert plasminogen-streptokinase-aktivator-kompleks som for eksempel beskrevet i EP 028 489. Uttrykket urokinase slik det her benyttes, er ment å angi både dual- og enkeltkjede urokinase, idet den sistnevnte også henvises til som prourokinase.

10 Administrering av forbindelsene med formel (I) ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med slike ytterligere terapeutiske midler kan gi en effektiv fordel i forhold til forbindelsene og midlene alene og kan gjøre dette under samtidig anvendelse av lavere doser av hver av dem. En lavere dose minimaliserer potensielle bivirkninger og gir derved en øket sikkerhetsmargin.

15 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er også brukbare som standard- eller referanseforbindelser, for eksempel som kvalitetsstandarder eller kontroller, i tester eller analyser som involverer inhibering av faktor Xa. Slike forbindelser kan tilveiebringes i en kommersiell kitt, for eksempel for anvendelse i farmasøytisk forskning som involverer
 20 faktor Xa. For eksempel kan en forbindelse ifølge oppfinnelsen benyttes som referanse i en analyse for å sammenligne den kjente aktivitet for en forbindelse med en ukjent aktivitet. Dette ville sikre for utøveren at analysen ble gjennomført på riktig måte og gi en basis for sammenligning, spesielt hvis testforbindelsen er et derivat av referanseforbindelsen. Når det utvikles nye analyser eller protokoller, kan forbindelsene
 25 ifølge oppfinnelsen benyttes for å teste deres effektivitet.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også benyttes i de diagnostiske analyser som involverer faktor Xa. For eksempel kan nærværet av faktor Xa i en ukjent prøve bestemmes ved tilsetning av kromogenisk substrat S2222 til en serie oppløsninger inne-
 30 holdende testprøve og eventuelt en av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Hvis produksjonen av pNA observeres i oppløsningene inneholdende testprøven, men ingen forbindelse ifølge oppfinnelsen, vil man kunne konkludere med at faktor Xa er til stede.

Doser og formulering

35 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres i orale doseringsformer som tabletter, kapsler (hver av hvilke inkluderer forsinket frigivning- eller tidsbestemt frigivningsformuleringer), piller, pulvere, granuler, eliksirer, tinkturer, suspensjoner, siruper og

emulsjoner. De kan også administreres i intravenøs (bolus eller infusjon), intraperitoneal, subkutan eller intramuskulær form, alt ved bruk av doseringsformer som er velkjente for fagmannen innen farmasi. De kan administreres alene, men vil generelt administreres med en farmasøytisk bærer, valgt på basis av den valgte administrerings-rute og farmasøytisk standardpraksis.

Doseoppsettet for forbindelsene ifølge oppfinnelsen vil selvfølgelig avhenge av kjente faktorer, for eksempel de farmakodynamiske karakteristika for det angjeldende middel og dets administreringsmodus og -måte, speciene, alder, kjønn, helse, medisinsk tilstand og mottagerens vekt, art og grad av symptomer, typen samtidig behandling, behandlingsfrekvens, administreringsvei, pasientens renale og hepatiske funksjon samt den ønskede effekt. En lege eller en veterinær kan bestemme og foreskrive den effektive mengde av medikamentet som er nødvendig for å forhindre, motvirke eller stanse progresjonen av den tromboemboliske mangel.

Rent generelt vil den daglige orale dose for hver aktive bestanddel, benyttet for de indikerte effekter, ligge mellom 0,001 og 1000 mg/kg kroppsvekt, fortrinnsvis mellom rundt 0,01 og 100 mg/kg kroppsvekt pr. dag, aller helst mellom rundt 1,0 og 20 mg/kg/dag. Intravenøst vil de mest foretrukne doseringer ligge fra rundt 1 til 10 mg/kg/minutt under en infusjon med konstant hastighet. Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan administreres i en enkelt daglig dose eller den totale daglige dose kan administreres i oppdelte doser på 2, 3 eller 4 ganger daglig.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres i intranasal form via topisk anvendelse av egnede, intranasale bærere eller via transdermale veier, ved bruk av transdermale hudputer. Administrert i form av et transdermalt avleveringssystem vil administreringsdoseringen selvfølgelig være kontinuerlig i stedet for intermittent under doseringsperioden.

Forbindelsene blir karakteristisk administrert i blanding med egnede farmasøytiske for-tynningsmidler, drøyemidler eller bærere (her kollektivt kalt farmasøytiske bærere), hensiktsmessig valgt med henblikk på den tilsiktede administreringsform, det vil si orale tabletter, kapsler, eliksirer, siruper og lignende, konsistent med konvensjonell farmasøytisk praksis.

For eksempel kan oral administrering skje i form av en tablett eller kapsel og den aktive medikamentkomponent kan kombineres med en oral, ikke-toksisk, farmasøytisk aksep-

- tabel, inert bærer som lactose, stivelse, sucrose, glucose, metylcellulose, magnesiumstearat, dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, mannitol, sorbitol og lignende; for oral administrasjon i flytende form kan de orale medikamentkomponenter kombineres med en hvilken som helst oral, ikke-toksisk, farmasøytisk akseptabel, inert bærer som etanol, glycerol, vann og lignende. Når det videre er ønskelig eller nødvendig, kan egnede bindemidler, smøremidler, disintegreringsmidler og fargestoffer innarbeides i blandingen. Egnede bindemidler inkluderer stivelse, gelatin, naturlige sukkere som glucose eller β -lactose, maissøtnere, naturlige og syntetiske gummier som acacia- eller tragacantgummi eller natriumalginat, karboksymetylcellulose, polyetylen glycol, vokser og lignende. Smøremidler som benyttes i disse dosisformer inkluderer natriumoleat, natriumstearat, magnesiumstearat, natriumbenzoat, natriumacetat, natriumklorid og lignende. Disintegratorer inkluderer uten begrensning stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi og lignende.
- 15 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres i form av liposom-avleveringssystemer, for eksempel små og store unilamellære vesikler og multilamellære vesikler. Liposomer kan tildannes fra en varietet av fosfolipider, for eksempel kolesterol, stearylamin eller fosfatidylcholinere.
- 20 Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også kobles med oppløselige polymerer som innsiktbare medikamentbærere. Slike polymerer kan inkludere polyvinylpyrrolidon, pyrankopolymer, polyhydroksypropylmetakrylamidfenol, polyhydroksyetylaspartamidfenol, eller polyetylenoksydpolylysin substituert med palmitoylrester. Videre kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen kobles til en klasse av bionedbrytbare polymerer som er brukbare for å oppnå kontrollert frigivning av et medikament, for eksempel polymelkesyre, polyglycolsyre, kopolymerer av polymelke- og polyglycolsyre, poly- ϵ -kaprolacton, polyhydroksysmørsyre, polyortoestere, polyacetaler, polydihydropyraner, polycyanoakrylater og fornettede eller amfipatiske blokk-kopolymerer av hydrogeler.
- 30 Doseringsformer (farmasøytiske blandinger) som er egnet for administrering kan inneholde fra rundt 1 til rundt 100 mg aktiv bestanddel pr. doseringsenhet. I disse farmasøytiske blandinger vil den aktive bestanddel vanligvis være til stede i en mengde fra rundt 0,5 til 95 vekt-%, beregnet på den totale vekt av blandingen.
- 35 Gelatinkapsler kan inneholde den aktive bestanddel og pulverformige bærere som lactose, stivelse, cellulosederivater, magnesiumstearat, stearinsyre og lignende. Tilsvarende

fortynningsmidler kan benyttes for å fremstille komprimerte tabletter. Både tabletter og kapsler kan fremstilles som produkter med forsinket frigivning for å gi kontinuerlig frigivning av medikeringen over et antall timer. Komprimerte tabletter kan være sukkerbelagt eller filmbelagt for å maskere eventuelt ubehagelig smak og beskytte tablettene mot atmosfæren, eller enterisk belagt for selektiv disintegrering i gastro-intestinalkanalen.

Flytende doseringsformer for oral administrering kan inneholde farge- og smaksstoffer for å øke pasientens akseptans.

10

Generelt er vegetabiliske oljer, saltoppløsning, vandig dekstrose (glucose) og relaterte sukkeroppløsninger og glycoler som propylenglycol og polyetylen glycoler, egnede bærere for parenterale oppløsninger. Oppløsninger for parenteral administrering inneholder fortrinnsvis et vannoppløselig salt av den aktive bestanddel, egnede stabiliseringsmidler og hvis nødvendig, bufferstoffer. Antioksyderende midler som natriumbisulfitt, natriumsulfitt og askorbinsyre, enten alene eller i kombinasjon, er egnede stabiliseringsmidler. Videre kan man benytte sitronsyre, salter derav samt natrium-EDTA. I tillegg kan parenterale oppløsninger inneholdende preserveringsmidler som benzalkoniumklorid, metyl- eller propylparaben og klorbutanol.

20

Egnede farmasøytiske bærere er beskrevet i "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, en standardreferanse på dette området.

Representative, brukbare farmasøytiske doseringsformer for administrering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan illustreres som følger:

25

Kapsler

Et stort antall enhetskapsler kan fremstilles ved å fylle standard to-delte hårdgelatinkapsler hver med 100 mg pulverformig aktiv bestanddel, 150 mg lactose, 50 mg cellulose og 6 mg magnesiumstearat.

30

Mykgelatinkapsler

En blanding av aktiv bestanddel i en spiseolje som soyabønneolje, bomullsfrøolje eller olivenolje, kan fremstilles og injiseres ved hjelp av en positiv fortrenningspumpe inn i gelatin for å danne mykgelatinkapsler inneholdende 100 mg av den aktive bestanddel. Kapslene kan vaskes og tørkes.

35

Tabletter

Tabletter kan fremstilles ved konvensjonelle prosedyrer slik at enhetsdosen er 100 mg aktiv bestanddel, 0,2 mg kolloid silisiumdioksyd, 5 mg magnesiumstearat, 275 mg mikrokrystallinsk cellulose. 11 mg stivelse og 98,8 mg lactose. Egnede belegg kan legges på for å forbedre smaksoppførselen og forsinke absorpsjon.

Injeksjoner

Et parenteralt preparat som er egnet for administrering ved injeksjon kan fremstilles ved å omrøre 1,5 vekt-% av en aktiv bestanddel i 10 volum-% propylenglycol og vann. Opp-
10 løsningsen kan gjøre isotonisk med natriumklorid og steriliseres.

Suspensjon

En vandig suspensjon kan fremstilles for oral administrering slik at hver 5 ml inneholder 100 mg finoppdelt aktiv bestanddel, 200 mg natriumkarboksymetylcellulose, 5 mg
15 natriumbenzoat, 1,0 g sorbitoloppløsning, U.S.P., og 0,025 ml vanillin.

Når forbindelsene ifølge oppfinnelsen kombineres med for eksempel andre antikoaguleringsmidler, kan en daglig dose være rundt 0,1 til 100 mg av forbindelsen med formel (I) og rundt 1 til 7,5 mg av den andre antikoagulant, alt beregnet pr. kg av
20 pasientens kroppsvekt. For en tablett-doseringsform kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen generelt være til stede i en mengde av 5 til 10 mg pr. doseringsenhet og den andre antikoagulant i en mengde av rundt 1 til 5 mg pr. doseringsenhet.

Når forbindelsene med formel (I) administreres i kombinasjon med et antiplateletmiddel er, rent generelt, en typisk daglig dose for eksempel i området rundt 0,01 til 25 mg av
25 forbindelsene med formel (I) og rundt 50 til 150 mg av antiplateletmidlet, fortrinnsvis rundt 0,1 til 1 mg av forbindelsen med formel (I) og rundt 1 til 3 mg antiplateletmiddel, alt pr. kg av pasientens kroppsvekt.

30 Når forbindelsene med formel (I) administreres i kombinasjon med trombolytiske midler, er en typisk daglig dose rundt 0,1 til 1 mg av forbindelsen med formel (I) pr. kg pasientkroppsvekt og, når det gjelder trombolytiske midler, kan den vanlige dose av det trombolytiske middel når det administreres alene reduseres med rundt 70-80% når administreres med en forbindelse med formel (I).

35

Når to eller flere av de ovenfor nevnte andre terapeutiske midler administreres sammen med forbindelsen med formel (I), kan generelt mengden av hver komponent i en typisk

daglig dose og en typisk daglig doseform, reduseres i forhold til de vanlige doser av midlet når det administreres alene, på grunn av den additive eller synergistiske effekt av de terapeutiske midler når de administreres i kombinasjon.

- 5 Særlig når de tilveiebringes som en enkelt doseringsenhet, foreligger det et potensial for en kjemisk interaksjon mellom de kombinerte, aktive bestanddeler. Av denne grunn blir de, når forbindelsen med formel (I) og det andre terapeutiske middel kombineres i en enkelt doseringsenhet, formulert slik at selv om de aktive bestanddeler er kombinert i en enkelt doseringsenhet, blir den fysiske kontakt mellom de aktive bestanddeler minimalisert (det vil si redusert). For eksempel kan en aktiv bestanddel være enterisk belagt. Ved 10 å belegge en av de aktive bestanddeler enterisk, er det mulig ikke bare å minimalisere kontakten mellom de kombinerte, aktive bestanddeler, men det er også mulig å kontrollere frigivningen av en av disse forbindelser til den gastrointestinale kanal slik at den andre av forbindelsene ikke frigjøres i maven, men heller frigjøres i tarmene. En av 15 de aktive bestanddeler kan også belegges med et materiale som virker en forsinket frigivning gjennom fordøyelseskanalen og også tjener til å minimalisere den fysiske kontakt mellom de kombinerte, aktive bestanddeler. Videre kan komponenten med forsinket frigivning i tillegg være enterisk belagt slik at frigivningen av denne forbindelse kun skjer i tarmene. Ytterligere en annen mulighet er å involvere 20 formulering av et kombinasjonsprodukt hvori den ene komponent er belagt med en forsinket og/eller enterisk frigivningspolymer og den andre komponent også er belagt med en polymer, for eksempel en lavviskositetskvalitet av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) eller andre egnede materialer som kjente i denne teknikk, for ytterligere å separere de aktive bestanddeler. Polymerbelegget tjener til å 25 danne en ytterligere barriere mot interaksjon med den andre komponent.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, karakterisert ved formel I:

5



I

10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der

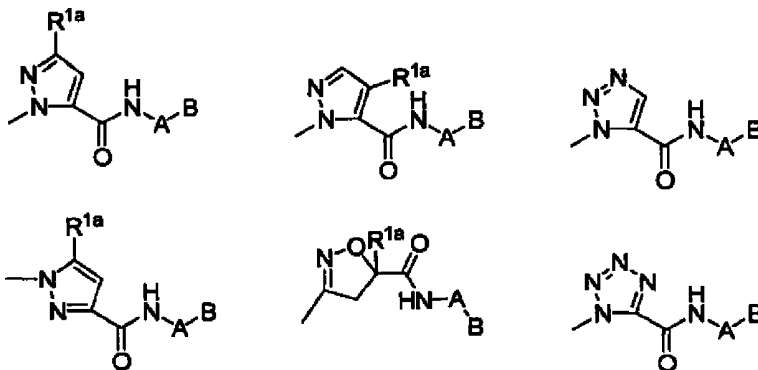
D-E er substituert med 0-2 R og er valgt fra gruppen:

- 15 isokinolinyll; benzimidazolyl; indazolyl; benzisoksazolyl; kinolyl;
kinazolyl; ftalazinyll; 1,2,3,4-tetrahydroisokinolinyll; og naftalyl;
forutsatt at når ringen D er usubstituert inneholder den minst ett heteroatom;

R er valgt blant NH₂ og CH₂NH₂;

20

M er valgt fra gruppen:



25

R^{1a} er fraværende eller er -(CH₂)_r-R^{1'};R^{1'} er valgt blant C₁₋₃ alkyl, CF₃, (CH₂)_rOR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, C(O)NR²R^{2a}, og NR²SO₂R^{2b};

R^2 ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-6} alkyl;

R^{2a} ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-6} alkyl;

5

R^{2b} ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-6} alkyl;

R^{2c} ved hver opptreden er valgt blant OH og C_{1-4} alkoksy;

10 A er substituert med 0-2 R^4 og er valgt blant: fenyl, pyridyl, pyrimidyl og isokinolyl;

R^4 ved hver opptreden er valgt blant H, OR^2 , F, Cl, C_{1-4} alkyl, $-NO_2$, NR^2R^{2a} og pyrrolidinyl;

15

B er H eller er substituert med 0-2 R^{4a} og er valgt blant: fenyl, pyrrolidinyl-karbonyl, morfolino, imidazolyl, benzimidazolyl og pyridyl;

20 R^{4a} ved hver opptreden er valgt blant H, $(CH_2)_rOR^2$, $(CH_2)_r-Br$, C_{1-4} alkyl, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$ og $CH_2N(CH_3)OCH_3$;

alternativt, når R^{4a} er $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, danner NR^2R^{2a} en ring valgt blant pyrrolidinyl, imidazolyl, piperazinyl, pyridyl og morfolino, og denne ring er substituert med 0-1 R^{4b} ;

25

R^{4b} ved hver opptreden er valgt blant H, C_{1-4} alkyl, NR^3R^{3a} og $C(O)R^3$;

R^3 ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-4} alkyl;

30 R^{3a} ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-4} alkyl;

R^5 ved hver opptreden er C_{1-6} alkyl;

p er valgt blant 0, 1 og 2; og

35

r er valgt blant 0, 1, 2 og 3.

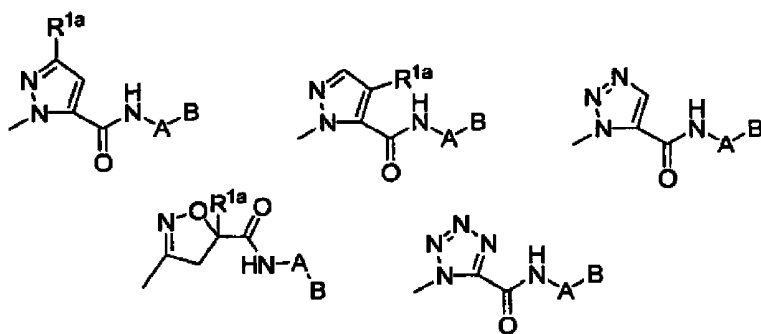
2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

D-E er valgt fra gruppen:

- 5 1-aminoisokinolin-7-yl; 1,3-diaminoisokinolin-7-yl; 1,4-diaminoisokinolin-7-yl; 1,5-diaminoisokinolin-7-yl; 1,6-diaminoisokinolin-7-yl; 4-aminokinazol-6-yl; 2,4-diaminokinazol-6-yl; 4,7-diaminokinazol-6-yl; 4-8-diaminokinazol-6-yl; 1-aminoftalaz-7-yl; 1,4-diaminoftalaz-7-yl; 1,5-diaminoftalaz-7-yl; 1,6-diaminoftalaz-7-yl; 3-aminoindazol-5-yl; og 3-aminobenzisoksazol-5-yl; og
- 10

M er valgt fra gruppen:



15

3.

Forbindelse ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

D-E er valgt fra gruppen:

20

- 1-aminoisokinolin-7-yl; 1,3-diaminoisokinolin-7-yl; 1,4-diaminoisokinolin-7-yl; 1,5-diaminoisokinolin-7-yl; 1,6-diaminoisokinolin-7-yl; 4-aminokinazol-6-yl; 2,4-diaminokinazol-6-yl; 4,7-diaminokinazol-6-yl; 4-8-diaminokinazol-6-yl; 1-aminoftalaz-7-yl; 1,4-diaminoftalaz-7-yl; 1,5-diaminoftalaz-7-yl; 1,6-diaminoftalaz-7-yl; og 3-aminobenzisoksazol-5-yl.
- 25

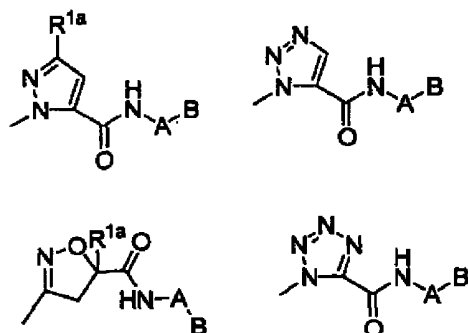
4.

Forbindelse ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

D-E er valgt fra gruppen:

1-aminoisokinolin-7-yl; 1,3-diaminoisokinolin-7-yl; 1,4-diaminoisokinolin-7-yl; 1,5-diaminoisokinolin-7-yl; 1,6-diaminoisokinolin-7-yl; 1-aminoftalaz-7-yl; 1,4-diaminoftalaz-7-yl; 1,5-diaminoftalaz-7-yl; 1,6-diaminoftalaz-7-yl; og 3-aminobenzisoksazol-5-yl;

M er valgt fra gruppen:



10

A er substituert med 0-2 R^4 og er valgt blant: fenyl, pyridyl og pyrimidyl;

R^4 ved hver opptreden er valgt blant H, OR^2 , F, Cl, C_{1-4} alkyl, NR^2R^{2a} og pyrrolidinyl;

15

R^{4a} ved hver opptreden er valgt blant H, $(CH_2)_pOR^2$, C_{1-4} alkyl, NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$ og $CH_2N(CH_3)OCH_3$; og

alternativt når R^{4a} er $CH_2NR^2R^{2a}$ danner NR^2R^{2a} en ring valgt blant

20

pyrrolidinyl, imidazolyl, piperazinyl, pyridyl og morfolino, og ringen er substituert med 0-1 R^{4b} .

5.

Forbindelse ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

25

D-E er valgt fra gruppen:

1-aminoisokinolin-7-yl; 1,3-diaminoisokinolin-7-yl; 1,4-diaminoisokinolin-7-yl; 1,5-diaminoisokinolin-7-yl; 1,6-diaminoisokinolin-7-yl; og 3-aminobenzisoksazol-5-yl.

30

6.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
forbindelsen er valgt blandt:

- 5 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl-
amino]pyrazol;
1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl-
amino]pyrazol;
1-(4'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl-
10 amino]pyrazol;
1-(isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl-
amino]pyrazol;
3-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-5-
metylisoksazolin;
15 3-(isokinol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-5-metyl-
isoksazolin;
3-(isokinol-7'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-5-metyl-
isoksazolin;
3-(2'-aminobenzimidazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
20 5-metylisoksazolin;
3-(3'-aminoindazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-5-
metylisoksazolin;
3-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-
yl)aminokarbonyl]-5-metylisoksazolin;
25 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;
3-(1-amino-isokinol-7-yl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-
triazol;
3-(4-amino-isokinol-7-yl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-
30 triazol;
3-(isokinol-7-yl)-4-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-1,2,3-triazol;
1-(kinol-2-ylmetyl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]-
pyrazol;
1-(kinol-2-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
35 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]pyrazol;

- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-etylimidazol-1'-yl)-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[(2'-etylimidazol-1'-yl)-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 5 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[(2'-metoksymetyl)imidazol-1'-yl]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-2'-yl]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-[2'-metyl]benzimidazol-1'-yl]fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 10 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-etylimidazol-1'-yl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-(2'-etylimidazol-1'-yl)-2,5-difluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 15 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2-fluor-4-morfolinofenyl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-isopropylimidazol-1'-yl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 20 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-amino-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-nitro-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 25 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2-dimetyl-4-(N-pyrrolidinkarbonyl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2-pyrrolidino-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 30 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl]aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 35 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2-(2'-metylsulfonyl)fenyl]pyrimid-2-yl]aminokarbonyl]pyrazol;

- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[2'-metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[[5-[(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyrid-2-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 5 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[[2'-metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)fenyl)aminokarbonyl]-tetrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol;
- 10 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2-fluor-4-(N-pyrrolidinkarbonyl)fenyl)aminokarbonyl]tetrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2-(N-pyrrolidino)-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)-aminokarbonyl]tetrazol;
- 15 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-5-[[2'-aminosulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-5-[[2'-metylsulfonyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]tetrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl)fenyl]pyrimidin-2-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 20 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)fenyl)-aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(2'-metylimidazol-1'-yl)-2-fluor-fenyl)-aminokarbonyl]pyrazol;
- 25 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(1'-metylimidazol-2'-yl)-2-fluor-fenyl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(2'-aminoimidazol-1'-yl)fenyl)-aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-dimetylaminometyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 30 etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylsyre;
- 35 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksamid;

- etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol-3-karboksylat;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol-3-karboksylsyre;
- 5 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-(hydroksymetyl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-[dimetylaminometyl]-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- etyl-1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol-4-karboksylat;
- 10 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol-4-karboksylsyre;
- 1-(1',2',3',4'-tetrahydroisokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 15 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-[[2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]-5-metylpyrazol;
- 1-(4'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonyl-amino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 20 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl)-karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;
- 25 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;
- 30 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyrid-2-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 35 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-klor-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;

- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-metyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)karbonylamino]pyrazol;
- 5 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-karbonylamino]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-propyl-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;
- 10 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-propyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-propyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;
- 15 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-etyl-5-[4-(N-pyrrolidinokarbonyl-1-yl)fenylamino-karbonyl]pyrazol;
- 20 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(imidazol-1'-yl)fenylaminokarbonyl]-pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[3-fluor-4-(2-metylimidazol-1'-yl)fenyl-aminokarbonyl]pyrazol;
- 25 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(2-metylimidazol-1'-yl)fenylamino-karbonyl]pyrazol;
- 1-(1'-amino-isokinol-7'-yl)-3-trifluormetyl-5-[2-fluor-4-(2-metylimidazol-1'-yl)fenyl-aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(2'-metylsulfonyl-[1,1']-bifen-4-yl)amino-karbonyl]pyrazol;
- 30 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;
- 35 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(5-(2'-aminosulfonylfenyl)pyrid-2-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(5-(2'-metylsulfonylfenyl)pyrimid-2-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-metyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl)fenyl)aminokarbonyl]-pyrazol;
- 5 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl-3-fluorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 10 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenylaminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl)fenyl)aminokarbonyl]-pyrazol;
- 15 1-(3'-aminoindazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(4-(pyrid-3'-yl-3-fluorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminometylnaft-2'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-hydroksymetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 20 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-metylaminometyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-brommetyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 25 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-pyridiniummetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-aminometyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-N-pyrrolidinylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 30 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-imidazol-1''-yl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-(4''-t-butoksykarbonyl)-piperazin-1''-ylmetyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;
- 35 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'(N,N-dimetylamino)pyridiniummetyl)-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-piperazin-1''-ylmetyl-
[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-N-metylmorfolinium-
metyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

5 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-morfolinometyl-[1,1']-
bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-(N-metyl-N-metoksy-
amino)-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

10 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-metylsulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]triazol;

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)amino-
karbonyl]triazol;

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-metylaminosulfonyl-3-fluor-
[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

15 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-5-[(2'-dimetylaminometyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl)-
aminokarbonyl]tetrazol;

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[(2'-dimetylaminometyl-3-fluor-[1,1']-bifen-
4-yl)aminokarbonyl]pyrazol; og

20 1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-etyl-5-[4'-(2''-dimetylaminometylimidazol-1''-yl)-2'-
fluorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

eller farmasøytisk akseptable salter derav.

7.

25 Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det
omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk effektiv mengde av en
forbindelse ifølge et av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8.

30 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
forbindelsen er valgt blant:

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-
1'-yl-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol;

35

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4(2'-metylimidazol-1'-yl)-2-
fluorfenyl)aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4-(1'-metylimidazol-2'-yl)-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[2'-dimetylaminometyl-3-fluor-[1,1']-bifen-4-yl]aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[2-fluor-4-(N-pyrrolidinokarbonyl)fenyl-aminokarbonyl]pyrazol;

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-N-pyrrolidinylmetyl-[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9.

Forbindelse ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r:

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[[4-[(2'-dimetylaminometyl)imidazol-1'-yl]-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10.

Forbindelse ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r:

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4(2'-metylimidazol-1'-yl)-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11.

Forbindelse ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r:

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[4(1'-metylimidazol-2'-yl)-2-fluorfenyl]aminokarbonyl]pyrazol;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12.

Forbindelse ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r:

5

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2'-dimetylaminometyl-3-fluor-[1,1']-
bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

13.

Forbindelse ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r:

15

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(2-fluor-4-(N-
pyrrolidinkarbonyl)fenyl-aminokarbonyl]pyrazol;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14.

20 Forbindelse ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r:

1-(3'-aminobenzisoksazol-5'-yl)-3-trifluormetyl-5-[(3-fluor-2'-(N-pyrrolidinylmetyl)-
[1,1']-bifen-4-yl)aminokarbonyl]pyrazol;

25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15.

Forbindelse ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t
farmasøytisk akseptable salt er valt blant salter av: salt-, hydrobrom-, svovel-, fosfor-,
30 eddik-, rav-, glukol-, stearin-, melke-, eple-, vin-, sitron-, askorbin-, malein-, fumar-,
toluensulfon-, metansulfon- eller oksalsyre.

16.

Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den har formel I:



I

5

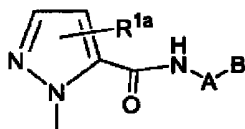
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der:

D-E er substituert med 0-2 R og er valgt fra gruppen:

10 benzimidazolyl; indazolyl og benzisoksazolyl;

R er valgt blant NH_2 og CH_2NH_2 ;

M er:



15

R^{1a} er fraværende eller er $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^1$;

R^1 er valgt blant C_{1-3} alkyl, CF_3 , $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$, NR^2R^{2a} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ og $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{2b}$;

20

R^2 ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-6} alkyl;

R^{2a} ved hver opptreden er valgt blant H og C_{1-6} alkyl;

25 R^{2b} ved hver opptreden er valgt blant C_{1-6} alkyl;

R^{2c} ved hver opptreden er valgt blant OH og C_{1-4} alkoksy;

A er substituert med 0-2 R^4 og er valgt blant: fenyyl, pyridyl, pyrimidyl og isokinolyl;

30

R^4 ved hver opptreden er valgt blant H, OR^2 , F, Cl, C_{1-4} alkyl, $-NO_2$ og NR^2R^{2a} ;

B er substituert med 0-2 R^{4a} og er valgt blant: fenyl, morfolino, imidazolyl, benzimidazolyl og pyridyl;

5

R^{4a} ved hver opptreden er valgt blant H, $(CH_2)_rOR^2$, $(CH_2)_r-Br$, C_{1-4} alkyl, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$ og $CH_2N(CH_3)OCH_3$;

R^5 ved hver opptreden er C_{1-6} alkyl;

10

p er valgt blant 0, 1 og 2;

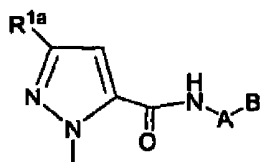
r er valgt blant 0, 1, 2 og 3.

15

17.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

M er



20

18.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

D-E er valgt fra gruppen: 3-aminindazol-5-yl og 3-aminobenzisoksazol-5-yl.

25

19.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

D-E er 3-aminobenzisoksazol-5-yl.

30

20.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

B er imidazolyl substituert med 0-2 R^{4a} .

21.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

A er substitueret med 0-2 R^4 og er valgt blant: fenyl, pyridyl and pyrimidyl; og

5

R^4 , ved hver opptreden, er valgt blant H, OR^2 , F, Cl, C_{1-4} alkyl og NR^2R^{2a} .

22.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

10

A er fenyl substitueret med R^4 ; og

R^4 er F.

15 23.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

R^{1a} er $-(CH_2)_r-R^{1'}$; og

20 $R^{1'}$ er valgt blant H, C_{1-3} alkyl, CF_3 , $(CH_2)_rOR^2$, NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2c}$ og $NR^2SO_2R^{2b}$.

24.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

25 $R^{1'}$ er valgt blant H, C_{1-3} alkyl, CF_3 , $(CH_2)_rOR^2$, $C(O)R^{2c}$ og $NR^2SO_2R^{2b}$.

25.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

30 R^{1a} er CF_3 .

26.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

35 R^{4a} ved hver opptreden er valgt blant H, $(CH_2)_rOR^2$, C_{1-4} alkyl, NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$,
 $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^5$ og $CH_2N(CH_3)OCH_3$.

27.

Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

R^{4a} ved hver opptreden er valgt blant CH_2OR^2 og $CH_2NR^2R^{2a}$.

5

28.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det
omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk effektiv mengde av en
forbindelse i henhold til ett av kravene 8-27.

10

29.

Anvendelse av en forbindelse ifølge ett av kravene 8-27 eller et farmasøytisk akseptabelt
salt derav for fremstilling av et medikament til bruk ved terapi eller prevensjon av en
tromboembolisk lidelse.

15

20